

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-261

ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ КОМБИНАЦИЙ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ  
НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ТРАНСКРИПТОМА ДЛЯ ЛИНИЙ  
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ И НЕЙРОБЛАСТОМЫ\*

IDENTIFICATION OF THE MOST EFFECTIVE COMBINATIONS  
OF ANTICANCER DRUGS BASED ON TRANSCRIPTOME DATA FROM NON-SMALL CELL LUNG  
CANCER AND NEUROBLASTOMA CELL LINES

А. М. Михеева<sup>1,2</sup>, В. С. Прасолов<sup>2</sup>, Т. Д. Лебедев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт, Долгопрудный

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

A. M. Mikheeva<sup>1,2</sup>, V. S. Prasolov<sup>2</sup>, T. D. Lebedev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny

<sup>2</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow

✉ alesyamikheeva@gmail.com

#### Аннотация

Таргетная терапия является перспективным направлением лечения злокачественных заболеваний. Правильно подобранные комбинации таргетных препаратов могут усиливать действие друг друга и повышать эффект от лечения. В данной работе рассмотрены наиболее эффективные комбинации препаратов с ингибитором SRC киназ Bosutinib, которые подобраны на основе данных транскриптома линий немелкоклеточного рака легких и нейробластомы под действием Bosutinib, и описаны изменения внутриклеточных структур, вызванные влиянием этих комбинаций.

#### Abstract

Targeted therapy is a promising direction in the treatment of malignant diseases. Properly selected combinations of targeted drugs enhance action of each other and enhance the effect of treatment. This work demonstrates the most effective combinations of drugs with the SRC kinase inhibitor bosutinib. These drugs selected on the basis of transcriptome data from non-small cell lung cancer and neuroblastoma lines treated of bosutinib, and also describes changes in intracellular structures caused by the influence of these combinations.

Число случаев онкологических заболеваний растет, что подчеркивает необходимость разработки современных и эффективных методов лечения. Химиотерапия зачастую не только не приводит к положительному эффекту, но и может вызвать пагубные необратимые процессы. Большой перспективой обладает метод таргетной терапии, которая характеризуется применением противораковых препаратов, нацеленных на конкретную молекулярную мишень. Известно, что в раковых клетках по сравнению со здоровыми значительно выше активность киназ семейства SRC. Ингибитор Bosutinib воздействует на киназы этого семейства и приводит к гибели клеток. Однако не исключено, что подавление конкретных молекулярных мишеней способствует активации сопутствующих сигнальных путей, которые могут спровоцировать развитие устойчивости к препарату. Действие на эти пути комбинацией препаратов позволит повысить эффективность лечения. Однако для этого необходимо сформулировать принцип отбора наиболее эффективных комбинаций.

На основе данных транскриптома линий немелкоклеточного рака легких (H1299) и нейробластомы (SH-SY5Y) мы выявили сигнальные пути, активность которых меняется в результате действия Bosutinib. В клетках H1299 подавляются пути, ответственные за миграцию, регуляцию клеточного цикла, ангиогенез и передачу сигнала. А также наблюдается повышение активности путей STAT, mTOR, ответственных за клеточную гибель, путей, с участием рецепторных тирозинкиназ VEGFR2, PDGFR, фосфатазы PTEN, участвующей в ДНК репарации, и p38 и GATA2, регулирующих процессы транскрипции и трансляции. В клетках нейробластомы SH-SY5Y под действием препарата Bosutinib значительно снизилась активность путей, ответственных за передачу сигнала, регулируемых Ret, KIT, и путей, влияющих на клеточную гибель, с участием VEGF и TNFR2, а также приостановлен синтез микротрубочек. Активация процессов, ответственных за синтез свободной формы железа, подтверждает гибель клеток.

\* Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 23-74-10103).

© А. М. Михеева, В. С. Прасолов, Т. Д. Лебедев, 2024

В данной работе мы провели оценку синергии совместного действия Bosutinib с препаратами иного действия. Выбор этих препаратов осуществляли на основе изменения активности сигнальных путей под влиянием Bosutinib. В результате мы выявили ряд наиболее эффективных комбинаций для линий немелкоклеточного рака легких и нейробластомы. Преимущественно мы наблюдали синергию с теми препаратами, действие которых направлено на сигнальные пути с повышенной активностью. Например, на линию немелкоклеточного рака легких оказывает эффект Sunitinib. Вероятно, это связано с тем, что в клетках повышена активность сигнальных путей с участием VEGFR и PDGFR, а также вызывали синергию PIM и Rapamycin, которые ингибируют активные сигнальные пути STAT и mTOR соответственно. Мы наблюдали синергичный эффект и для препарата Panobinostat. Для линии нейробластомы эффект синергии мы наблюдали для комбинации Bosutinib с Venetoclax.

Для того чтобы определить, какими именно процессами вызвана гибель клетки, мы сравнили изменения, происходящие с митохондриями, лизосомами, каспазами и свободной формой железа под действием монотерапии и препаратов в комбинации. В клетках нейробластомы комбинация препаратов Bosutinib и Venetoclax вызывают рост активности лизосом, что может свидетельствовать о некрозе клеток. Однако комбинации препаратов, действие которых также было направлено на мишени с высокой активностью, но не приводило к синергии, способствовали снижению миграции клеток друг к другу, вызванную Bosutinib. Результаты данной работы будут полезны при изучении совместного действия препаратов и их влияния на внутриклеточные процессы.