

Сведения об индивидуальных достижениях и наградах по состоянию на 01.10.2023									
аспирант ИХБФМ СО РАН Абдурахманова Мария Маджидовна 2022 г.									
фамилия, имя, отчество, год поступления в аспирантуру									
Научные публикации		Гранты для молодых ученых		Победы в конкурсах, фестивалях (международных, всероссийских, региональных)	Публичные представления научно-исследовательских работ (конференции, форумы, съезды)	Патенты, свидетельства	Количество опубликованных статей по теме диссертации		
Научные статьи	Публикации в материалах конференций (тезисы)	Аспирант-руководитель гранта	Аспирант-участник гранта						
1. Abdurakhmanova M.M., Ermakov M.S., Richter V.A., Koval O.A., Nushtaeva A.A. The optimization of methods for the establishment of heterogeneous three-dimensional cellular models of breast cancer // Genes & Cells. - 2022. - Vol. 17. - N. 4. - P. 91-103. doi: 10.23868/gc425244	1. Абдурахманова М.М., Леонтьева А.А., Зверева С.П., Беловежец Т.Н., Кулемзин С.В., Коваль О.А., Рихтер В.А., Нуштаева А.А. КОНСТРУИРОВАНИЕ ГЕТЕРОТИПИЧЕСКОЙ КЛЕТОЧНОЙ 3D-МОДЕЛИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ОПУХОЛИ. Материалы 76-й Всероссийской школы-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление» 11–14 апреля 2023 г., г. Нижний Новгород, Университет Лобачевского, с. 7.		1. Исполнитель гранта РФ № 20-74-10039 "Органоидоподобные 3D-модели рака молочной железы, состоящие из опухолевых, стромальных и иммунных клеток" (07.2020 - 06.2023)	Второе место в секции "молекулярная биология" IX Международной конференции молодых ученых вирусологов, биофизиков, биотехнологов и молекулярных биологов (OpenBio-2022)			3		
2. Nushtaeva, A.; Ermakov, M.; Abdurakhmanova, M.; Troitskaya, O.; Belovezhets, T.; Varlamov, M.; Gayner, T.; Richter, V.; Koval, O. "Pulsed Hypoxia" Gradually Reprograms Breast Cancer Fibroblasts into Pro-Tumorigenic Cells via Mesenchymal–Epithelial Transition. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 2494. https://doi.org/10.3390/ijms24032494	2. Леонтьева А.А., Абдурахманова М.М., Зверева С.П., Рихтер В.А., Коваль О.А., Нуштаева А.А. ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ ФОРМИРОВАНИЯ ГОМО- И ГЕТЕРОТИПИЧЕСКИХ ТРЕХМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. Материалы III межвузовской студенческой конференции «Студенческий биохимический форум - 2023», Том 1, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (MGU), 12–13 марта 2023 г., г. Москва.		2. Исполнитель гранта Правительства Новосибирской области молодым ученым "Трехмерная опухолевая модель рака молочной железы для тестирования новых противоопухолевых средств"	Диплом III степени за лучший устный доклад на 60-й Международной научной студенческой конференции (МНСК-2022)					
3. Nushtaeva, A.A., Savinkova, M.M., Ermakov, M.S., Varlamov M.E., Novak D.D., Richter V.A. & Koval O.A. Breast Cancer Cells in 3D Model Alters Their Sensitivity to Hormonal and Growth Factors. Cell and Tissue Biology – 2022 16, P. 555–567 https://doi.org/10.1134/S1990519X22060050	3. Абдурахманова М.М., Кулемзин С.В., Беловежец Т.Н., Рихтер В.А., Коваль О.А., Нуштаева А.А. ГЕТЕРОТИПИЧЕСКАЯ КЛЕТОЧНАЯ 3D-МОДЕЛЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМИТИРУЮЩАЯ МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ. ООО «ИД «АБВ-пресс», УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ, Т.9, №4, приложение МАТЕРИАЛЫ VII Всероссийской конференции по молекулярной онкологии 21–23 декабря 2022 г., Москва, с. 84.								
4. Troitskaya O.S., Novak D.D., Nushtaeva A.A., Savinkova M.M., Varlamov M.E., Ermakov M.S., Richter V.A., Koval O.A., EGFR Transgene Stimulates Spontaneous Formation of MCF7 Breast Cancer Cells Spheroids with Partly Loss of HER3 Receptor. MDPI Journals Int. J. Mol. Sci., Int. J. Mol. Sci. 2021, 222, 12937 DOI: 10.3390/ijms222312937	4. Новак Д.Д., Троицкая О.С., Нуштаева А.А., Варламов М.Е., Абдурахманова М.М., Коваль О.А. ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ СФЕРОИДОВ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК МСF7 С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ EGFR ООО «ИД «АБВ-пресс», УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ, Т.9, №4, приложение МАТЕРИАЛЫ VII Всероссийской конференции по молекулярной онкологии 21–23 декабря 2022 г., Москва, с. 123.								

аспирант ИХБФМ СО РАН		Абдурахманова Мария Маджидовна 2022 г.			фамилия, имя, отчество, год поступления в аспирантуру				
Научные статьи	Научные публикации		Гранты для молодых ученых			Победы в конкурсах, фестивалях (международных, всероссийских, региональных)	Публичные представления научно-исследовательских работ (конференции, форумы, съезды)	Патенты, свидетельства	Количество опубликованных статей по теме диссертации
		Публикации в материалах конференций (тезисы)	Аспирант-руководитель гранта	Аспирант-участник гранта					
		5. Леонтьева А. А., Абдурахманова М. М., Зверева С. П., Нуштаева А. А. Подходы к формированию 3D и 3D-2 моделей рака молочной железы. МНСК-2023. Молекулярная биология. Материалы 61-й Международной научной студенческой конференции. Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (Новосибирск) 17-26 апреля 2023.							

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc425244>

The optimization of methods for the establishment of heterogeneous three-dimensional cellular models of breast cancer

Mariya M. Abdurakhmanova^{1,2}, Mikhail S. Ermakov¹, Vladimir A. Richter¹, Olga A. Koval^{1,2}, Anna A. Nushtaeva¹

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation;

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Spheroids are self-assembled clusters of cells mimicking a tissue-like architecture. Since the structure of complex three-dimensional cellular models is not stable, the formation of core spheroids and further maintenance are crucial stages within the cultivation process. There are a lot of options described for the establishment of 3D cell models. A wide range of reagents is presented from simple hydrogels to complex natural and synthetic composites. However, cultivation of 3D models is still a technically challenging task requiring adaptations of protocols for particular purposes.

AIM: To compare methods of the formation of homogeneous (3D) and heterogeneous (3D-2) spheroids from tumor and/or stromal cells of breast cancer using hydrogels such as agarose, gelatin and Matrigel™, as well as using ultra-low-adherent plates.

MATERIALS AND METHODS: Breast cancer cell lines MCF7, MDA-MB-231 SK-BR-3 and stromal fibroblasts BrC4f, BrC120f, BN120f were used as a models for 3D and 3D-2 cultures. Spheroids were obtained on a substrate of simple hydrogels or when cultured on a low-adhesive plastic. The processes of formation and growth of spheroids, as well as "crushed preparations" were visualized using a Nikon Eclipse Ti-S series fluorescent inverted microscope (Nikon, Japan).

RESULTS: We demonstrated, that gelatin-based hydrogel is not suitable as a substrate for obtaining 3D and 3D-2 spheroids for any of the cell lines used in the work. The use of only one type of hydrogels does not allow to obtain the entire repertoire of tumor, stromal, and heterogeneous 3D models. Agarose exhibited high output for stromal spheroids and Matrigel™ for tumor cells, and the use of ultra-low-adherent Nunclon™ Sphera™ plates was preferable for 3D-2 models combining both cell types. We also revealed that the application of cooled cultivation plastic and solutions is a technological advantage for handling spheroids growing in low-adherent plates.

CONCLUSION: The proposed approaches for the formation of both homogeneous (3D) and heterogeneous (3D-2) spheroids from tumor and (or) stromal breast cancer cells are a generalized guide to the most effective production of spheroids of various cellular composition.

Keywords: hydrogel; preclinical models; breast cancer; tumor cells; stromal cells; primary cell cultures; 3D cultures; spheroids.

To cite this article:

Abdurakhmanova MM, Ermakov MS, Richter VA, Koval OA, Nushtaeva AA. The optimization of methods for the establishment of heterogeneous three-dimensional cellular models of breast cancer. *Genes & cells*. 2022;17(4):91–103. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc425244>

Breast Cancer Cells in 3D Model Alters Their Sensitivity to Hormonal and Growth Factors

A. A. Nushtaeva^{a, *}, M. M. Savinkova^{a, b}, M. S. Ermakov^a, M. E. Varlamov^{a, b}, D. D. Novak^{a, b},
V. A. Richter^a, and O. A. Koval^{a, b}

^a Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, 630090 Russia

^b Novosibirsk State University, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: nushtaeva.anna@gmail.com

Received March 25, 2022; revised April 21, 2022; accepted April 22, 2022

Abstract—The purpose of this work was to study the formation and growth of mono- (3D) and heterogeneous (3D-2) spheroids composed of stromal and tumor cells that mimic three types of breast cancer: ER+/PR+, HER2+, and ER-/PR-/HER2 when spheroids are exposed to 17- β estradiol (E2) and TGF- β . Breast cancer cell lines MCF7, MDA-MB-231, SK-BR-3 and non-transformed BN120f fibroblasts were used to generate 3D and 3D-2 heterogeneous cultures. Uniform conditions for 3D culturing of all three breast-cancer cell lines are proposed that results in, proliferating spheroids. When tumor cells and healthy fibroblasts were mixed in a ratio of 1 : 4, the inner core of 3D-2 structures contained fibroblasts and the epithelial tumor cells formed outer layer of spheroids. The morphological analysis of spheroids showed that such co-cultivation of tumor and stromal cells in the 3D-2 model, produced more rounded and well-structured spheroids that is typical for self-organization into microtissue in comparison with 3D tumor cell model. It was found that E2 stimulated tumor cell proliferation in 3D and 3D-2 spheroids, regardless of that breast-cancer type these cells imitate. , while in 2D model, MDA-MB-231 cells were resistant to E2. In 3D models MDA-MB-231 cells lost, and SK-BR-3 cells acquired sensitivity to the pro-proliferative effect of TGF- β . Thus, it has been shown that 3D and 3D-2 cell models of breast cancer are an important tool to study the tumor progression and for testing new antitumor approaches, despite the existing 2D models.

Keywords: breast cancer, 17- β estradiol, transforming growth factor β , epidermal growth-factor receptor type 2 (HER2), tumor cells, fibroblasts, cell lines, 3D cell cultures

DOI: 10.1134/S1990519X22060050

INTRODUCTION

Cancer is a leading cause of adult death worldwide, accounting for nearly 10 million deaths in 2020 (Ferlay et al., 2021). In 2020, the leader of new cases of the disease (2.26 million cases) was breast cancer (BC), and, therefore, its study is an urgent biomedical problem. Breast cancer is a heterogeneous disease at both the histological and molecular levels. The tumor consists of genetically altered tumor cells interacting with normal and cancer-associated fibroblasts, endothelial cells, pericytes, and immune cells (Fouad and Aanei, 2017). Breast cancer is subdivided into certain types on the basis of the expression of key molecular markers—estrogen receptors (ERs), progesterone receptors (PRs) and human epidermal growth-factor receptor type 2 (HER2) (Zubair et al., 2021).

Abbreviations: E2—17- β estradiol; BC—breast cancer; EGF and EGFR—epidermal growth factor and EGF receptor, respectively; HER2 and HER3—epidermal growth-factor receptor type 2 and 3, respectively; TGF- β —transforming growth factor β .

The development of breast cancer is often associated with dysregulation of the biosynthesis of hormones and growth factors. Estrogen hormones, such as 17- β estradiol (E2), are able to inhibit apoptosis in hormone-dependent breast-cancer cells and play a key role in its progression (Fernando and Wimalasena, 2004). E2 plays an important role in the regulation of physiological processes in both women and men and is involved in breast pathology (Acconcia and Marino, 2011; Fernando and Wimalasena, 2004). For breast tumor cells that express ER, estrogen hormones promote the development and progression of breast cancer and stimulate invasion and metastasis of tumor cells to distant organs or lymph nodes (Park et al., 2016). Therefore, therapy aimed at inhibiting ER activation is quite successful in the clinic. At the same time, it has been shown that therapeutic blocking of ER activation is a stress factor that promotes strong compensatory mechanisms in cancer cells as well (Suba, 2020). If ER signaling is completely suppressed, tumor cells show uncontrolled proliferation



Article

“Pulsed Hypoxia” Gradually Reprograms Breast Cancer Fibroblasts into Pro-Tumorigenic Cells via Mesenchymal–Epithelial Transition

Anna Nushtaeva ^{1,†} , Mikhail Ermakov ^{1,†} , Maria Abdurakhmanova ¹, Olga Troitskaya ¹ ,
Tatyana Belovezhets ², Mikhail Varlamov ^{1,3}, Tatyana Gayner ¹, Vladimir Richter ^{1,*} and Olga Koval ^{1,3}

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Akad. Lavrentiev Ave. 8, 630090 Novosibirsk, Russia

² Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Akad. Lavrentiev Ave. 8/2, 630090 Novosibirsk, Russia

³ Department of Natural Sciences, Novosibirsk State University, Pirogova Str. 2, 630090 Novosibirsk, Russia

* Correspondence: richter@niboch.nsc.ru

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Hypoxia arises in most growing solid tumors and can lead to pleiotropic effects that potentially increase tumor aggressiveness and resistance to therapy through regulation of the expression of genes associated with the epithelial–mesenchymal transition (EMT) and mesenchymal–epithelial transition (MET). The main goal of the current work was to obtain and investigate the intermediate phenotype of tumor cells undergoing the hypoxia-dependent transition from fibroblast to epithelial morphology. Primary breast cancer fibroblasts BrC4f, being cancer-associated fibroblasts, were subjected to one or two rounds of “pulsed hypoxia” (PH). PH induced transformation of fibroblast-shaped cells to semi-epithelial cells. Western blot analysis, fluorescent microscopy and flow cytometry of transformed cells demonstrated the decrease in the mesenchymal markers vimentin and N-cad and an increase in the epithelial marker E-cad. These cells kept mesenchymal markers α SMA and S100A4 and high ALDH activity. Real-time PCR data of the cells after one (BrC4f_Hyp1) and two (BrC4f_Hyp2) rounds of PH showed consistent up-regulation of TWIST1 gene as an early response and ZEB1/2 and SLUG transcriptional activity as a subsequent response. Reversion of BrC4f_Hyp2 cells to normoxia conditions converted them to epithelial-like cells (BrC4e) with decreased expression of EMT genes and up-regulation of MET-related OVOL2 and c-MYC genes. Transplantation of BrC4f and BrC4f_Hyp2 cells into SCID mice showed the acceleration of tumor growth up to 61.6% for BrC4f_Hyp2 cells. To summarize, rounds of PH imitate the MET process of tumorigenesis in which cancer-associated fibroblasts pass through intermediate stages and become more aggressive epithelial-like tumor cells.

Keywords: hypoxia; cancer associated fibroblasts; pro-tumorigenic cells; c-MYC; OVOL2; mesenchymal to epithelial transition; HIFs; patient-derived cell culture; breast cancer



Citation: Nushtaeva, A.; Ermakov, M.; Abdurakhmanova, M.; Troitskaya, O.; Belovezhets, T.; Varlamov, M.; Gayner, T.; Richter, V.; Koval, O. “Pulsed Hypoxia” Gradually Reprograms Breast Cancer Fibroblasts into Pro-Tumorigenic Cells via Mesenchymal–Epithelial Transition. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 2494. <https://doi.org/10.3390/ijms24032494>

Academic Editors: Cornelia Braicu and Ancuta Jurj

Received: 14 December 2022

Revised: 24 January 2023

Accepted: 24 January 2023

Published: 27 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Breast cancer (BC) is the leading cause of cancer death among women worldwide, with about one million new cases diagnosed each year [1]. Advanced stages of the disease with distant metastases usually worsen prognosis and outcome [2]. Understanding the molecular and cellular mechanisms underlying metastatic progression is an important step for the development of new antitumor therapeutic strategies. Tumor progression is determined not only by tumor cells but is also a product of the tumor microenvironment (TME), formed by stromal cells, such as fibroblasts and cancer associated fibroblasts (CAFs), immune cells, endothelial cells and extracellular matrix (ECM) [3]. CAFs are highly heterogeneous subpopulations of tumor stroma cells originating from various cellular precursors and



Article

EGFR Transgene Stimulates Spontaneous Formation of MCF7 Breast Cancer Cells Spheroids with Partly Loss of HER3 Receptor

Olga Troitskaya ^{1,*},[†] , Diana Novak ^{2,†}, Anna Nushtaeva ¹, Maria Savinkova ^{1,2}, Mikhail Varlamov ^{1,2}, Mikhail Ermakov ¹ , Vladimir Richter ¹ and Olga Koval ^{1,2} 

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, 630090 Novosibirsk, Russia; nushtaeva.anna@gmail.com (A.N.); m.savinkova@g.nsu.ru (M.S.); mvarlamov@gmail.com (M.V.); ermakovm97@gmail.com (M.E.); richter@niboch.nsc.ru (V.R.); o_koval@ngs.ru (O.K.)

² Department of Natural Sciences, Novosibirsk State University, 630090 Novosibirsk, Russia; d.novak@g.nsu.ru

* Correspondence: troitskaya_olga@bk.ru

[†] These authors contributed equally to this work.

Abstract: Multicellular spheroids with 3D cell–cell interactions are a useful model to simulate the growth conditions of cancer. There is evidence that in tumor spheroids, the expression of various essential molecules is changed compared to the adherent form of cell cultures. These changes include growth factor receptors and ABC transporters and result in the enhanced invasiveness of the cells and drug resistance. It is known that breast adenocarcinoma MCF7 cells can spontaneously form 3D spheroids and such spheroids are characterized by high expression of EGFR/HER2, while the natural phenotype of MCF7 cells is EGFR^{low}/HER2^{low}. Therefore, it was interesting to reveal if high epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is sufficient for the conversion of adherent MCF7 to spheroids. In this study, an MCF7 cell line with high expression of EGFR was engineered using the retroviral transduction method. These MCF7-EGFR cells assembled in spheroids very quickly and grew predominantly as a 3D suspension culture with no special plates, scaffolds, growth supplements, or exogenous matrixes. These spheroids were characterized by a rounded shape with a well-defined external border and 100 µm median diameter. The sphere-forming ability of MCF7-EGFR cells was up to 5 times stronger than in MCF7^{wt} cells. Thus, high EGFR expression was the initiation factor of conversion of adherent MCF7^{wt} cells to spheroids. MCF7-EGFR spheroids were enriched by the cells with a cancer stem cell (CSC) phenotype CD24^{−/low}/CD44[−] in comparison with parental MCF7^{wt} cells and MCF7-EGFR adhesive cells. We suppose that these properties of MCF7-EGFR spheroids originate from the typical features of parental MCF7 cells. We showed the decreasing of HER3 receptors in MCF7-EGFR spheroids compared to that in MCF7^{wt} and in adherent MCF7-EGFR cells, and the same decrease was observed in the MCF7^{wt} spheroids growing under the growth factors stimulation. To summarize, the expression of EGFR transgene in MCF7 cells stimulates rapid spheroids formation; these spheroids are enriched by CSC-like CD24[−]/CD44[−] cells, they partly lose HER3 receptors, and are characterized by a lower potency in drug resistance pump activation compared to MCF7^{wt}. These MCF7-EGFR spheroids are a useful cancer model for the development of anticancer drugs, including EGFR-targeted therapeutics.

Keywords: 3D cell culture; spheroids; EGFR; HER3; MCF7; cancer stem cells; drug resistance



Citation: Troitskaya, O.; Novak, D.; Nushtaeva, A.; Savinkova, M.; Varlamov, M.; Ermakov, M.; Richter, V.; Koval, O. EGFR Transgene Stimulates Spontaneous Formation of MCF7 Breast Cancer Cells Spheroids with Partly Loss of HER3 Receptor. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 12937.

<https://doi.org/10.3390/ijms222312937>

Academic Editor: Nitin Telang

Received: 11 October 2021

Accepted: 27 November 2021

Published: 29 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Breast cancer is the leading form of cancer in woman worldwide with 471.5 cases per 100,000 population in Russian Federation [1]. A wide range of drugs is available for breast cancer therapy, including targeted drugs, but the death rate of advanced breast cancer patients remains high. Traditional models for screening antitumor agents are 2D monolayer cell models, which lack many of the important features of a tumor in the body-gradient

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

ISSN 2313-805X (PRINT)
ISSN 2413-3787 (ONLINE)

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ



МАТЕРИАЛЫ

*VII Всероссийской конференции
по молекулярной онкологии*

21–23 декабря 2022 г., Москва

ТОМ 9 № 4 ПРИЛОЖЕНИЕ
2022



Журнал «Успехи молекулярной онкологии» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Электронная версия журнала представлена в DOAJ.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ



Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://umo.abvpress.ru/jour>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Главная задача журнала «Успехи молекулярной онкологии» – публикация современной информации о проведенных фундаментальных и клинично-экспериментальных исследованиях в области молекулярной онкологии.

Цель издания – дать читателям представление об актуальных направлениях современной молекулярной онкологии, ознакомить с наиболее значимыми работами отечественных и зарубежных исследователей в этой области, создать общую площадку, на которой специалисты разных областей, включая онкологов, молекулярных биологов, генетиков, биохимиков, вирусологов, химиотерапевтов, смогут поделиться результатами своих научных исследований.

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

ПРИЛОЖЕНИЕ
4 ТОМ 9
'22

Учредители:
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

**Служба подписки
и распространения**
И.В. Шугалева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

*Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых*

*коммуникаций (ПИ № ФС77-57560
от 08.04.2014)*

**При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал «Успехи
молекулярной онкологии» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных
материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.
ISSN: 2313-805X (Print)**

ISSN: 2413-3787 (Online)

Успехи молекулярной онкологии.
2022. Том 9. № 4. Приложение.
1–150.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 93562.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Красильников Михаил Александрович, д.б.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России, директор Научно-исследовательского института канцерогенеза (НИИ канцерогенеза) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделом экспериментальной биологии опухолей (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Якубовская Марианна Геннадиевна, д.м.н., заведующая отделом химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Гудкова Маргарита Владимировна, к.б.н., ученый секретарь НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Берштейн Лев Михайлович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Боженко Владимир Константинович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории биохимии отдела патоморфологии и лабораторной диагностики, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, заслуженный врач РФ (Москва, Россия)

Бойчук Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань, Россия)

Глушанкова Наталья Александровна, д.б.н., заведующая лабораторией механизмов канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гудков Андрей Владимирович, д.б.н., профессор, старший вице-президент по фундаментальной науке и заведующий отделом биологии клеточного стресса Института онкологии им. Розвелла Парка (Баффало, Нью-Йорк, США)

Животовский Борис Давидович, д.б.н., профессор, лауреат Государственной премии СССР, заведующий лабораторией исследования механизмов апоптоза факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», профессор Каралинского института (Стокгольм, Швеция)

Имянитов Евгений Наумович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Казанский Дмитрий Борисович, д.б.н., профессор, заведующий лабораторией механизмов регуляции иммунитета НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Карамышева Аида Фуадовна, д.б.н., заведующая лабораторией генетики опухолевых клеток НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Карпухин Александр Васильевич, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Кышниковская Юлия Георгиевна, д.б.н., профессор, руководитель отдела врожденного иммунитета и толерантности Института трансфузионной медицины и иммунологии медицинского факультета Мангейма университета Гейдельберга (Гейдельберг, Германия)

Кирсанов Кирилл Игоревич, д.б.н., заведующий лабораторией канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Лазаревич Наталья Леонидовна, д.б.н., профессор, заведующая отделом иммунохимии НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мазуренко Наталья Николаевна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Миркин Сергей Моисеевич, именной профессор биологии Университета Тафтса (Медфорд, Орегон, США)

Сергеева Наталья Сергеевна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории прогноза эффективности консервативного лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Степанова Евгения Владиславовна, д.м.н., директор Департамента комплексных программ и проектов Минобрнауки России (Москва, Россия)

Чевкина Елена Максимовна, д.б.н., заведующая лабораторией регуляции клеточных и вирусных онкогенов НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Чердынцева Надежда Викторовна, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН» (Томск, Россия)

Шербаков Александр Михайлович, старший научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Юришич Владимир, профессор факультета медицинских наук Университета Крагуеваца (Крагуевац, Сербия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белицкий Геннадий Альтерович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов химического канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гурьевич Владимир Эдуардович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусного канцерогенеза НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, член президиума РАН, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Заридзе Давид Георгиевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Копин Борис Павлович, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории цитогенетики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кубасова Ирина Юрьевна, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Лихтенштейн Анатолий Владимирович, д.б.н., руководитель группы биохимии опухолей отдела экспериментальной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

МАТЕРИАЛЫ

VII Всероссийской конференции по молекулярной онкологии

21–23 декабря 2022 г., Москва

MATERIALS

of the 7th All-Russian Conference on Molecular Oncology

Moscow, 21–23 December 2022

Молекулярно-биологические подходы к противоопухолевой терапии

ГЕТЕРОТИПИЧЕСКАЯ КЛЕТОЧНАЯ 3D-МОДЕЛЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИМИТИРУЮЩАЯ МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ

М.М. Абдурахманова¹, Т.Н. Беловежен², С.В. Кулемзин²,
В.А. Рихтер¹, О.А. Коваль¹, А.А. Нуштаева¹

¹ФГБУН «Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН», Новосибирск;

²ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии
СО РАН», Новосибирск

e-mail: m.abdurakhmanova98@gmail.com

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевые клетки, фибробласты, NK-клетки, 3D-клеточные модели

Введение. В классических двухмерных (2D) клеточных моделях отсутствует тканевая архитектура, в которой происходит иммунный ответ, и не учитываются другие клеточные и внеклеточные взаимодействия микроокружения опухоли. Мы разработали трехмерную (3D) гетеротипическую сфероидную модель, состоящую из опухолевых клеток, фибробластов и иммунных клеток, на примере NK-клеток для исследования взаимодействия опухолевых клеток с клетками микроокружения.

Цель исследования — конструирование гетеротипической 3D-3 модели РМЖ для исследования взаимодействия опухолевых клеток с клетками микроокружения.

Материалы и методы. В качестве опухолевого компонента РМЖ были использованы клетки линий MCF7, MDA-MB-231 и SK-BR-3. В качестве стромального — фибробласты BN120f, полученные из образца нетрансформированной ткани молочной железы, а в качестве иммунного компонента — линия NK-подобных клеток YT.

Дополнительно были получены опухолевые клетки, экспрессирующие красный флуоресцентный белок mKate2, стромальные — зеленый eGFP, NK-клетки — синий BFP.

Культивировали сфероиды в режимах: 1) монокультивирования (3D) только из опухолевых клеток; 2) сокультивирования опухолевых и стромальных клеток (3D-2); 3) сокультивирования опухолевых, стромальных и иммунных клеток (3D-3).

Для оценки проникновения NK-клеток в опухово-стромальные сфероиды были приготовлены препараты «раздавленных сфероидов».

Результаты. Использование низкоадгезивного пластика Nunclon Sphera в комбинации со средой DMEM/F12 с ростовыми факторами позволило получить как 3D, так и 3D-2 модели РМЖ (Нуштаева и др., 2022).

В гетеротипической 3D-2 модели стромальные клетки выступают в роли внутреннего каркаса для формирования внешнего опухолевого эпителиального слоя, способствуя получению более крупных и оформленных клеточных структур.

Фибробласты привлекали NK-клетки внутрь 3D-3 моделей из клеток MDA-MB-231 и MCF7, при этом киллерную активность NK-клетки проявляли только в составе сфероидов из клеток MDA-MB-231. Проникновение NK-клеток в 3D-3 модели из клеток SK-BR-3 происходило менее эффективно в связи с крупными размерами сфероидов.

Заключение. Сконструированы гетеротипические 3D-клеточные модели РМЖ, в которых NK- и опухолевые клетки могут взаимодействовать в тканеподобной архитектуре.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-74-10039).

ДИНИТРОЗИЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Н.П. Аментьева¹, Н.А. Санина¹, С.С. Шушанов²,
Н.И. Шкондина¹, О.О. Беспалова¹, А.Р. Гизатуллин¹

¹ФГБУН «ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН», Черноголовка;

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

e-mail: na_aken@icp.ac.ru

Ключевые слова: множественная миелома, динитрозильный комплекс железа, ферменты поли(АДФ-рибозо)-полимеразы, матриксная металлопротеиназа

Введение. Лимфопролиферативное заболевание ММ, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин, является неизлечимым. Поэтому поиск новых классов антимиеломных препаратов и их мишеней для достижения продолжительной ремиссии является актуальным. Ферменты поли(АДФ-рибозо)-полимераза (PARP) и матриксная металлопротеиназа

эффектов взаимодействия препаратов. Одним из решений данной проблемы может стать оценка синергизма комбинаций препаратов. На сегодняшний момент инкапсулирование веществ в матрицу носителя является эффективным подходом для улучшения профиля безопасности препарата. Снижению нежелательных эффектов также способствует тот факт, что препараты в носителе накапливаются специфично в органе-мишени за счет эффекта повышенной проницаемости и удерживания. Более того, инкапсуляция в носитель позволяет преодолеть химиорезистентность при проведении ХТ.

Цель исследования — получение наночастиц на основе ПЛГА с совместным инкапсулированием DOX и SANA для лечения РМЖ.

Материалы и методы. Методом МТТ-теста определяли значения IC_{50} для SANA и DOX в отношении линий клеток молочной железы. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проведена количественная оценка содержания препаратов в наночастицах. Наночастицы, содержащие SANA и DOX, были получены методом двойного эмульгирования с использованием планов Бокса–Бенкена. Частицы характеризовали по таким показателям, как средний диаметр, дзета-потенциал, индекс полидисперсности.

Результаты. Засвидетельствован синергетический эффект комбинации SANA и DOX в отношении клеток линии HCC-1954 (23,01 по HSA, 17,74 по Bliss, 17,64 по ZIP, 21,58 по Loewe, значения >10 свидетельствуют о синергизме). Определено среднее значение концентраций препаратов и выявлено эффективное соотношение SANA:DOX — 70:1. Оптимизирован метод получения наночастиц с помощью планов Бокса–Бенкена. Наночастицы обладали средним диаметром ≤ 300 нм и дзета-потенциалом не выше -15 мВ. Разработан и валидирован метод ВЭЖХ одновременного определения SANA и DOX в наночастицах.

Закключение. С помощью математических моделей подтвержден синергетический эффект комбинации SANA/DOX, определено оптимальное соотношение SANA/DOX, разработан метод получения наночастиц, содержащих SANA и DOX, и метод ВЭЖХ их количественного определения. Полученные результаты являются уникальными, обладающими практической значимостью для дальнейшего применения как учеными, так и врачами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-25-00293)

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ СФЕРОИДОВ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК MCF7 С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ EGFR

Д.Д. Новак^{1,2}, О.С. Троицкая², А.А. Нуштаева²,
М.Е. Варламов^{1,2}, М.М. Абдурахманова^{1,2}, О.А. Коваль^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Новосибирск;

²ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН», Новосибирск
e-mail: d.novak@g.nsu.ru

Ключевые слова: сфероиды, EGFR, MCF7, рак молочной железы

Введение. Эффективность противоопухолевых препаратов для терапии солидных опухолей обычно исследуют в режиме *in vitro* на 2D-культурах клеток, культивируемых в виде монослоя. Однако в условиях организма взаимодействие между соседними раковыми клетками и клетками микроокружения опухоли, а также состояние гипоксии могут значительно влиять на чувствительность клеток к противоопухолевым препаратам.

Важной молекулярной характеристикой опухолевых клеток является профиль экспрессии факторов роста, регулирующих их пролиферацию. Хотя рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) присутствует на поверхности нормальных клеток, показана его гиперэкспрессия в различных опухолях эпителиального происхождения. Поэтому трехмерная клеточная модель с гиперэкспрессией EGFR может быть востребована при оценке эффективности противоопухолевых препаратов, в том числе таргетных к EGFR.

Цель исследования — получение и характеристика линий клеток аденокарциномы молочной железы MCF7, гиперэкспрессирующей EGFR человека.

Материалы и методы. Трансгенную линию клеток получали методом ретровирусной трансдукции. В качестве исходной культуры клеток использовали клеточную линию MCF7. Анализ поверхностных маркеров проводили методом проточной цитометрии. Белки межклеточных контактов визуализировали методом иммуноцитохимии. Исследование туморогенности проводили на мышах линии SCID.

Результаты. На основе линии клеток MCF7 «дикого» типа с низким уровнем EGFR методом ретровирусной трансдукции была получена линия клеток MCF7-EGFR. Установлено, что гиперэкспрессия EGFR в клетках MCF7 приводит к спонтанному сферообразованию в стандартных условиях культивирования. Гистологический анализ показал наличие некротического ядра в центре крупных сфероидов. В сфероиде MCF7-EGFR хорошо визуализируются белок плотных контактов ZO-1 и белок межклеточной адгезии E-кадгерин, участвующие в негативной регуляции клеточной миграции. Показано, что часть клеток сфероидов

MCF7-EGFR теряют рецепторы HER2 и HER3. Установлено, что в сфероиде MCF7-EGFR увеличивается популяция клеток с фенотипом CD24⁺/low/CD44⁺/low и уменьшается популяция CD24⁺/CD44⁺ по сравнению с клетками «дикого» типа. Применение таргетного к EGFR препарата цетуксимаб снижало жизнеспособность клеток сфероидов. Также была проанализирована туморогенность сфероидов на модели ксенографта на иммунодефицитных мышах SCID.

Заключение. Таким образом, сфероиды MCF7-EGFR являются 3D-моделью для исследования таргетных к EGFR препаратов.

BRAF-МУТАЦИИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Н.А. Огнерубов^{1,2}, В.Д. Сычев²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов;

²ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов
e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Ключевые слова: колоректальный рак, мутации, BRAF, лечение

Введение. KPP является наиболее распространенным нозологическим вариантом среди злокачественных опухолей в мире, занимая 3-е место, а в структуре смертности — 2-е. Молекулярная характеристика опухоли имеет важное значение для выработки персонализированной тактики лечения.

Цель исследования — изучить особенности BRAF-мутаций при KPP.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование 2019–2022 гг. включены 157 пациентов с I–IV стадией KPP в возрасте 32–80 лет, медиана — 63,9 года. Исследования выполняли на образцах ДНК опухоли, выделенной из парафиновых блоков. Генотипирование выполняли методом ПЦР. Гистологически у всех больных выявлена аденокарцинома различной дифференцировки. Мужчин было 43,3 %, женщин — 56,7 %.

Результаты. Мутации в онкогене *BRAF* обнаружены у 7 пациентов (6 женщин и 1 мужчина в возрастном интервале 40–73 года, медиана — 63,4 года), что составило 4,5 %. Как правило, 90 % мутаций в этом гене сопровождались заменой глутамата на валин в кодоне 600–V600E. Исходно BRAF-мутации выявлены при метастатическом опухолевом процессе у 6 пациентов. При гистологическом исследовании у всех больных была диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома.

Первичная опухоль в 85,7 % локализовалась в правой половине ободочной кишки, а именно: в слепой — у 1 пациентки, в восходящем отделе — в 3 случаях, в поперечно-ободочной кишке — у 2 больных и только лишь в 1 наблюдении — в сигмовидной кишке у мужчины.

Изложенные события свидетельствуют о преобладании (6 пациенток) BRAF-мутаций у женщин и при

опухолях правой половины ободочной кишки. Кроме того, у больной 73 лет с опухолью поперечно-ободочной кишки, наряду с BRAF-мутацией, выявлена коассоциация с микросателлитной нестабильностью (MSI).

Заключение. Согласно полученным данным, BRAF-мутации при KPP выявлены у 7/4,5 % пациентов.

В подавляющем большинстве случаев (85,7 %) они наблюдались у женщин и при локализации опухоли в правой половине ободочной кишки.

Наличие BRAF-мутаций характеризует когорту пациентов с неблагоприятным клиническим прогнозом, поскольку они были обнаружены при метастатическом опухолевом процессе.

Современное лечение такого биологического варианта KPP включает применение цитотоксической терапии 1-й линии в сочетании с бевацизумабом. При прогрессировании процесса применяют комбинацию BRAF-ингибиторов и эпидермального фактора роста — цетуксимаб.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕОДОЛЕНИЮ ПРИОБРЕТЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

А.В. Онян¹, О.Г. Ковтун¹, А.А. Рудакова¹, С.М. Андреев²,
Н.А. Королева¹, А.А. Лушников¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва
e-mail: anapaul@yandex.ru

Ключевые слова: резистентность, лекарственная устойчивость, пептид

Введение. Преодоление резистентности к противоопухолевым препаратам, возникающей на фоне лечения, — актуальная задача современной онкологии. Приобретенная лекарственная устойчивость (ЛУ) часто опосредована белками семейства ABC-транспортеров, в том числе Р-гр (MDR1; CD243), обеспечивающего трансмембранный перенос веществ в клетку. Например, лекарственная устойчивость клеток РМЖ к доксорубину (DOX) связана с гиперэкспрессией генов *ABCB1*, кодирующих Р-гр. Приобретенная лекарственная устойчивость мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта (включая ГИСО) к иматинибу связана с мутациями генов *KIT* и *PDGFRA*, с ингибированием экспрессии *KIT* (CD117) в комбинации с гиперэкспрессией ряда тирозинкиназ, в том числе MET, FGFR2a и др. Ряд механизмов резистентности ММ к ингибитору протеасом бортезомибу связан с нарушениями его взаимодействия с $\beta 5$ -субъединицей протеасомы (PSMB5), неполным ингибированием ее активности и супрессией антиапоптотических сигнальных путей, а частично — с функциями Р-гр. Ранее мы обнаружили, что для изучаемых линий опухолевых клеток характерен высокий уровень экспрессии шаперонных белков нуклеолина/NCL и нуклеофозмина/NPM

БИОСИСТЕМЫ : ОРГАНИЗАЦИЯ, ПОВЕДЕНИЕ, УПРАВЛЕНИЕ
76-я Всероссийская с международным участием
школа-конференция молодых учёных

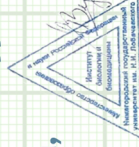
СЕРТИФИКАТ

*Абдурахманова
Мария Маджидовна*

принял(а) участие
в 76-й Всероссийской с международным участием
школе-конференции молодых учёных
«Биосистемы: организация, поведение, управление»

Председатель оргкомитета,
директор ИББМ, д.б.н.

Ведунова М.В.



11 - 14 апреля 2023 г.
Нижний Новгород



БИОСИСТЕМЫ

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПОВЕДЕНИЕ, УПРАВЛЕНИЕ

76-я Всероссийская
с международным участием
школа-конференция
молодых учёных

ТЕЗИСЫ
ДОКЛАДОВ

11 - 14 апреля 2023 г.
Нижний Новгород



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского

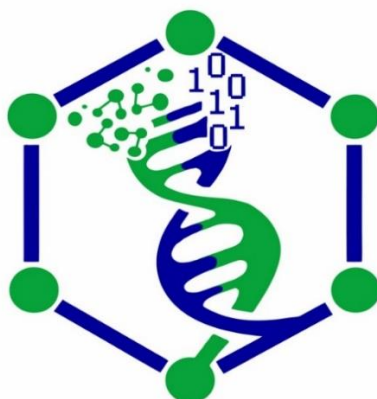
Институт биологии и биомедицины



«БИОСИСТЕМЫ: организация, поведение, управление»

76-я Всероссийская школа-конференция молодых ученых

*Тезисы докладов
(Нижний Новгород, 11–14 апреля 2023 г.)*



Нижний Новгород
2023

УДК 573.6(063); 61:004(063)

ББК Е.с21я431

Б 63

Б 63 Биосистемы: организация, поведение, управление: Тезисы докладов 76-й Всероссийской школы-конференции молодых ученых (Н. Новгород, 11–14 апреля 2023 г.). Н. Новгород, Университет Лобачевского. 2023. 383 с.

Тезисы докладов 76-й школы-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление» охватывают широкий спектр направлений современной биологии: биоразнообразие, биомониторинг и устойчивое развитие экосистем, физиологию растений и агротехнологии, физиологию человека и животных, молекулярную биологию, нанобиотехнологии, биохимию, биофизику, биоинформатику, фундаментальную медицину. Основной целью конференции является привлечение студентов и аспирантов к исследовательской и проектной деятельности в научно-технической сфере.

Проведение школы-конференции поддержано Министерством науки и высшего образования РФ, Соглашение № 075-15-2022-293 от 15.04.2022 г (грант о создании и развитии научного центра мирового уровня "Центр фотоники").

ISBN: 978-5-91326-795-5

ББК Е.с21я431

УДК 573.6(063); 61:004(063)

© Нижегородский госуниверситет
им. Н.И. Лобачевского, 2023

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

М.В. Ведунова	председатель, директор ИББМ, д.б.н.
И.В. Балалаева	заместитель председателя, доц., к.б.н.
А.Д. Поспелов	заместитель председателя
Ю.В. Сеницына	заместитель председателя, доц., к.б.н.

Е.В. Березина (к.б.н.), А.А. Брилкина (доц., к.б.н.), В.А. Воденев (доц., д.б.н.), С.Д. Гефтер, А.А. Горохова, А.В. Дерюгина (доц., д.б.н.), В.А. Зрянин (к.б.н.), М.Ю. Карпушин, О.Л. Копылова, В.В. Стростенко, М.Н. Таламанова (к.б.н.), М.Г. Тюрина

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

М.В. Ведунова	председатель, директор ИББМ, д.б.н.
В.А. Воденев	заместитель председателя, доц., д.б.н.

И.В. Балалаева (доц., к.б.н., ННГУ), А.А. Брилкина (доц., к.б.н., ННГУ), Воденев Е.Л. (доц., к.б.н., ННГУ), С.В. Гудков (д.б.н., ИОФ РАН), С.М. Деев (академик РАН, д.б.н., проф., ИБХ РАН), А.В. Дерюгина (доц., д.б.н., ННГУ), А.В. Звягин (д.б.н., Сеченовский университет), В.А. Зрянин (к.б.н., ННГУ), М.В. Иванченко (проф., д.ф.-м.н., ННГУ), В.Б. Казанцев (доц., д.ф.-м.н., ННГУ), Г.А. Кравченко (к.б.н., ННГУ), Д.В. Крысько (RHD, Гентский ун-т, Бельгия), Б.С. Мельник (д.ф.-м.н., ИБ РАН), В.В. Новиков (проф., д.б.н., ННГУ), И.П. Иванова (д.б.н., ННГУ), А.Г. Охалкин (проф., д.б.н., ННГУ), Е.Б. Романова (д.б.н., ННГУ), Ю.В. Сеницына (к.б.н., ННГУ), М.А. Сироткина (к.б.н., ПИМУ), К. Франчески (проф., Болонский ун-т, Италия), С.Н. Цыбусов (проф., д.м.н., ННГУ), Н.Ю. Шилягина (к.б.н., ННГУ), В.Н. Якимов (доц., д.б.н., ННГУ)

КОНСТРУИРОВАНИЕ ГЕТЕРОТИПИЧЕСКОЙ КЛЕТОЧНОЙ 3D-МОДЕЛИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ОПУХОЛИ

М. М. Абдурахманова¹, А. А. Леонтьева¹, С. П. Зверева¹, Т. Н. Беловежец²,
С. В. Кулемзин², О. А. Коваль¹, В. А. Рихтер¹, А. А. Нуштаева¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8; m.abdurakhmanova98@gmail.com

²Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН

В классической двумерной (2D) клеточной модели отсутствует тканеподобная архитектура, градиенты кислорода и питательных веществ. Трехмерная (3D) клеточная модель способна восполнить недостатки 2D-модели и воспроизвести межклеточные взаимодействия в опухоли, а конструирование 3D-модели (сфероид) на основе гистологически различных клеток – ее микроокружение. Мы разработали гетеротипическую 3D-3 клеточную модель, состоящую из трех типов клеток, для оценки взаимодействия опухолевых клеток с клетками микроокружения.

Для получения 3D-3 моделей РМЖ в качестве опухолевого компонента были выбраны культуры клеток линий MCF7, MDA-MB-231 и SK-BR-3, в качестве стромального компонента – персональная культура фибробластов BN120f, а в качестве иммунного компонента – линия NK-подобных клеток YT. Сфероиды получали на субстрате из природных гидрогелей (2%-желатин, 2%-агароза, Matrigel™) или на низкоадгезивном пластике (Nunclon™ Sphera™).

Культивирование проводили в режиме:

- 1) моно-культивирования (3D) только опухолевых клеток или только фибробластов;
- 2) со-культивирования опухолевых и стромальных клеток (3D-2);
- 3) со-культивирования опухолевых, стромальных и иммунных клеток (3D-3).

Использование 2%-желатина не позволило сформировать сфероиды ни из одной из использованных культур клеток. 3D-модели из фибробластов были получены на субстрате из 2%-агарозы, а из опухолевых клеток – на Matrigel™. Использование низкоадгезивного пластика Nunclon™ Sphera™ в комбинации со средой DMEM/F12 с ростовыми факторами позволило получить 3D-3-модель РМЖ (Нуштаева и др., 2022).

Для визуализации трех типов клеток в совместной 3D-3 модели были получены опухолевые клетки, стабильно экспрессирующие красный флуоресцентный белок mKate2, стромальные клетки, стабильно экспрессирующие зеленый флуоресцентный белок eGFP и NK-клетки, экспрессирующие синий флуоресцентный белок BFP.

В результате было показано, что стромальные клетки формировали внутренний каркас 3D-2 клеточных моделей, а опухолевые клетки – их внешний слой, имитируя начальные этапы развития карциномы.

Для оценки проникновения NK-клеток в опухолево-стромальные сфероиды были приготовлены «раздавленные» препараты. Стромальные клетки привлекали NK-клетки внутрь 3D-2 модели из клеток MDA-MB-231, усиливая их цитотоксическую активность, в сравнении с 3D-моделью. В 3D-3 модели из клеток MCF-7, NK-клетки локализовались рядом с популяцией стромальных клеток, без проявления киллерной активности. Проникновение NK-клеток в опухолево-стромальные сфероиды из клеток SK-BR-3 происходило менее эффективно, в связи с крупными размерами сфероидов.

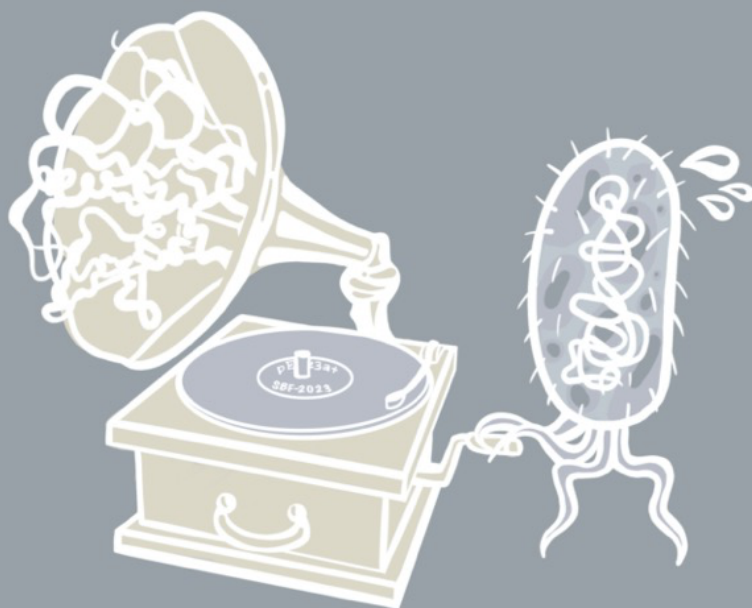
Таким образом, были сконструированы гетеротипические трехмерные (3D) клеточные модели рака молочной железы, востребованные для исследования межклеточного взаимодействия в опухоли.

Исследование поддержано грантом РНФ № 20–74–10039.

том I

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

III СТУДЕНЧЕСКИЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ ФОРУМ



12—13 марта 2023 года



КАФЕДРА БИОХИМИИ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
Биологический факультет
Кафедра биохимии

III межвузовская студенческая конференция

СТУДЕНЧЕСКИЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ ФОРУМ – 2023

12-13 марта 2023 г.
Материалы конференции

Том I

УДК 577
ББК 28.07

*Оргкомитет благодарит руководство биологического факультета
МГУ за помощь в проведении конференции и издании настоящего
сборника*

Оргкомитет конференции

А.Г. Катруха (председатель оргкомитета), Д.В. Серебряная
(ответственный секретарь), М.В. Судницына, М.В. Уфимцева,
Ю.В. Храмова, Р.И. Раевский, Д.А. Адашева, Е.П. Альтшулер

СТУДЕНЧЕСКИЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ ФОРУМ – 2023: III
межвузовская студенческая конференция: 12-13 марта 2023 г.,
Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет:
Материалы конференции, том I / Отв. ред. А.Г. Катруха. Сост.
Е.П. Альтшулер

Научное издание

III межвузовская студенческая конференция
СТУДЕНЧЕСКИЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ ФОРУМ – 2023
12-13 марта 2023 г.

Составление и верстка: Е.П. Альтшулер
Дизайн обложки: Е.С. Беличенко

УДК 577
ББК 28.07

клеточная линия Pfa1-APEX2-ERM в перспективе позволит провести анализ локальных изменений протеомной фракции мембраны ЭПР в ходе развития ферроптоза.

МБ15. Оптимизация подходов формирования гомо- и гетеротипических трехмерных моделей рака молочной железы

А.А. Леонтьева (a.leonteva2@g.nsu.ru)², М.М. Абдурахманова¹, С.П. Зверева^{1,2}, В.А. Рухтер¹, О.А. Коваль^{1,2}, А.А. Нуштаева¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, 630090 Россия

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, 630090 Россия

Введение. Сфероиды — удобная клеточная модель злокачественных опухолей, но подходы к их формированию многообразны и противоречивы. В данной работе оценивается эффективность формирования гомо- и гетеротипических сфероидов из линий клеток рака молочной железы (РМЖ) при применении субстратов простых гидрогелей и культурального пластика с низкоадгезивными свойствами, а также рассматривается оптимизация условий приготовления препаратов для микроскопии.

Материалы и методы.

Сфероиды конструировали из опухолевых MCF7, MDA-MB-231, SK-BR-3 и стромальных BrC4f, BrC120f, BN120f клеток.

Формирование проводили в двух режимах: моно-культивирования (3D), при котором сфероид формировался только из опухолевых или из стромальных клеток, и со-культивирования (3D-2) опухолевых и стромальных клеток. В обоих режимах сфероиды формировали на субстрате из природных гидрогелей (2%-желатин, 2%-агароза, Matrigel™) или на низкоадгезивном пластике (Eppendorf и Nunclon™ Sphera™).

Для морфологического анализа полученных сфероидов готовили «раздавленные» препараты, используя охлажденные и неохлажденные наконечники, растворы и дно планшета со сфероидами.

Результаты. Применение только одного типа субстрата не позволяет получить весь спектр 3D структур. Использование 2%-желатина не позволяет сформировать сфероиды ни из одной из использованных культур клеток. Для 3D-моделей из фибробластов больше подходит субстрат из 2%-агарозы, а из опухолевых клеток – Matrigel™; применение низкоадгезивного планшета Nunclon™ Sphera™ предпочтительнее для культивирования 3D-2 сфероидов, чем применение планшета Eppendorf, на котором происходит адгезия сфероидов. Применение

настоящий сертификат подтверждает, что

17-26 апреля 2023 г.
г. Новосибирск, Россия

М. П. Федорук



ДИПЛОМ

Настоящий диплом подтверждает, что

**АБДУРАХМАНОВА Мария
Маджидовна**

заняла(а) II место в секции «МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ»

IX Международной конференции молодых ученых
вирусологов, биотехнологов и молекулярных биологов,
прошедшей в рамках Площади открытых коммуникаций **OpenBio-2022**

OPEN BIO

Максютин Р.А.
Генеральный директор НИЦ ББ «Вектор»

Нижний Новгород, Коммунально - 2022



Красникова Н.Г.
Гл.науч.сотрудник Коммунально



НОВЕЛТИСКИЙ НАУЧНЫЙ
ИНВЕСТИЦИОННЫЙ ФОНД



СБОРНИК ТЕЗИСОВ

**IX МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ:
ВИРУСОЛОГОВ, БИОТЕХНОЛОГОВ, БИОФИЗИКОВ,
МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОЛОГОВ И БИОИНФОРМАТИКОВ**

В РАМКАХ ПЛОЩАДКИ ОТКРЫТЫХ КОММУНИКАЦИЙ OPENBIO

НАУКОГРАД КОЛЬЦОВО, 2022



ФБН ГНЦ ВБ "ВЕКТОР"



ИННОВАЦИОННЫЙ
ЦЕНТР КОЛЬЦОВО



НАУКОГРАД КОЛЬЦОВО



БИОТЕХНОПАРК
КОЛЬЦОВО



БИОФАРМ



ИННОВАЦИОННЫЙ
ЦЕНТР КОЛЬЦОВО

**IX МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ:
ВИРУСОЛОГОВ, БИОТЕХНОЛОГОВ, БИОФИЗИКОВ,
МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОЛОГОВ И БИОИНФОРМАТИКОВ**

Сборник тезисов

Новосибирск
Наукоград Кольцово
2022

УДК 577.2:62.01:578+(001)
ББК 28.07:30.16:28.4
М431

М431 IX Международная конференция молодых ученых: вирусологов, биотехнологов, биофизиков, молекулярных биологов и биоинформатиков — 2022: Сб. тез. / АНО «Иннов. центр Кольцово». — Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2022. — 764 с.

ISBN 978-5-4437-1362-5

Сборник тезисов составлен на основе материалов, присланных российскими и иностранными учеными в оргкомитет Международной научно-практической конференции молодых ученых биотехнологов, молекулярных биологов, вирусологов и биофизиков, проходящей в рамках площадки открытых коммуникаций OpenBio-2022.

Издание предназначено для преподавателей и научных сотрудников, аспирантов, магистрантов и студентов, интересующихся актуальными проблемами и разработками в области биотехнологии, вирусологии, молекулярной биологии и биофизики.

УДК 577.2:62.01:578+(001)
ББК 28.07:30.16:28.4

ISBN 978-5-4437-1362-5

© АНО «Инновационный центр Кольцово», 2022

РАЗДЕЛ V

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

3D-3-МОДЕЛЬ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СОСТОЯЩАЯ ИЗ ОПУХОЛЕВЫХ, СТРОМАЛЬНЫХ И ИММУННЫХ КЛЕТОК *

М. М. Абдурахманова^{1,2}, С. В. Кулемзин³, Т. Н. Беловежец³, В. А. Рихтер¹, О. А. Коваль^{1,2}, А. А. Нуштаева¹

¹Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

²Новосибирский государственный университет

³Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск

✉ m.abdurakhmanova98@gmail.com

Аннотация

Известно, что микроокружение опухоли играет ключевую роль в прогрессии рака. Микроокружение опухоли состоит из иммунных, стромальных, эндотелиальных клеток и белков внеклеточного матрикса. Получение гетерогенных моделей рака молочной железы (РМЖ) востребовано для разработки новых подходов к противоопухолевой терапии и исследования межклеточного взаимодействия в канцерогенезе.

Цель исследования состояла в разработке, оптимизации способов культивирования гетерогенной 3D-3-модели рака молочной железы и оценке киллерной активности НК-клеток в составе гетерогенных сфероидов.

Для получения гетерогенных сфероидов РМЖ в качестве опухолевого компонента были выбраны культуры клеток линий MCF-7, MDA-MB-231 и SK-BR-3, в качестве стромального компонента — персональная культура фибробластов BN120f, а в качестве иммунного компонента — НК-подобные клетки линии УТ. Было выбрано две техники получения сфероидов: 1) с использованием Matrigel™ в качестве подложки; 2) с использованием низкоадгезивного пластика в комбинации со средой DMEM/F12 с добавлением ростовых факторов. Культивирование сфероидов проводили в режиме: 1) моно-культивирования (3D) только опухолевых клеток; 2) со-культивирования опухолевых и стромальных клеток (3D-2); 3) со-культивирования опухолевых, стромальных и иммунных клеток (3D-3).

При высевании суспензии клеток на Matrigel™ показано, что опухолевые клетки формируют 3D-структуры, а гетерогенные 3D-2-сфероиды. В большинстве случаев наблюдались признаки прикрепления к субстрату. При использовании низкоадгезивного пластика Nunclon Sphera в комбинации со средой DMEM/F12 с добавлением ростовых факторов были получены одиночные сфероиды с возможностью контроля их размера в динамике.

Для визуализации трех типов клеток в совместной 3D-3-модели были получены опухолевые клетки, стабильно экспрессирующие красный флуоресцентный белок mKate2, стромальные клетки, стабильно экспрессирующие зеленый флуоресцентный белок eGFP и НК-клетки, экспрессирующие синий флуоресцентный белок BFP.

В результате было показано, что стромальные клетки формируют внутренний каркас сфероидов, а опухолевые клетки — их внешний слой. Фибробласты способствуют самоорганизации сфероидов в более плотные и крупные структуры [1].

Для оценки проникновения НК-клеток в опухолево-стромальные сфероиды были приготовлены препараты «давленных сфероидов». Для сфероидов из клеток MDA-MB-231 было показано, что стромальные клетки привлекали НК-клетки внутрь 3D-2-модели, усиливая их цитотоксическую активность, в сравнении с 3D-моделью. В 3D-3-модели из клеток MCF-7, НК-клетки локализовались рядом с популяцией стромальных клеток, без проявления киллерной активности. Проникновение НК-клеток в опухолево-стромальные сфероиды из клеток SK-BR-3 происходило менее эффективно, в связи с крупными размерами сфероидов.

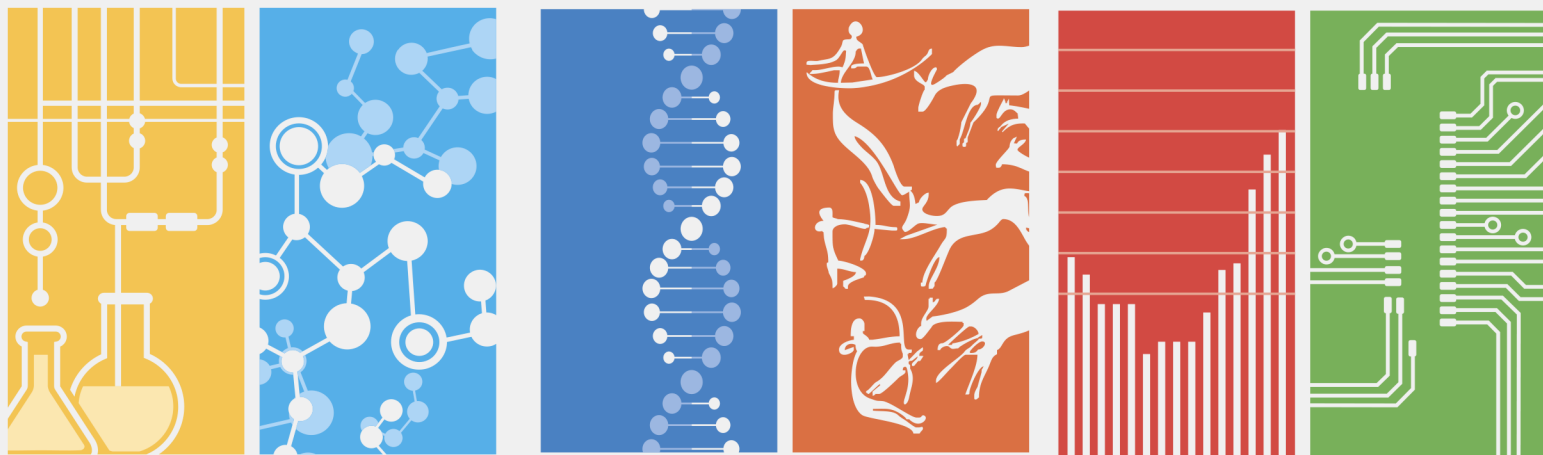
* Исследование поддержано грантом РФФИ № 20-74-10039.

© М. М. Абдурахманова, С. В. Кулемзин, Т. Н. Беловежец, В. А. Рихтер, О. А. Коваль, А. А. Нуштаева, 2022

Таким образом, была сконструирована гетерогенная 3D-3-модель рака молочной железы, позволяющая исследовать взаимодействие между опухолевыми, стромальными и иммунными клетками в опухоли.

Литература

1. Нуштаева А.А., Савинкова М.М., Ермаков М.С., Варламов М.Е., Новак Д.Д., Рихтер В.А., Коваль О.А. Клетки рака молочной железы изменяют чувствительность к гормональным и ростовым стимулам при 3D-культивировании // Цитология. 2022. Т. 64, № 4. С. 1–14.



МНСК Международная научная
студенческая конференция

N* Новосибирский
государственный
университет
*НАСТОЯЩАЯ НАУКА

ДИПЛОМ

ТРЕТЬЕЙ СТЕПЕНИ

получает

Савинкова Мария Маджидовна

за работу, представленную
на 60-ой Международной научной студенческой конференции
МНСК-2022

Гетерогенные клеточные сфероиды злокачественных опухолей
молочной железы

Председатель оргкомитета МНСК-2022
ректор НГУ, академик РАН

НОВОСИБИРСК



М. П. Федорук

СЕРТИФИКАТ

настоящий сертификат подтверждает, что

Савинкова Мария Маджидовна

принял(а) участие в 60-й Международной
научной студенческой конференции
МНСК–2022

10 – 20 апреля 2022 г.

г. Новосибирск, Россия

Председатель оргкомитета МНСК
ректор НГУ, академик РАН



М. П. Федорук

Материалы секций

БИОЛОГИЯ

МЕДИЦИНА

ПСИХОЛОГИЯ



10-20 апреля 2022

НОВОСИБИРСК

СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

МНСК-2022

БИОЛОГИЯ
•
МЕДИЦИНА
•
ПСИХОЛОГИЯ

Материалы
60-й Международной научной студенческой конференции

10–20 апреля 2022 г.

Новосибирск
2022

УДК 57; 61; 159.9
ББК Е.я431; 51я431; 88я431
Б 63

Б 63 Биология. Медицина. Психология : Материалы 60-й Междунар. науч. студ. конф. 10–20 апреля 2022 г. / Новосиб. гос. ун-т. — Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2022. — 272 с.

ISBN 978-5-4437-1297-0

Данное издание представляет собой публикации тезисов 60-й Международной научной студенческой конференции 2022 г. (МНСК-2022) по биологии, медицине и психологии.

Материалы конференции представляют интерес для студентов, аспирантов, преподавателей, научных работников, сотрудников образовательных учреждений.

УДК 57; 61; 159.9
ББК Е.я431; 51я431; 88я431

ISBN 978-5-4437-1297-0
DOI 10.25205/978-5-4437-1297-0

© СО РАН, 2022
© Новосибирский государственный университет, 2022

Гетерогенные клеточные сфероиды злокачественных опухолей молочной железы

М.М. Савинкова¹, М.С. Ермаков²

¹Новосибирский государственный университет

²Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

Опухолевые сфероиды являются широко используемой моделью *in vitro* в доклинических исследованиях, воспроизводя наличие градиентов кислорода и питательных веществ. Однако, большинство современных 3D-моделей состоят только из одного типа клеток, в то время как для того чтобы быть физиологически релевантной, модель должна быть гетерогенной. 3D-2 клеточная модель состоит из опухолевых и стромальных клеток. Такая гетерогенная модель учитывает сложные межклеточные взаимодействия в микроокружении опухоли. Цель исследования: конструирование гетерогенных 3D-2-клеточных моделей ЗОМЖ и анализ пролиферативной и инвазивной способности клеток при стимуляции 17 β -эстрадиолом (E2) и трансформирующим фактором роста бета (TGF- β). В качестве опухолевых клеток использовали клетки линии MCF-7, имитирующие гормон-зависимый тип опухоли, MDA-MB-231 и SK-BR-3, имитирующие гормон-независимый тип опухоли, в качестве стромальных клеток — персональные культуры фибробластов BrC4f и BrC120f, полученные из опухолевых образцов пациентов с диагнозом рак молочной железы, и фибробласты здоровой ткани BN120f. E2 стимулировал пролиферацию клеток MDA-MB-231 при моно-культивировании, что, возможно, связано с экспрессией сплайс-варианта ER α 36 в клетках, связанного с агрессивным фенотипом клеток. E2 оказал влияние на самоорганизацию сфероидов культуры MCF-7 при моно- и сокультивировании. Это отражалось в увеличении их плотности, что сопровождалось самоорганизацией в микроткань. TGF- β стимулировал пролиферацию клеток гормон-независимых культур SK-BR-3 и MDA-MB-231 в 3D-2 сфероидах, что может быть связано с реализацией в них TGF β /HER2/EGFR сигналинга. Анализ инвазивного потенциала опухолевых клеток выявил, что со-культивирование со стромальными клетками стимулирует выход клеток только для культуры MDA-MB-231. Стимуляция TGF- β снижала выход клеток из 3D-2 моделей, а стимуляция E2 — повышала инвазивный потенциал. В результате проделанной работы были оптимизированы условия для конструирования гетерогенных сфероидов ЗОМЖ, способных имитировать опухолевую ткань.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 20-74-10039.

Научный руководитель — канд. биол. наук А.А. Нуштаева