

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-318

**МИРНК-НАПРАВЛЕННЫЕ МЕЗИЛЬНЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ КАК ИНСТРУМЕНТ
ПРЕОДОЛЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ:
АДДИТИВНЫЙ ЭФФЕКТ С ЦИСПЛАТИНОМ И ДОКСОРУБИЦИНОМ^{*}**

**MIRNA-TARGETING MESYL OLIGONUCLEOTIDES AS TOOLS TO OVERCOME MULTIDRUG
RESISTANCE: ADDITIVE EFFECTS WITH CISPLATIN AND DOXORUBICIN**

Р. Демирел¹, С. К. Мирошниченко¹, Д. А. Стеценко², М. А. Маслов³, М. А. Зенкова¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

³МИРЭА — Российский технологический университет, Москва

R. Demirel¹, S. K. Miroshnichenko¹, D. A. Stetsenko², M. A. Maslov³, M. A. Zenkova¹

¹*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk*

²*Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk*

³*MIREA — Russian Technological University, Moscow*

✉ r.demirel@g.nsu.ru

Аннотация

В данной работе впервые проведено исследование эффектов совместного применения препаратов стандартной химиотерапии и миРНК-направленных мезильных антисмысовых олигонуклеотидов. Выявлено, что наиболее эффективные сочетания обеспечивают аддитивное подавление выживаемости опухолевых клеток с фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) за счет миРНК-опосредованного снижения экспрессии МЛУ-ассоциированных генов.

Abstract

This study represents the premier investigation of the effects of concurrent treatment with standard chemotherapy agents and miRNA-targeted mesyl antisense oligonucleotides. We demonstrate that the most effective combinations provide additive suppression of multidrug-resistant (MDR) cancer cell viability through miRNA-mediated downregulation of key MDR-associated genes.

Химиотерапия остается золотым стандартом в лечении злокачественных новообразований, однако ее эффективность существенно ограничена развитием фенотипа множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток. Одну из важнейших ролей в формировании МЛУ играют микроРНК (миРНК) — короткие некодирующие молекулы РНК, которые являются тонкими регуляторами клеточного гомеостаза и модулируют экспрессию генов, ассоциированных с устойчивостью к химиотерапии. В связи с этим перспективным направлением в преодолении МЛУ является сочетанное применение химиопрепаратов, рекомендованных к использованию в клинике, и миРНК-направленных олигонуклеотидных агентов, способных «сенсибилизировать» опухолевые клетки к цитостатикам.

В данной работе впервые проведено исследование эффектов совместного применения препаратов первой и второй линии терапии (цисплатина и доксорубицина) и миРНК-направленных антисмысовых олигонуклеотидов с N-(метансульфонил)фосфорамидной модификацией межнуклеотидных связей (μ -ACO), ранее разработанных в ИХБФМ СО РАН. Данные μ -ACO являются одними из наиболее эффективных, специфичных и малотоксичных аналогов среди всех разработанных миРНК-направленных олигонуклеотидов в мире. Мишениями μ -ACO выступают высокоонкогенные миРНК-17, миРНК-21 и миРНК-155, играющие важную роль в формировании фенотипа МЛУ.

В рамках работы на линии клеток эпидермоидной карциномы КВ-8-5, обладающей фенотипом МЛУ, определены оптимальные схемы сочетанного применения препаратов: одновременная обработка опухолевых клеток μ -ACO и доксорубицином и предварительная трансфекция μ -ACO за 24 ч до введения цисплатина. Наибольшую эффективность продемонстрировали сочетания μ -21 и μ -17 с обоими цитостатиками. Выявлено, что совместное применение μ -21/ μ -17 с доксорубицином обеспечивает в 2,2 раза более эффективное подавление выживаемости клеток КВ-8-5 по сравнению с использованием доксорубицина по отдельности. В случае комбинаций с циспла-

^{*} Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-24-20029).

© Р. Демирел, С. К. Мирошниченко, Д. А. Стеценко, М. А. Маслов, М. А. Зенкова, 2025

тином, эффект сочетанного антипролеративного эффекта выше в 3,5 раза по сравнению с действием только цисплатина.

Исследование механизма совместного действия препаратов (синергия, аддитивное действие или антагонизм) показало, что соединения действуют аддитивно, причем максимальное ингибирование выживаемости клеток KB-8-5 составляет 67–75 %. Важно отметить, что при совместном применении μ -21 и цитостатика ингибирующий эффект достигается при концентрации олигонуклеотида и цитостатика в 4 и 5 раз ниже соответственно, чем при их отдельном использовании. Тогда как в случае применения μ -17 совместно с доксорубицином или цисплатином максимальное, 75%-е, подавление выживаемости опухолевых клеток наблюдается при концентрациях олигонуклеотида и препарата в 10 раз ниже по сравнению с их применением по отдельности.

Установлен возможный молекулярный механизм совместного действия μ -АСО и цитостатиков. Усиленный эффект сочетанного эффекта препаратов на клетки KB-8-5 обеспечивается снижением экспрессии МЛУ-ассоциированных генов *ABCB1*, *TUB4A*, *SEH1L* и *ZYX*. При этом наиболее важную роль в реализации аддитивного механизма действия играет вызываемое μ -АСО высокоэффективное, на 60 %, снижение экспрессии гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин, который осуществляет эффилюкс цитостатиков.

Впервые показано, что комбинации μ -АСО и химиопрепараторов цисплатина и доксорубицина обеспечивают аддитивное подавление жизнеспособности опухолевых клеток с фенотипом МЛУ за счет миРНК-опосредованной регуляции генов, ассоциированных с формированием резистентности к химиотерапии. Полученные данные открывают новые возможности для терапии трудноизлечимых, высокоагgressивных форм злокачественных новообразований с резистентностью к химиотерапии.