

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. Демирел<sup>1</sup>, С. К. Мирошниченко<sup>1</sup>, Д. А. Стеценко<sup>2</sup>, М. А. Маслов<sup>3</sup>, М. А. Зенкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup>МИРЭА — Российский технологический университет, Москва

R. Demirel<sup>1</sup>, S. K. Miroshnichenko<sup>1</sup>, D. A. Stetsenko<sup>2</sup>, M. A. Maslov<sup>3</sup>, M. A. Zenkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

<sup>2</sup>Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk

<sup>3</sup>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 антисмысловых 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 «сенситизировать» 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 антисмысловых олигонуклеотидов с N-(метансульфонил)фосфорамидной модификацией межнуклеотидных связей (μ-АСО), ранее разработанных в ИХБФМ СО РАН. Данные μ-АСО являются одними из наиболее эффективных, специфичных и малотоксичных аналогов среди всех разработанных миРНК-направленных олигонуклеотидов в мире. Мишенями μ-АСО выступают высокоонкогенные миРНК-17, миРНК-21 и миРНК-155, играющие важную роль в формировании фенотипа МЛУ.

В рамках работы на линии клеток эпидермоидной карциномы KB-8-5, обладающей фенотипом МЛУ, определены оптимальные схемы сочетанного применения препаратов: одновременная обработка опухолевых клеток μ-АСО и доксорубицином и предварительная трансфекция μ-АСО 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 KB-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 антипролиферативного 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  $\mu$ -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  $\mu$ -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  $\mu$ -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  $\mu$ -АСО высокоэффективное, на 60 %, снижение экспрессии гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин, который осуществляет эффлюкс цитостатиков.

Впервые показано, что комбинации  $\mu$ -АСО и химиопрепаратов 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, высокоагрессивных форм злокачественных новообразований с резистентностью к химиотерапии.