

**Петровские чтения (фундаментальная онкология)**

**Таргетный анализ экспрессии мРНК в тканевых пластинках карцином яичника под влиянием обработки цисплатином и митомицином**

*Ни Валерия Игоревна, Баскина Софья Владимировна, Косьмин Артём Валерьевич,  
Венина Айгуль Рифовна, Иванцов Александр Олегович*

**Место работы:** ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**E-mail:** aioflammeus203@gmail.com, sonyabskn@gmail.com, perfringeman@gmail.com, garifullina.aigul@gmail.com, shurikiv@mail.ru

**Ключевые слова:**

рак яичника, тканевые пластинки

**Актуальность:**

Известно, что рак яичника (РЯ) обладает чувствительностью к препаратам платины – лекарства данной группы входят в стандартную схему лечения РЯ. Однако рецидивы зачастую резистентны к этой категории препаратов. Разработка *ex vivo* моделей для персонализированного определения спектра химиочувствительности опухолей представляется актуальной задачей. Злокачественные опухоли, помимо раковых, состоят из иммунных, эндотелиальных клеток, фибробластов и внеклеточной матрицы. Подобное микроокружение имеет большое значение при изучении биологии рака и, в частности, ответа на химиотерапию. Применение тканевых пластинок (*organotypic tumor slice*), в которых сохранена цитоархитектоника новообразования, позволяет получить более достоверные данные по химиочувствительности, чем, например, МТТ-тест.

**Цель:**

Провести анализ экспрессии мРНК в тканевых пластинках РЯ, обработанных цитостатическими препаратами – цисплатином и митомицином.

**Материалы и методы:**

Для получения тканевых пластинок использованы *high-grade* серозные карциномы яичника от пациенток – носительниц мутаций BRCA1 c.5030\_5033delGTTA и BRCA2 Q2024X (случаи OC3 и OC4, соответственно). Из опухолей на вибрационном микротоме получали тонкие серийные срезы толщиной 400 мкм и помещали их в питательную среду с добавлением химиопрепаратов ((митомицин Ц в концентрации 30 мкг/мл и 70 мкг/мл, цисплатин – 10 мкг/мл и 20 мкг/мл) и их сочетаний (митомицин С 30 мкг/мл + цисплатин 10 мкг/мл и митомицин С 70 мкг/мл + цисплатин 20 мкг/мл). Образцы культивировали в течение 24 часов и анализировали экспрессию мРНК с помощью панели Qiagen Human Cancer Transcriptome, включающей 395 генов, вовлеченных в апоптоз, клеточное старение, метаболизм, эпителиально-мезенхимальный переход, регуляцию клеточного цикла, ангиогенез, поддержание теломер, репарацию ДНК и ответ на гипоксию.

**Результаты:**

При сравнении с контрольными образцами тканевых пластинок, также инкубированных в среде в течение 24 часов, в обработанных образцах наблюдается подавление гликолиза и ответа на гипоксию. При использовании комбинации митомицин Ц и цисплатин наиболее существенно снижалась экспрессия генов HK2, PFKFB4 (ферменты гликолиза), транспортера глюкозы GLUT1 (SLC2A1), CA9 (карбоангидраза), проангиогенных факторов FLT1 и ANGPTL4 и транспортера SLC16A3 (MCT4 – ген, кодирующий мембранный белок, «выкачивающий» избыток лактата, образующегося при гликолизе).

**Выводы:**

Эти результаты могут свидетельствовать о том, что эффективность воздействия комбинации цисплатина и митомицина Ц (активного в условиях пониженного содержания кислорода в клетке) связана с ингибированием эффекта Варбурга. Возможно, это обусловлено снижением эффективности работы системы репарации в условиях гипоксии и ролью лактата в индуцировании ангиогенеза и формировании иммуносупрессорного комплекса. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 19-15-00168.

**Список литературы:**

1. Granchi C., Minutolo F. Anticancer agents that counteract tumor glycolysis //ChemMedChem. – 2012. – Т. 7. – №. 8. – С. 1318-1350.
2. Keyes S. R. et al. Chemotherapeutic attack of hypoxic tumor cells by the bioreductive alkylating agent mitomycin C //Advances in enzyme regulation. – 1985. – Т. 23. – С. 291-307.
3. Meijer T. G. et al. Ex vivo tumor culture systems for functional drug testing and therapy response prediction // Future science OA. – 2017. – Т. 3. – №. 2. – С. FSO190.
4. Naipal K. A. T. et al. Tumor slice culture system to assess drug response of primary breast cancer //BMC cancer. – 2016. – Т. 16. – №. 1. – С. 1-13.
5. Pelicano H. et al. Glycolysis inhibition for anticancer treatment //Oncogene. – 2006. – Т. 25. – №. 34. – С. 4633-4646.