

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-295

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ДНКАЗЫ I
И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ВДНК
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ *

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF DNASE I AND PATHOLOGICAL EFFECTS
OF CFDNA IN VARIOUS TUMOR DISEASES

Л. А. Алексеева, А. А. Филатова, Н. Л. Миронова

*Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*

L. A. Alekseeva, A. A. Filatova, N. L. Mironova

*Institute of Chemical Biology
and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk*

✉ alekseeva.mila.23@yandex.com

Аннотация

Избыточная внеклеточная ДНК (внДНК) при развитии патологических заболеваний может выступать в качестве активатора различных процессов, приводящих к усилению туморогенеза, в том числе к прямой активации опухолевых клеток. ДНКазы I предлагаются в качестве эффективного противоопухолевого и антиметастатического препарата.

Abstract

Excess cell-free DNA (cfDNA) during the development of pathological diseases can act as an activator of various processes leading to increased tumorigenesis, including direct activation of tumor cells. DNase I is proposed as an effective antitumor and anti-metastatic drug.

Внеклеточная циркулирующая ДНК (внДНК) представляет интерес в качестве жидкостной биопсии для ранней диагностики и прогноза течения различных заболеваний. Все чаще предлагаются варианты использования жидкостной биопсии для молекулярного профилирования рака. Кроме того, выдвигаются предположения о возможных патогенных эффектах избыточной внДНК. В норме клиренс внДНК осуществляется в том числе секреторными нуклеазами. Тем не менее при патологических состояниях нормальное функционирование ДНКаз может нарушаться.

Нашей группой на нескольких мышинных моделях опухолей (карцинома легких LLC, меланома B16, лимфосаркома RLS40) показан антиметастатический потенциал бычьей ДНКазы I и человеческой рекомбинантной ДНКазы I и найдена корреляция между снижением количества метастазов и сокращением размера опухоли и снижением патологически повышенного уровня внДНК и повышением уровня ДНКазной активности крови. Кроме того, обе ДНКазы снижали миграционные свойства опухолевых клеток *in vitro*, а при значительном повышении их концентрации снижали жизнеспособность клеток.

В продолжении работы о механизме антиметастатического действия ДНКаз была поставлена цель — изучение биологических эффектов, которые оказывает внДНК на сами опухолевые клетки. При добавлении внДНК, выделенной из крови здоровых мышей или мышей с различными опухолями, мы не заметили изменений жизнеспособности клеток меланомы B16. Однако при изучении биологических эффектов внДНК из кондиционной среды клеток меланомы B16 мыши (cd-cfB16-внДНК) и фибробластов мыши L929 (cd-L929-внДНК) на клетки меланомы B16 *in vitro*, было обнаружено снижение жизнеспособности и миграционных свойств клеток B16 в присутствии cd-cfB16-внДНК в концентрациях 100–1000 нг/1 млн кл. Обработка клеток ДНКазой I убирала эти эффекты и повышение инвазивных свойств в присутствии cd-L929-внДНК в той же концентрации. Для исследования влияния внДНК на клетки меланомы B16 *in vivo* клетки B16 инкубировали с cd-cfB16-внДНК или cd-L929-внДНК в концентрации 100 нг/1 млн кл. и вводили внутривенно или подкожно мышам линии C57Bl с метастатической моделью меланомы или моделью с опухолевым узлом, соответственно. Обработка клеток B16 cd-L929-внДНК усиливала рост опухолевого узла и повышала медианное количество метастазов в группе мышей

* Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 22-14-00289).

© Л. А. Алексеева, А. А. Филатова, Н. Л. Миронова, 2024

с метастатической меланомой по сравнению с контрольной группой, тогда как предварительная обработка V16 с cd-cfV16-внДНК приводила к снижению роста опухоли и метастазирования. В процессе исследования было показано, что cd-cfV16-внДНК характеризовалось повышенным количеством митохондриальной ДНК в составе и сниженным уровнем метилирования по сравнению с cd-L929-внДНК.

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что внДНК может быть важной терапевтической мишенью при разработке противоопухолевых препаратов, а ДНКазы могут рассматриваться в качестве важных противоопухолевых и антиметастатических агентов.