

Противоопухолевая активность Кураксина в отношении опухолей кроветворной системы *in vitro* и *in vivo*

Научный руководитель – Кирсанов Кирилл Игоревич

Фетисов Т.И.¹, Кирсанов К.И.²

1 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: timkatryam@yandex.ru*; 2 - Российский университет дружбы народов, Медицинский факультет, Москва, Россия, *E-mail: lesovenok@yandex.ru*

Кураксин CBL0137 - новое негеноотоксичное ДНК-тропное соединение, обладающее противоопухолевой активностью. В основе противоопухолевого эффекта Кураксина лежит его способность взаимодействовать с комплексом FАCT, выполняющим роль гистонового шаперона, что в свою очередь вызывает перераспределение комплекса FАCT с транскрибируемых регионов хроматина. Интегральным эффектом такого воздействия является активация p53- и IFN-зависимых сигнальных путей, а также ингибирование сигнальных путей NF-κB, Notch и HIF-1α [1,2]. Ранее нами показано, что Кураксин ингибирует сигнальный путь WNT в клетках рака толстой кишки, также аналогичный эффект наблюдался на клеточных линиях рака предстательной железы, легкого и молочной железы. Опухоли кроветворной системы (ОКС) - гетерогенная группа злокачественных новообразований кроветворной системы, в патогенезе которых лежат генетические нарушения, приводящие к изменению активности различных сигнальных путей. Для данной группы новообразований наиболее общим результатом генетических нарушений является aberrантная активность сигнального пути WNT. В результате чего в клетках запускаются механизмы активации пролиферации, ингибирования апоптоза, множественной лекарственной устойчивости, а также эти клетки приобретают фенотип стволовых клеток. Таким образом, соединения, влияющие на сигнальный путь WNT, являются перспективными в терапии ОКС. Чтобы оценить противоопухолевый эффект Кураксина на клетки ОКС, мы использовали клеточные линии человека (KG1, K562, CCRF SB, H929) и мышиную клеточную линию WENI-3. Методом МТТ было показано, что CBL0137 обладает дозозависимым и времязависимым цитотоксическим эффектом, который наблюдался во всех клеточных линиях. Методом проточной цитофлуориметрии продемонстрировано, что CBL0137 во всех клеточных линиях индуцирует арест клеточного цикла в G0 и апоптоз. Методом ПЦР в реальном времени с использованием системы Human Cancer Pathway Finder RT2Profiler PCR Array (Qiagen) показано изменение экспрессии генов, осуществляющих регуляцию клеточного цикла и апоптоза. Стоит отметить, что ряд генов, экспрессия которых снижалась при обработке Кураксином, относились к WNT-зависимым генам. При моделировании лейкоза на мышях было продемонстрировано, что введение CBL0137 приводит к снижению частоты и степени инфильтрации лимфатических узлов, печени и селезенки опухолевыми клетками WENI-3. Таким образом, нами была продемонстрирована противоопухолевая активность Кураксина *in vitro* и *in vivo* в отношении опухолей кроветворной системы, которая может быть связана со способностью Кураксина ингибировать активность сигнального пути WNT в данных клетках. Проект был выполнен при поддержке гранта РФФ № 17-75-20124.

Источники и литература

- 1) 1) Gasparian A.V., Burkhart C.A., Purmal A.A., et al. Curaxins: anticancer compounds that simultaneously suppress NF-κB and activate p53 by targeting FАCT. *Sci Transl Med.* 2011 Aug 10; 3(95): 95ra74.

- 2) Leonova K., Safina A., Neshet E., et al. TRAIN (Transcription of Repeats Activates INterferon) in response to chromatin destabilization induced by small molecules in mammalian cells. *Elife*. 2018 Feb 5;7.