

## Разработка подхода эрадикации экспериментальной опухоли мыши Кребс-2 с использованием феномена синергичного действия цитостатика циклофосфана и препаратов дцДНК

Е.А. Поттер<sup>1</sup>, Е.В. Долгова<sup>1</sup>, Проскурина<sup>1</sup>, Я.Р. Ефремов<sup>1, 2</sup>, О.С. Таранов<sup>3</sup>, В.В. Омигов<sup>3</sup>, В.П. Николин<sup>1</sup>, Н.А. Попова<sup>1, 2</sup>, Т.Д. Дубатолова<sup>4</sup>, Д.Д. Петрова<sup>5</sup>, Е.И. Верещагин<sup>6</sup>, А.М. Минкевич<sup>1</sup>, А.В. Козел<sup>1, 2</sup>, О.М. Андрушкевич<sup>1, 2</sup>, В.А. Рогачев<sup>1</sup>, А.А. Останин<sup>7</sup>, Е.Р. Черных<sup>7</sup>, Н.А. Колчанов<sup>1</sup>, С.С. Богачев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> ГНЦ ВБ «Вектор», Новосибирск, Россия

<sup>4</sup> Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>5</sup> Специализированный учебно-научный центр Новосибирского государственного университета, Новосибирск, Россия

<sup>6</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

<sup>7</sup> Институт клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

Цикл работ посвящен поиску условий полного вылечения мышей от злокачественной опухоли Кребс-2. Кребс-2 представляет собой спонтанно индуцированную карциному мыши, выведенную в перевиваемую культуру. Опухоль обладает высокой степенью злокачественности. Стандартные трансплантаты в солидной форме приводят к гибели животных на 30-35 сутки. Асцитная форма Кребс-2 приводит к летальному исходу на 14-18 сутки. Опухоль слабо чувствительна или не чувствительна к действию цитостатиков, и, в частности, к циклофосфану (ЦФ).

В работе (Dolgova et al., 2014) охарактеризованы два общебиологических феномена. Интернализация фрагментов экстраклеточной двуцепочечной ДНК (дцДНК) в стволовые иницирующие раковые клетки (СИРК) Кребс-2 и способность этих интернализированных фрагментов интерферировать процесс репарации межцепочечных сшивок (МЦС) таким образом, что перевиваемый трансплантат теряет свое туморогенное начало. Охарактеризованные явления предполагают существование возможности полной эрадикации СИРК и тем самым лишения опухоли туморогенности. Опухоль, лишённая ракового статуса, будет лизирована наблюдательными системами организма. Наиболее интригующим в предполагаемом подходе является возможность того, что СИРК Кребс-2, будет убита не посредством блокирующего воздействия на ее сигнальные системы, что легко обходится активацией других метаболических путей. Основным механизмом такого киллинга представляется деструкция линейной последовательности хроматина и невозможность восстановления какой-либо его линейной организации заново, вследствие интерференции интернализированными фрагментами ДНК NER и HR фаз процесса репарации МЦС.

Цикл исследований описывает неизвестные ранее факты взаимодействия экстраклеточной дцДНК и СИРК. Разработан регламент вылечения мышей-асцитозов от асцитной формы рака Кребс-2 с использованием специфических терапевтических режимов введения ЦФ и препаратов дцДНК в нативной и композитной форме. Используемые режимы обработок привязаны к фазам репарации межцепочечных сшивок, характерных для клеток Кребс-2.

Методический подход исследования в части поиска эффективных режимов воздействия на опухоль заключался в переборе комбинаций терапевтических эффектов ЦФ, дцДНК и их сочетания, обнаруженных ранее (Dolgova et al., 2014; Alyamkina et al., 2015) и выявленных по ходу выполнения настоящей работы.

Главная идея подхода состояла в том, что все терапевтические эффекты синергичного действия ЦФ и препаратов дцДНК обусловлены воздействием применяемых режимов на СИРК Кребс-2, захватившие фрагменты экстраклеточной дцДНК.

Полученные результаты оказались крайне сложны в интерпретации и в выявлении закономерностей. Тем не менее, проведенный последовательный развернутый анализ всех экспериментов позволил определить эффективный режим эрадикации асцита Кребс-2.

Alyamkina E.A., Nikolin V.P., Popova N.A., Minkevich A.M., Kozel A.V., Dolgova E.V., Efremov Y.R., Bayborodin S.I., Andrushkevich O.M., Taranov O.S., Omigov V.V., Rogachev V.A., Proskurina A.S., Vereschagin E.I., Kiseleva E.V., Zhukova M.V., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Bogachev S.S., Shurdov M.A. Combination of cyclophosphamide and double-stranded DNA demonstrates synergistic toxicity against established xenografts // *Cancer Cell Int.* 2015. V. 15. No. 32. DOI: 10.1186/s12935-015-0180-6.

Dolgova E.V., Alyamkina E.A., Efremov Y.R., Nikolin V.P., Popova N.A., Tyrinova T.V., Kozel A.V., Minkevich A.M., Andrushkevich O.M., Zavyalov E.L., Romaschenko A.V., Bayborodin S.I., Taranov O.S., Omigov V.V., Shevela E.Y., Stupak V.V., Mishinov S.V., Rogachev V.A., Proskurina A.S., Mayorov V.I., Shurdov M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Bogachev S.S. Identification of cancer stem cells and a strategy for their elimination // *Cancer Biol. Ther.* 2014. V. 15. No. 10. P. 1378-1394. DOI: 10.4161/cbt.29854.