

**Влияние энхансерных РНК на рост и лекарственную устойчивость
глиобластомы человека**

Научный руководитель – Купраш Дмитрий Владимирович

Симонова Анастасия Владимировна

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия

E-mail: simonova_a_v@mail.ru

Одной из причин низкой выживаемости пациентов с глиобластомой является её устойчивость к темозоломиду - применяемому в химиотерапии алкилирующему агенту [2]. Поиск новых мишеней для лечения глиобластомы представляется важной задачей в молекулярной биологии рака.

Чрезмерная активация тканеспецифичных энхансеров, регулирующих экспрессию многих онкогенов, способна приводить к неограниченному клеточному росту [4]. Известно, что некодирующие энхансерные РНК (эРНК), транскрибирующиеся с данных областей генома, могут быть функционально активными и влиять как на чувствительность к химиотерапии [5], так и на экспрессию генов, участвующих в злокачественной трансформации клеток [3]. Цель данной работы - изучение влияния эРНК на рост и устойчивость глиобластомы человека к темозоломиду.

Используя открытые базы данных, была обнаружена аннотированная эРНК в локусе гена STAT3, влияющего на чувствительность клеток глиобластомы к темозоломиду [1]. Нокдаун найденной эРНК методом РНК-интерференции в клеточной линии глиобластомы DBTRG-05MG привел к снижению как экспрессии гена STAT3, так и пролиферации клеток при добавлении темозоломида через 96 часов после их посадки на клеточный анализатор xCELLigence. Нокдаун гена STAT3 в DBTRG-05MG продемонстрировал схожую картину клеточного роста, что подтверждает гипотезу о влиянии обнаруженной эРНК на данный ген. Кроме того, была проанализирована экспрессия найденной эРНК в клеточных культурах, полученных из первичных опухолей пациентов с глиобластомой и имеющих низкое число пассажей. Нокдаун эРНК в культуре, показавшей наибольший уровень её экспрессии, также привёл к снижению резистентности клеток глиобластомы к темозоломиду.

Таким образом, исследование эРНК, влияющих на рост и развитие глиобластомы, может помочь с поиском потенциальных терапевтических мишеней данного заболевания.

Проект финансируется грантом РФФИ №24-24-00130.

Источники и литература

- 1) Lee, E. S., Ko, K. K., Joe, Y., Kang, S. G., & Hong, Y. K. (2011). Inhibition of STAT3 reverses drug resistance acquired in temozolomide-resistant human glioma cells. *Oncology letters*, 2(1), 115-121
- 2) Lee, S. Y. (2016). Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes & diseases*, 3(3), 198-210
- 3) Sartorelli, V., & Lauberth, S. M. (2020). Enhancer RNAs are an important regulatory layer of the epigenome. *Nature structural & molecular biology*, 27(6), 521-528
- 4) Yao, J., Chen, J., Li, L. Y., & Wu, M. (2020). Epigenetic plasticity of enhancers in cancer. *Transcription*, 11(1), 26-36

- 5) Zhang, Z., Lee, J. H., Ruan, H., Ye, Y., Krakowiak, J., Hu, Q., ... & Han, L. (2019). Transcriptional landscape and clinical utility of enhancer RNAs for eRNA-targeted therapy in cancer. *Nature communications*, 10(1), 4562