

Лизиндеметилазы как инновационные мишени для персонализированной терапии лимфом

Жданкина Виктория Игоревна

Студент (магистр)

Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: zhdankina.viktoria@yandex.ru

Лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных заболеваний, поражающих лимфатическую систему. Среди них наиболее часто встречаются В-клеточные неходжкинские лимфомы. Они включают в себя диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Беркитта и малую лимфоцитарную лимфому [1]. Несмотря на значительный прогресс в лечении лимфоидных заболеваний, до сих пор не существует успешного лечения для больных с рецидивами или устойчивостью к терапии. Для таких пациентов требуются подходы к терапии с использованием новых таргетных мишеней.

По мере углубления знаний патогенеза опухолей выяснилось, что возникновение и развитие опухолей связано не только с генными мутациями, но и с нарушением архитектуры хроматина, ведущим к неправильной эпигенетической регуляции [2]. В настоящее время растет количество доказательств, подтверждающих важность эпигенетических изменений в образовании лимфом [3].

Для выявления значимых эпигенетических мишеней для лимфоидных опухолей был проведен биоинформатический анализ с использованием базы данных DerMap, которая включает сведения о влиянии делеции генов на пролиферацию и жизнеспособность опухолей. Было выявлено, что лизиндеметилаза KDM5C необходима для многих клеточных линий лимфом. Поскольку лизиндеметилазы чувствительны к внешним факторам, они могут стать многообещающими мишенями в терапии лимфом. Для создания ингибиторов KDM5C была применена технология разработки лекарственных средств на основе малых молекул. Данные низкомолекулярные органические соединения на основе тетразамещенных производных пиразола неселективно взаимодействуют с каталитическим центром KDM.

Из серии, состоящей из 8 соединений, ингибитор “BB 0278937” имел цитотоксический эффект на двух линиях лимфом: RPMI 8226 - плазмочитома и NAMALWA - лимфома Беркитта. По результатам цитотоксических тестов для RPMI 8226 полулетальная концентрация составляет 10 мкМ, а для NAMALWA - 20 мкМ. Также с помощью анализа клеточного цикла был определен предположительный тип клеточной гибели после двухдневной инкубации с двойной полулетальной дозой “BB 0278937”: большинство клеток претерпевали апоптоз. Для NAMALWA наблюдалась иная реакция на ингибитор KDM: клетки оставались в G1, не продвигаясь по клеточному циклу, что говорит о цитостатическом характере действия соединения.

Источники и литература

- 1) Cohen JB. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018. Vol. 2018. P. 75-82.
- 2) Hanahan D., Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: New Dimensions // Cell. 2022. Vol. 12(1). P. 31-46.

- 3) Harrop S., Yannakou CK., Van Der Weyden C. Epigenetic Modifications in Lymphoma and Their Role in the Classification of Lymphomas // Hemato. 2022. Vol. 3(1). P. 174-187.