

РОЛЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДАВЛЕНИЯ БЕЛКА NONO В ИНДУКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ГИБЕЛИ КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Погодаева С. С.¹, Маммадова Л. В.¹

Научный руководитель – канд. биол. наук, Кучур О. А.¹

¹Университет ИТМО

pogodaeva@itmo.ru

Работа поддержана грантом РФФИ №24-15-00097

Введение

Нейробластома - опухоль, развивающаяся из нервного гребня, чаще всего локализуется в надпочечниках. На неё приходится около 15% летальных исходов среди всех детских злокачественных новообразований. Одним из ключевых прогностически неблагоприятных факторов группы пациентов с высоким риском является амплификация гена MYCN. Достижение устойчивой ремиссии при этом заболевании все ещё остается проблемой. Одной из используемых в терапии уязвимостей для опухолей является накопление в микроокружении опухоли активных форм кислорода (АФК) [1]. Однако клетки приспосабливаются к этому при помощи усиления защитных антиоксидантных систем (глутатионовый, тиоредоксиновый путь и др.). Критическая роль этих путей для нейробластомы рассматривалась в работе Konstantinos V. Floros, где определили, что MYCN-амплифицированные клетки нейробластомы уязвимы к подавлению белка тиоредоксинредуктазы TxrR1 при воздействии препаратом ауранофин [2]. На модели трижды негативного рака молочной железы ТНРМЖ было установлено, что ауранофин способен подавлять белок NONO [3].

Основная часть

Цель работы - установить взаимосвязь между белком NONO и окислительным стрессом в клеточных линиях нейробластомы с (Kelly) и без (SK-N-AS) амплификации MYCN при фармакологическом (ауранофин) и генетическом (siRNA) воздействиях. В качестве неопухолевого контроля использовалась клеточная линия фибробластов HS5.

Было замечено, что в MYCN-амплифицированные клеточные линии нейробластомы обладают существенной чувствительностью к ауранофину: показатель IC50 составил ~0.39 мкМ для Kelly и ~1.39 мкМ для SK-N-AS. Оценка индукции окислительного стресса при помощи окрашивания DCFH₂-DA продемонстрировала, что ауранофин приводит к большему накоплению АФК в клетках Kelly ~75%, чем в клетках SK-N-AS с нормальной копийностью MYCN ~32%. С помощью проточной цитометрии было оценено накопление клеток в subG₁ фазе: для Kelly гибель была более выраженной ~ 60%, в отличие от SK-N-AS, где гибель была <20%. Поскольку ауранофин также способен подавлять NONO, мы предположили, что часть прооксидантного эффекта от препарата может происходить через нарушение функций NONO. Генетическое подавление NONO с использованием siRNA приводило к выраженному росту уровня АФК в обеих линиях (с более сильным эффектом в Kelly). На контрольной клеточной линии HS5 наблюдаемые эффекты были незначительны.

Выводы

В клетках нейробластомы NONO играет ключевую антиоксидантную роль, и его подавление (как генетическое, так и фармакологическое) вызывает выраженное накопление АФК с последующим апоптозом, особенно в MYCN-амплифицированных

линиях. Окислительный стресс является важным терапевтическим эффектом, который активно используется при разработке и исследовании агентов, направленных на лечение опухолей, включая высокорисковую нейробластому, где такая уязвимость может способствовать преодолению резистентности.

Литература

1. Novotny N. M., Grosfeld J. L., Turner K. E., Rescorla F. J., Pu X., Klaunig J. E. и др. Oxidative status in neuroblastoma: a source of stress? // *Journal of pediatric surgery*. – 2008. – Т. 43, № 2. – С. 330–334.
2. Floros K. V., Cai J., Jacob S., Kurupi R., Fairchild C. K., Shende M. и др. MYCN-amplified neuroblastoma is addicted to iron and vulnerable to inhibition of the system Xc-/glutathione axis // *Cancer research*. – 2021. – Т. 81, № 7. – С. 1896–1908.
3. Kim S. J., Ju J. S., Kang M. H., Eun J. W., Kim Y. H., Ranninga P. V. и др. RNA-binding protein NONO contributes to cancer cell growth and confers drug resistance as a theranostic target in TNBC // *Theranostics*. – 2020. – Т. 10, № 18. – С. 7974–7992.