

Ингибитор аутофагии повышает чувствительность клеток остеосаркомы к химиотерапии

Галчева Маргарита Александровна

Студент (бакалавр)

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

E-mail: galcheva.rita@yandex.ru

Аутофагия является высококонсервативным процессом деградации внутриклеточных структур и молекул, в том числе поврежденных белков и органелл [2]. Данный механизм обеспечивает нормальное функционирование здоровых клеток организма, однако в последнее время накапливается все больше данных об участии аутофагии в различных патологических процессах, в том числе онкологических заболеваниях [3].

В контексте рака аутофагия играет двойную роль: с одной стороны, стимулирует гибель раковой клетки, с другой, выступает как защитная система во время химиотерапии, активируя лекарственную устойчивость [1]. Для многих типов рака была показана зависимость между активацией системы аутофагии и плохим прогнозом для пациента, поэтому разработка терапевтических стратегий, направленных на ингибирование данного процесса, может повысить эффективность традиционных методов лечения.

Мы предположили, что комбинированная терапия с использованием блокатора одного из этапов аутофагии, хлорохина (CQ) [4], может повысить чувствительность клеток остеосаркомы к химиопрепарату - этопозиду.

В экспериментальной части работы использовали клеточные линии остеосаркомы человека - Nos, а также OS921 и OS1056 - полученные от пациентов, прошедших курс химиотерапии. На первом этапе работы с помощью ПЦР в реальном времени мы установили, что после инкубации клеток с разными концентрациями этопозиды дозозависимо повышалась экспрессия генов-маркеров аутофагии p62, ULK1, что свидетельствовало об активации данного механизма. Далее с помощью МТТ-теста определили, что ингибитор аутофагии CQ в концентрации 25 мкМ повышал чувствительность клеток остеосаркомы к этопозиду в среднем на 25%. Снижение физиологической и пролиферативной активности раковых клеток после применения комбинаций препаратов регистрировали с использованием метода "заращение царапины" и системы xCelligence. Полученные результаты свидетельствовали о повышении ответа на химиотерапию в присутствии CQ и подтвердили эффективность выбранной стратегии комбинированной терапии для клеток остеосаркомы.

Источники и литература

- 1) Andrew Thorburn. Autophagy and Cancer Therapy / Andrew Thorburn, Douglas H. Thamm, Daniel L. Gustafson // Molecular Pharmacology. – 2014. – V. 85(6). – P. 830-838. 10.1124/mol.114.091850
- 2) Angelique V. Targeting autophagy in cancer / Angelique V., Matheus Dyczynski, Rani Ojha, Ravi K. // Cancer. – 2018. – V. 124. – P. 3307-3318. 10.1002/cncr.31335
- 3) Francesca Cuomo. Autophagy Function and Dysfunction: Potential Drugs as Anti-Cancer Therapy / Francesca Cuomo, Lucia Altucci, Gilda Cobellis // Cancers. – 2019. – V. 11(10). – P. 1465. 10.3390/cancers11101465
- 4) Mario Mauthe. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosomelysosome fusion / Mario Mauthe, Idil Orhon, Cecilia Rocchi // Autophagy. – 2018. – V. 14(6) – P. 1435-1455. 10.1080/15548627.2018.1474314