

УДК 57.085.23

СИНТЕТИЧЕСКАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ КЛЕТОК *MUCN* ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ НЕЙРОБЛАСТОМЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ CDK2

Гандалипов Э.Р. (Университет ИТМО)

Научный руководитель – д.м.н., доцент Штиль А.А.
(Университет ИТМО)

В работе была продемонстрирована специфическая летальность клеток *MUCN* положительной нейробластомы IMR-32 в ответ на действие специфических ингибиторов Cdk2.

Введение. Нейробластомы являются одним из самых распространённых и опасных заболеваний младенческого и раннего детского возраста. При этом более 50% всех выявляемых нейробластом характеризуется повышенной экспрессией гена *MUCN* (и продукта его трансляции p-тус), являющегося пролиферативным активатором в клетках нервной системы. Более того, амплификация *MUCN* также ассоциирована с худшим прогнозом нейробластомы. В связи с этим существует необходимость в создании и характеристике препаратов для таргетной химиотерапии против опухолей нервной системы, в частности нейробластом с выраженной амплификацией *MUCN*.

Основная часть. В рамках данной работы были исследованы новые химические соединения, селективно ингибирующие образование комплекса Cdk2 с циклином E и тем самым практически полностью отключающие функции Cdk2 в клетках. Было показано, что действие данных в микромолярных концентрациях приводит к быстрой гибели (в течение 24 часов) клеток линии IMR-32 нейробластомного генеза с повышенной амплификацией *MUCN*. При этом эффект полностью отсутствовал на донорских человеческих мезенхимальных стволовых клетках и фибробластах лёгкого эмбриона, а также на клетках линии SH-SY5Y нейробластомного генеза без повышенной амплификации *MUCN*.

Было показано, что действие препарата вызывает цитостатический эффект на клетки IMR-32 с выраженным арестом в G₁-фазе клеточного цикла через 18 часов после добавления препаратов. При этом на линии SH-SY5Y данного эффекта не наблюдалось даже спустя 72 часа после добавления препарата.

Данный цитостатический эффект приводит к гибели всей популяции клеток IMR-32 посредством активации апоптотических каскадов, что было показано путём окрашивания на специфические маркеры раннего апоптоза спустя 18 часов после начала инкубации. Более того, эффект исследуемых препаратов нереверсивный, и спустя месяц после отмывки препарата персистирующие клетки отсутствуют.

Выводы. На основании полученных данных нами были сделаны выводы о перспективности исследуемых соединений в качестве потенциальных препаратов для терапии нейробластомы с повышенной экспрессией *MUCN*, однако перед этим необходимо качественно и количественно подтвердить механизм действия соединений на комплекс Cdk2 с циклином E.

Гандалипов Э.Р. (автор)

Подпись

Штиль А.А. (научный руководитель)

Подпись

