

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-267

**ФОРМИРОВАНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ ЗАЩИЩАЕТ КЛЕТКИ
СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОТ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ SRC,
И ИХ ИНГИБИРОВАНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНО
ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЭТОЙ УСТОЙЧИВОСТИ***

**FORMATION OF INTERCELLULAR CONTACTS PROTECTS SOLID TUMOR CELLS
FROM THE ACTION OF SRC INHIBITORS,
AND INHIBITION OF INTERCELLULAR CONTACTS
CAN BE USED TO OVERCOME THIS RESISTANCE**

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

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

A. M. Mikheeva, V. S. Prasolov, T. D. Lebedev

Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow

✉ alesyamikheeva@gmail.com

Аннотация

Таргетная терапия является перспективным подходом к лечению рака. Ингибиторы Src киназ обладают значительным потенциалом, однако клетки солидных опухолей демонстрируют к ним устойчивость. Мы показали, что усиление межклеточных контактов в результате действия ингибитора Src бозутиниба лежит в основе невосприимчивости клеток, а подавление межклеточных контактов существенно усиливает действие ингибитора.

Abstract

Targeted therapy is a promising approach to cancer treatment. Src kinase inhibitors have significant potential, but solid tumor cells show resistance to them. We have shown that increased intercellular contacts as a result of the action of the Src inhibitor bosutinib underlie cell immunity, and suppression of intercellular contacts significantly enhances the effect of the inhibitor.

В отличие от традиционной химиотерапии, таргетные препараты воздействуют на конкретные молекулярные мишени, что позволяет минимизировать токсичное влияние на организм. Выбор таргетного препарата основан на изменении активности определенных молекулярных мишней в злокачественных опухолях. Среди таких мишней широко известны нерецепторные тирозинкиназы семейства Src за счет того, что ген Src является первым открытym и описанным онкогеном. Среди солидных раковых опухолей было отмечено повышение активности тирозинкиназ семейства Src по сравнению с их активностью в клетках здоровых тканей. Это открывает перспективы для успешного применения ингибиторов киназ Src в терапии злокачественных опухолей. Однако в ходе клинических исследований было показано, что опухоли слабо поддаются такому лечению. Для того чтобы выяснить причину невосприимчивости солидных опухолей к действию ингибиторов Src, нами было изучено действие ингибитора Src бозутиниб на клетки различных типов рака, этот ингибитор уже зарекомендовал себя как безопасный для людей, так как уже одобрен для лечения хронического миелолейкоза. Цель работы — выяснить, почему солидные опухоли не реагируют на ингибиторы Src, в частности бозутиниб, и какие механизмы могут быть задействованы в этом процессе.

В ходе изучения действия бозутиниба на клетки солидных опухолей линий немелкоклеточного рака легких и нейробластомы наше внимание привлекла характерная черта бозутиниба вызывать образование плотных клеточных групп. В результате покадровой съемки на протяжении 48 ч мы наблюдали, что клетки, взаимодействующие друг с другом, становились неподвижными и начинали делиться, образуя клеточную группу. Единичные клетки при этом погибали. Для изучения причин снижения подвижности клеток мы провели окрашивание красителем на F-актин фиксированных клеток через 6, 24 и 72 ч после добавления бозутиниба, в результате чего наблюдали, что неподвижность клеток определяется образованием и накоплением актиновых нитей и стресс-фибрилл. При этом клетки по мере увеличения количества соседей становились более устойчивыми к действию бозутиниба.

В ходе скрининга препаратов мы показали, что ингибитор PIM киназ (PIM-447) усиливает действие бозутиниба, в том числе в сфероидах, в которых клетки характеризуются наличием большого количества клеточ-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-74-10103).

© А. М. Михеева, В. С. Прасолов, Т. Д. Лебедев, 2025

ных взаимодействий. Возможно, этот эффект вызван влиянием PIM-447 на снижение межклеточных контактов. И как нами впоследствии было показано, бозутиниб приводит к накоплению белка клеточной адгезии бета-катенина, который отвечает за межклеточное взаимодействие, у периферии клеток, а добавление к бозутинибу PIM-447 вызывает изменение локализации бета-катенина от периферии к центральной части клеток в группе. В ходе работы мы показали, что устойчивость клеток солидных опухолей к ингибиторам Src зависит от плотности межклеточных контактов и может быть снижена при добавлении PIM-447 в условиях комбинированной терапии.