

Введение & Актуальность

Саркома Юинга – агрессивная опухоль мезенхимального происхождения, составляющая по разным данным и классификациям от 10 до 15% от всех костных сарком. Эти опухоли выделяются не морфологически, а как молекулярно-биологическое событие, поскольку опухоли этого семейства в первую очередь выделяются по геномной транслокации с образованием фьюжена EWS/FLI-1. Образовавшийся белковый продукт является регуляторным белком и во многом меняет метаболизм опухолевых клеток, обеспечивая приобретение ими онкогенных свойств. Изменение активности затрагивает и карбоангидразы – группу ферментов, отвечающих за регуляцию pH в клетках и вне их путем проведения обратной реакции гидратации оксида углерода с образованием свободных протонов. Эти ферменты играют важную роль в контроле апоптоза, инвазии и метастазирования в опухолевых клетках. Использование ингибиторов карбоангидраз потенциально является эффективным способом противоопухолевой терапии.

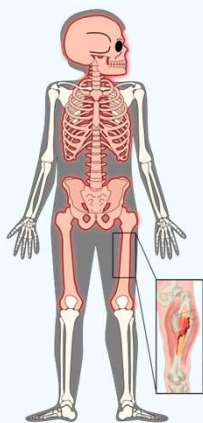


Рис. 1. Основные первичные очаги саркомы Юинга

Цель:

Целью представленной работы было охарактеризовать механизмы клеточной гибели при использовании ингибиторов карбоангидраз в терапии саркомы Юинга на клеточном уровне.

Материалы и методы:

В работе была использована первичная короткоживущая культура саркомы Юинга, полученная в процессе резекции (ES36), и перевиваемая клеточная линия A673 (ATCC). В качестве контроля использовались саркомные клетки, не подверженные терапии ингибиторами. Были проведены тесты на чувствительность клеток к ингибиторам (Alamar Blue, MTT), вестерн-блот анализ супернатантов и окрашивание анексином V.

Результаты:

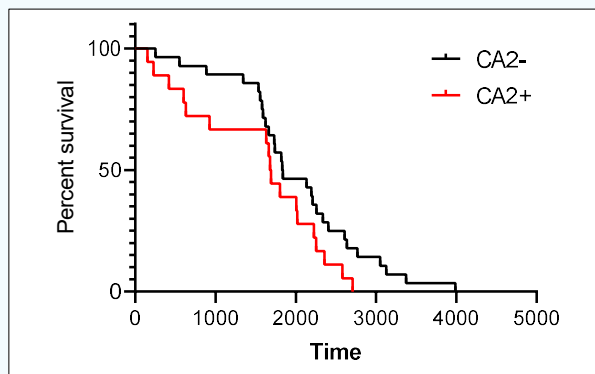
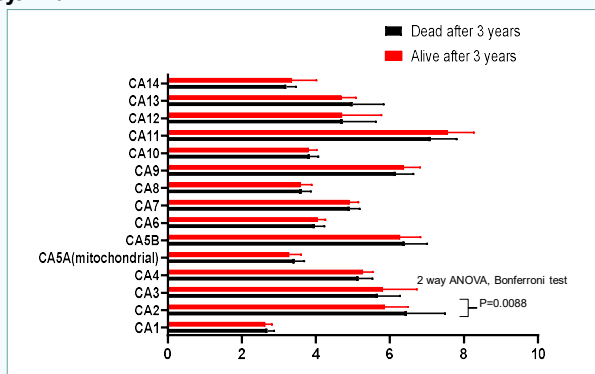
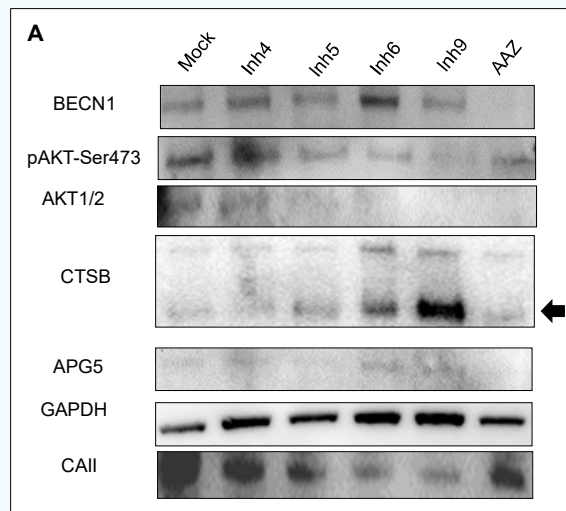
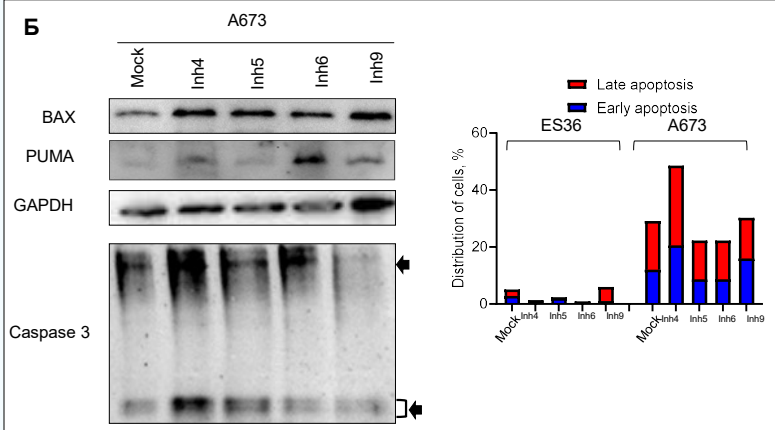


Рис. 1. Корреляция количества мРНК карбоангидраз человека со смертностью и выживаемостью у пациентов с диагнозом саркома Юинга по GEO dataset GSE63155.

Таким образом, нашей целью стала карбоангидраза II. Мы исследовали панель ингибиторов, наиболее перспективные из нее представлены в рамках этого доклада: Inh4 – OX-71, Inh5 – OX-72, Inh6 – OX-73, Inh9 – Py-23 в сравнении со стандартным ингибитором карбоангидраз AAZ.



Б



В

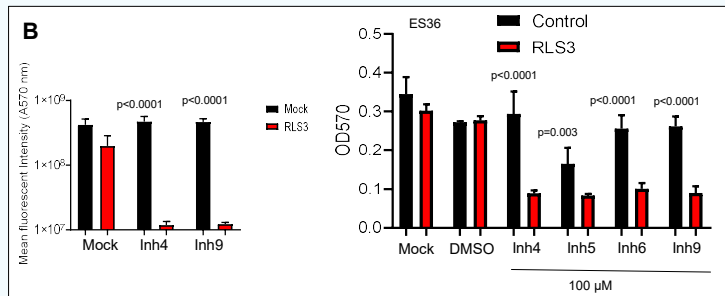


Рис. 2. Характеристики возможных путей клеточной гибели клеток саркомы Юинга, вызываемых терапией ингибиторами карбоангидраз человека. А – Вестер-блот анализ белков, задействованных в путях, характеризующих аутофагию. Б – вестерн-блот анализ и анализ окрашивания анексином V для характеристики вклада апоптоза. В – MTT и Alamar Blue с добавлением индуктора ферроптоза RLS3.

Вывод:

Полученные in vitro результаты позволяют считать ингибиторы карбоангидраз безопасными и эффективными противоопухолевыми агентами, активирующими механизмы клеточной гибели в опухолевых клетках путем ферроптоза.

Контакты:

Файзуллина Дарья Рустемовна



Группа Экспериментальной Биотерапии, Институт Регенеративной Медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Трубецкая 8-1, Москва 119991, Россия

DFaizullina@yandex.ru

Ссылка на профиль Researchgate:

