

Механизмы гибели клеток при действии нового противоопухолевого ингибитора на основе производного индолинона

А.М. Савин, Э.Р. Гандалипов

Национальный исследовательский университет ИТМО,
г. Санкт-Петербург, Россия

Научный руководитель – к.б.н., В.В. Татарский

Научно-исследовательский институт канцерогенеза,
г. Москва, Россия

По данным Всемирной Организации Здравоохранения за 2018 год онкологические заболевания стали причиной смерти каждого шестого человека. Среди них рак молочной железы и злокачественные новообразования толстого кишечника являются одними из наиболее распространённых причин гибели (1,5 млн случаев) [1]. Несмотря на появление новых способов лечения (методы иммунной и генной терапии), химиотерапия по-прежнему остаётся наиболее распространённым методом [2], хотя проблемы общей токсичности и приобретения малигнизированными клетками устойчивости давно известны [3]. В данной работе представлены результаты исследования специфичной токсичности 3,3-бис(1*H*-индол-3-ил)-7-хлориндолин-2-она (далее ЛХТА-1922) и первоначальные исследования механизма его действия.

Во время проверки клеточных линий на восприимчивость с помощью МТТ-теста было обнаружено, что ЛХТА-1922 оказывает эффект ингибирования пролиферации и способствует быстрой гибели некоторых линий (HCT-116, MCF-7, THP-1, MDA-MB-468) в субмикромольных концентрациях, в то время как многие иные клеточные линии оказались полностью не чувствительны к веществу (MDA-MB-231, IMR-32, A549, K562, KU812, Kasumi-1, MV4-11). Среди восприимчивых линий особенно чувствительны оказались клетки эпителиального рака прямой кишки (HCT-116, $IC_{50} = 172,30 \pm 5,73$ нМ) и внутрипротокового рака молочной железы (MCF-7, $IC_{50} = 90,63 \pm 4,17$ нМ). Чувствительность клеточных линий не определяется гистологическим подтипом, онкогенными мутациями и другими известными факторами.

При этом для всех подверженных действию вещества клеточных линий наблюдались сходные морфологические изменения: быстрая утрата контактов с поверхностью субстрата и окружающими клетками, а также визуально заметное набухание. Клеточная гибель при действии ЛХТА-1922 происходила независимо от статуса p53, с такими же морфологическими изменениями. Ядерная морфология при окраске DAPI до и после обработки веществом ЛХТА-1922 не показали признаков апоптотической гибели, так же, как и результаты клеточных циклов, исследованных на ядрах клеток

Вместе с тем, уже через 30-60 мин после обработки культур данным веществом, наблюдается нарушение целостности клеточных мембран, продемонстрированное при помощи окраски пропидия иодидом, что позволяет судить о скоротечно развивающемся некрозе внутри клеток, остающимся при этом характерным только для определённых культур.

Таким образом, нами было идентифицировано соединение, вызывающее некротическую гибель опухолевых клеток с субмикромольной активностью. При этом ЛХТА-1922 демонстрирует эффект только в некоторых опухолевых линиях, в отличие от большинства индукторов некротической гибели, повреждающих клетки неспецифично [4], [5]. Дальнейшие исследования позволят идентифицировать молекулярные мишени ЛХТА-1922 и точный механизм его действия.

Литература

1. Статистика ВОЗ по раку за 2018. [Электронный ресурс] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Corrie, P. G. (2008). Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, 36(1), 24–28. doi: 10.1016/j.mpmed.2007.10.012
3. Alfarouk, K. O., Stock, C.-M., Taylor, S., Walsh, M., Muddathir, A. K., Verduzco, D., ... Rauch, C. (2015). Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp. *Cancer Cell International*, 15(1). doi: 10.1186/s12935-015-0221-1
4. Weng, J.-R., Tsai, C.-H., Kulp, S. K., & Chen, C.-S. (2008). Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent. *Cancer Letters*, 262(2), 153–163. doi: 10.1016/j.canlet.2008.01.033
5. Meng, Q., Goldberg, I. D., Rosen, E. M., & Fan, S. (2000). Inhibitory effects of Indole-3-carbinol on invasion and migration in human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, 63(2), 147–152. doi: 10.1023/a:1006495824158

Зав. Лабораторией ХБК

Виноградов В.В.

Научный руководитель

Татарский В.В.

Авторы

Савин А.М.,

Гандалипов Э.Р.