

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-346

ИНГИБИРОВАНИЕ NONO КАК СТРАТЕГИЯ СЕЛЕКТИВНОГО ПОДАВЛЕНИЯ КЛЕТОК MYCN-АМПЛИФИЦИРОВАННОЙ НЕЙРОБЛАСТОМЫ***NONO INHIBITION AS A STRATEGY FOR THE SELECTIVE SUPPRESSION OF MYCN-AMPLIFIED NEUROBLASTOMA**О. О. Милетина¹, С. С. Погодаева¹, О. А. Кучур^{1,2}, Н. В. Антипова²¹ *Университет ИТМО, Санкт-Петербург*² *Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва*O. O. Miletina¹, S. S. Pogodaeva¹, O. A. Kuchur^{1,2}, N. V. Antipova²¹ *ITMO University, Saint Petersburg*² *Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow*

✉ oomltn@gmail.com

Аннотация

Данное исследование оценивает влияние ингибирования NONO на жизнеспособность клеток нейробластомы с амплификацией MYCN, используя в качестве подавления ауранофин и/или siRNA. Установлено, что супрессия NONO селективно индуцирует апоптоз и подавляет пролиферацию клеток адренергического фенотипа. NONO позиционируется как перспективная терапевтическая мишень. Планируется изучение его роли в мезенхимальном подтипе.

Abstract

This study evaluates the impact of NONO inhibition on the viability of neuroblastoma cells with MYCN amplification, using auranofin and siRNA for suppression. It was found that NONO suppression selectively induces apoptosis and inhibits proliferation in cells of the adrenergic phenotype. NONO is positioned as a promising therapeutic target. Future studies will investigate its role in the mesenchymal subtype.

Нейробластома (НБ) — злокачественная опухоль, возникающая из незрелых нейрональных клеток и относящаяся к наиболее распространенным солидным опухолям у детей. Заболеваемость составляет 5–7 случаев на миллион детей в год, занимая третье место среди детских онкозаболеваний. Отличительной особенностью данной опухоли является ее выраженная гетерогенность, которая проявляется в наличии различных клеточных популяций, включая адренергический и мезенхимальный фенотип, каждый из которых регулируется специфической сетью транскрипционных факторов, известной как регуляторный кор генов — CRC (core regulatory circuit) [1]. Эта особенность значительно затрудняет разработку эффективных терапий, делая актуальным поиск ключевых молекулярных мишеней для целенаправленного воздействия.

Одним из наиболее агрессивных подтипов является MYCN-амплифицированная форма, которая ассоциирована с устойчивостью к стандартным методам лечения, включая химиотерапию и лучевую терапию, а также с неблагоприятным клиническим прогнозом. Регуляторный кор MYCN-амплифицированной адренергической НБ включает такие транскрипционные факторы, как ASCL1, PHOX2A, PHOX2B, GATA3 и HAND2, которые формируют сложную сеть взаимодействий, поддерживающую пролиферативный потенциал и выживаемость опухолевых клеток. Белок NONO, относящийся к семейству DBHS, выполняет функцию над-регулятора описанных транскрипционных факторов и стабилизирует их мРНК [2]. Эти процессы непосредственно влияют на экспрессию генов, таких как PHOX2B и HAND2, которые являются критически важными для поддержания опухолевого фенотипа. Кроме того, NONO демонстрирует способность взаимодействовать с длинными некодирующими РНК (lncRNA), в частности с lncUSMyN, усиливая экспрессию MYCN и способствуя прогрессии опухоли через активацию сигнальных путей, связанных с клеточной пролиферацией [3].

Настоящее исследование направлено на оценку эффектов ингибирования NONO в MYCN-амплифицированных клеточных линиях НБ, таких как Kelly и IMR-32, а также в линиях без соответствующей амплификации: SK-N-AS и стромальных клетках человека HS5. В экспериментах использовался ауранофин — ингибитор TrxR1 и NONO, в концентрациях от 0,25 до 2 мкМ. Линия Kelly оказалась в ~ 4 раза более чувствительной к низким концентрациям ауранофина, чем SK-N-AS и HS5, что говорит о более таргетном эффекте в адренергическом подтипе НБ. Результаты кПЦР показали, что при ауранофин-опосредованном подавлении NONO в линии Kelly наблюда-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-15-00097).

© О. О. Милетина, С. С. Погодаева, О. А. Кучур, Н. В. Антипова, 2025

ется увеличение экспрессии генов MYCN, HAND2, PHOX2A и PHOX2B, что также наблюдается при подавлении NONO с помощью целевой siRNA. С помощью метода проточной цитометрии была показана NONO-зависимая клеточная гибель, а результаты клоногенного анализа показали значительное снижение клеточной выживаемости при сочетании siNONO и 0,25 мкМ ауранофина (двойное подавление) в адренергическом подтипе НБ. Эти же комбинации не оказали значимого влияния на линию SK-N-AS и HS5.

Ингибирование NONO приводит к заметному снижению пролиферации НБ и сенситизирует линии, что позволяет рассматривать данный белок в качестве перспективной мишени для таргетной терапии. Предполагается, что комбинированный подход, включающий подавление NONO и модуляцию активности регуляторного кора, может стать основой для разработки новых терапевтических стратегий. Дальнейшие исследования будут сосредоточены на детальном анализе роли NONO в различных подтипах НБ, включая мезенхимальный MYCN-неамплифицированный фенотип. Предполагается разработка высокоселективных малых молекул-ингибиторов NONO, что позволит минимизировать побочные эффекты и повысить терапевтическую эффективность.

Литература

1. Ciaccio R. et al. Targeting Oncogenic Transcriptional Networks in Neuroblastoma: From N-Myc to Epigenetic Drugs // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. P. 12883.
2. Ronchetti D. et al. The pleiotropic nature of NONO, a master regulator of essential biological pathways in cancers // Cancer Gene Ther. 2024. Vol. 31. P. 984.
3. Pei Y. Liu et al. Effects of a Novel Long Noncoding RNA, lncUSMycN, on N-Myc Expression and Neuroblastoma Progression // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2014. Vol. 106. P. 7.