**Гены *ELOVL5* и *IGFBP6* модулируют чувствительность**

**клеток рака молочной железы к ферроптозу**

***Разумовская А.В.,1,2 Никулин С.В.,2 Тоневицкий А.Г.2***

*Студент, 6 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова*,

*химический факультет, Москва, Россия*

*2Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,*

*факультет биологии и биотехнологии, Москва, Россия*

*E-mail:* *razumovskaya\_00@mail.ru*

На сегодняшний деньлидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности женщин от злокачественных новообразований занимает рак молочной железы (РМЖ). Ранее в нашей лаборатории были выявлены значимые прогностические маркеры данного типа рака, а именно пара генов *ELOVL5* и *IGFBP6*, уровень экспрессии которых позволяет предсказать вероятность рецидива с высокими чувствительностью и специфичностью, а низкая экспрессия данных генов соответствует неблагоприятному прогнозу. *IGFBP6* является секретируемым белком, который связывается с инсулиноподобными факторами роста (IGF), предотвращая их действие на клетки*,* а *ELOVL5* принимает непосредственное участие в удлинении полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые играют важную роль в метаболизме раковых клеток. Целью данной работы было изучение влияния сниженной экспрессии генов *ELOVL5* и *IGFBP6* на изменения липидного обмена в клетках рака молочной железы.

В исследовании в качестве модели были использованы клетки MDA-MB-231 со стабильным нокдауном гена *ELOVL5* или гена *IGFBP6*. Для оценки экспрессии генов использовали транскриптомный и протеомный анализы, а также ОТ-ПЦР. Содержание индивидуальных жирных кислот в клетках и кинетику поглощения ПНЖК клетками из питательной среды измеряли с помощью ВЭЖХ. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью MTS теста. Проточную цитометрию использовали для измерения активации апоптоза. Для оценки накопления активных форм кислорода и образования липидных капель использовали флуоресцентную микроскопию. Активность антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы (GPx4) измеряли колориметрическим методом.

Мы обнаружили, что нокдаун гена *IGFBP6* приводит к значительным изменениям профиля жирных кислот в клетках РМЖ и экспрессии многих генов, связанных с метаболизмом липидов. Поскольку известно, что некоторые ПНЖК ингибируют пролиферацию и вызывают гибель раковых клеток, мы также проверили реакцию клеток на отдельные ПНЖК и на комбинации докозагексаеновой кислоты (ДГК, n-3 ПНЖК) со стандартными химиотерапевтическими препаратами. Наши данные свидетельствуют о том, что внешние ПНЖК вызывают гибель клеток путем активации ферроптоза, железозависимого механизма гибели клеток с избыточным перекисным окислением липидов, а нокдаун каждого из рассматриваемых генов повышает чувствительность клеток к ферроптозу, вероятно, за счет значительного снижения активности антиоксидантного фермента GPx4. Кроме того, этому могут также способствовать наблюдаемые изменения липидного обмена после нокдауна гена *IGFBP6* и усиленное поглощение некоторых ПНЖК клетками из внешней среды. Применение стандартных химиотерапевтических препаратов в сочетании с индукторами ферроптоза показало, что в ряде случаев последние могут значительно усиливать действие препаратов, особенно в отношении клеток с низкой экспрессией гена *IGFBP6*.

Таким образом, результаты этого исследования показывают, что добавление ПНЖК к схеме лечения РМЖ с низкой экспрессией генов *IGFBP6* и *ELOVL5* в опухолевой ткани может быть потенциально полезным и заслуживает дальнейшего изучения в более приближенных к клиническим условиях.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований НИУ ВШЭ и частично РНФ (проект № 19-15-00397).*