

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНГИБИРОВАНИЕ КИНАЗЫ mTOR КАК НОВАЯ МОДЕЛЬ ИНДУКЦИИ ПОКОЯЩЕГОСЯ СОСТОЯНИЯ РАКОВЫХ КЛЕТОК

Александрова К.В., Суворова И.И.

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

aleksandrova_k_v@mail.ru

В настоящее время одной из неразрешённых проблем в области онкологии остаётся явление рецидива заболевания после, казалось бы, успешного лечения. Одной из достоверных причин рецидива являются покоящиеся диссеминированные раковые клетки, отделившиеся от первичной опухоли и обратимо остановившие свою пролиферацию в специфических нишах организма. При этом до сих пор нет полного понимания природы спящих опухолевых клеток. Предполагается, что покоящиеся раковые клетки способны воспроизводить механизмы клеточного сна, задействованные стволовыми клетками. Так, например, в спящих стволовых клетках подавляется активность киназы mTOR (mammalian target of rapamycin), а её ингибирование вводит эмбриональные стволовые клетки в состояние диапаузы. В данном исследовании мы предлагаем новую модель индукции спящего состояния опухолевых клеток, основанную на ингибировании киназы mTOR.

При различных концентрациях ингибитора mTOR AZD8055 опухолевые клетки глиобластомы (T98G), аденокарциномы лёгкого (A549) и тератокарциномы яичника (PA-1) инкубировались в течение семи дней. AZD8055 эффективно вводил клетки в состояние пролиферативного блока – это было показано при помощи кривых роста и данных секвенирования РНК. Ингибирование mTOR не сопровождалось клеточной гибелью, что подтверждается результатами проточной цитометрии; кроме того, в клетках не происходит увеличения экспрессии генов, участвующих в апоптозе. После отмены действия AZD8055 раковые клетки возобновляли пролиферацию, но в зависимости от концентрации агента клеткам требовалось разное количество времени для восстановления исходной популяции, что говорит о различной глубине индуцируемого состояния покоя опухолевых клеток.

Анализ маркеров стволовости – CD133, CD44, CD49f, – показал, что состояние покоя, индуцируемое воздействием AZD8055, не приводит к увеличению экспрессии данных маркеров в клетках линии PA-1. В наиболее глубоко спящих опухолевых клетках линий A549 и T98G увеличивалась экспрессия CD133 и CD49f соответственно.

Таким образом, мы предлагаем новую модель изучения состояния покоя раковых клеток; на её более полное описание и детальное изучение процессов, сопровождающих ингибирование mTOR, будут направлены дальнейшие исследования.

Работа поддержана грантом РФФИ № 23-25-10017.