



УДК 577.29

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ СЕНЕКСИНА В И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ НА КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ И ГЛИОБЛАСТОМЫ

© 2025 г. Д. В. Мазур*, С. С. Погодаева**, О. А. Кучур*, **, О. О. Милетина**,
А. И. Резекина*, Э. Г. Петросян*, Д. А. Рудик*, Е. И. Иванова*,
А. А. Штиль*, ***, Н. В. Антипова*, ****, #

* ФГБУН ГНЦ “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН,
Россия, 117997 Москва, улица Миклухо-Маклая, 16/10

** Университет ИТМО,

Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49, лит. А

*** Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 23

**** Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”,
Россия, 101000 Москва, ул. Профсоюзная, 33/4

Поступила в редакцию 10.12.2024 г.

После доработки 25.12.2024 г.

Принята к публикации 27.12.2024 г.

Такие нейрогенные опухоли, как нейробластома и глиобластома, обладают высокой гетерогенностью и отличаются особо агрессивным поведением: им свойственны быстрый рост, метастазирование и устойчивость к лечению. При этом в обеих опухолях встречается нарушение копийности онкогена *MYCN*, нарушение транскрипции генов и общая высокая транскрипционная дерегуляция. В данной работе была проведена оценка выживаемости клеток глиобластомы и нейробластомы и анализ ПЦР в реальном времени для оценки изменения экспрессии онкогенов *MYCN*, *HAND2*, *RHOX2A*, *RHOX2B* после воздействия препаратом сенексин В в комбинации с темозоломидом и потенциальным терапевтическим агентом 10058-F4. В результате была замечена тенденция повышения экспрессии гена *RHOX2B* и снижения экспрессии гена *RHOX2A* после воздействия препаратами в одной из линий нейробластомы и обеих линиях глиобластомы, также отмечалось увеличение экспрессии генов *MYCN* и *HAND2*. Тесты на жизнеспособность показали, что вещество 10058-F4 эффективно против линии нейробластомы, но не линий глиобластомы. Однако сенексин В усиливал ингибирующее действие 10058-F4 на линиях глиобластомы, а также усилил действие темозоломида на клеточной линии T98G.

Ключевые слова: нейробластома, глиобластома, *MYCN*, *CDK8/19*, терапевтические мишени, сенексин В, 10058-F4

DOI: 10.31857/S0132342325030091, **EDN:** KQNWQWQ

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома (NB) и глиобластома (GBM) – злокачественные опухоли из элементов симпатического и центрального отделов нервной системы – характеризуются высокой биологической гетерогенностью и неблагоприятным клиническим те-

чением [1, 2]. Исследования молекулярных механизмов патогенеза NB и GBM выявили существенную роль нарушений транскрипции генов. Первоначально в качестве ведущего механизма рассматривали транскрипционный фактор *MYCN*. Впоследствии было установлено, что этот онкоген – компонент регуляторной петли, включаю-

Сокращения: GBM – глиобластома; NB – нейробластома; SenB – сенексин В (ингибитор CDK8/19); TMZ – темозоломид.

Автор для связи: (тел.: +7 (977) 773-22-07; эл. почта: nadine.antipova@gmail.com).

щей гены, кодирующие транскрипционные факторы *HAND2*, *RHOX2A* и *RHOX2B*, получившие название “супермишенной”. Наряду с генами *GATA3* и *TBX2*, “супермишени” поддерживают злокачественный фенотип NB. Стоит отметить, что онкобелки семейства MYC гетеродимеризуются с белком Max; комплексы MYCN–Max связываются с регуляторными элементами ДНК для контроля транскрипции [3]. Разработано низкомолекулярное соединение 10058-F4, препятствующее димеризации MYCN–Max, которое оказывает противоопухолевое действие в линиях NB с гиперэкспрессией MYCN [4].

В патогенезе GBM – исключительно гетерогенной опухоли – не удастся выявить характерные “супермишени”; профиль транскрипции регулируется многочисленными взаимозаменяемыми механизмами. Нарушение копияности MYCN характерно и для GBM [5, 6], что может указывать на прогностическую значимость данного гена. Например, ингибирование MYCN подавляет пролиферацию клеток GBM и увеличивает их чувствительность к темозоломиду (TMZ) [7, 8]. Инактивация MYCN и нацеливание на другие связанные с ним мишени в клетках GBM могут быть важной терапевтической стратегией.

В целом нейрогенные опухоли – опухоли с высокой транскрипционной дерегуляцией. Перепрограммирование транскрипции позволяет клеткам выжить и сформировать рецидивные опухоли, устойчивые к химиотерапевтическим препаратам. Один из ведущих механизмов перепрограммирования транскрипции в опухолевых клетках – паралогичные циклинзависимые протеинкиназы 8 и 19 (CDK8/19). Применение нетоксичных селективных ингибиторов CDK8/19, таких как сенексин В (SenB), предотвращает или замедляет становление лекарственной устойчивости в ряде ситуаций [9–11]. В связи с этим возникает вопрос: повлияет ли ингибирование CDK8/19 на клеточные линии NB и GBM с различным статусом MYCN?

Целью настоящей работы было исследование экспрессии гена MYCN и его партнеров *HAND2*, *RHOX2A* и *RHOX2B* в линиях клеток NB и GBM под действием SenB, 10058-F и TMZ, а также при их сочетании. Уровни мРНК указанных генов были сопоставлены с выживаемостью клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе мы использовали клеточные линии NB Kelly и IMR-32, в которых амплифицирован MYCN [12, 13], а также линии GBM U87MG и T98G.

TMZ – ведущий современный препарат для лечения GBM, выступающий пролекарством и гидролизующийся при физиологических значениях pH [14]. Для NB с повышенным уровнем MYCN предложена молекула 10058-F4, разобщающая взаимодействие белков семейства Мус с белками Max ($IC_{50} \sim 40$ мкМ) [4]. SenB использовали в стандартной концентрации 1 мкМ, достаточной для субмаксимального ингибирования CDK8/19 [15].

Жизнеспособность клеток GBM не изменялась в течение 72 ч инкубации с 10058-F4 (рис. 1а и б). Линия T98G оказалась устойчива к исследуемым концентрациям TMZ (рис. 1в). При этом TMZ токсичен для клеток U87MG (статистически значимый эффект наблюдался при концентрациях от 100 мкМ, максимальный ингибирующий эффект – при 250 мкМ), поэтому данную концентрацию использовали в дальнейших исследованиях (рис. 1г). Клеточные линии NB не отреагировали понижением выживаемости после воздействия TMZ; при невысоких концентрациях наблюдали повышение жизнеспособности клеток. Концентрация 50 мкМ TMZ выбрана для NB (рис. 1д и е).

В линии Kelly после 24-часового воздействия препаратами наблюдали активацию *RHOX2B* (до 7 раз по сравнению с интактным контролем) и снижение экспрессии *RHOX2A* (рис. 2а). Инкубация клеток с 10058-F4 сопровождалась существенным снижением уровня мРНК MYCN и *RHOX2A*. Экспрессия *HAND2* не изменялась. В линии IMR-32 иные паттерны регуляции: экспрессия MYCN снижена только при одновременном воздействии SenB и 10058-F4. Коинкубация TMZ с SenB приводила к существенной активации всех исследованных генов, кроме *RHOX2A* (рис. 2б). Уровень мРНК MYCN оказался особенно высок. Примечательно, что линия Kelly отреагировала значительным повышением экспрессии *RHOX2B* на каждое из терапевтических воздействий, что, вероятно, объясняется высокой индуцибельностью MYCN и MYCN-регулируемых генов. *RHOX2B* отвечает за дифференцировку клеток,

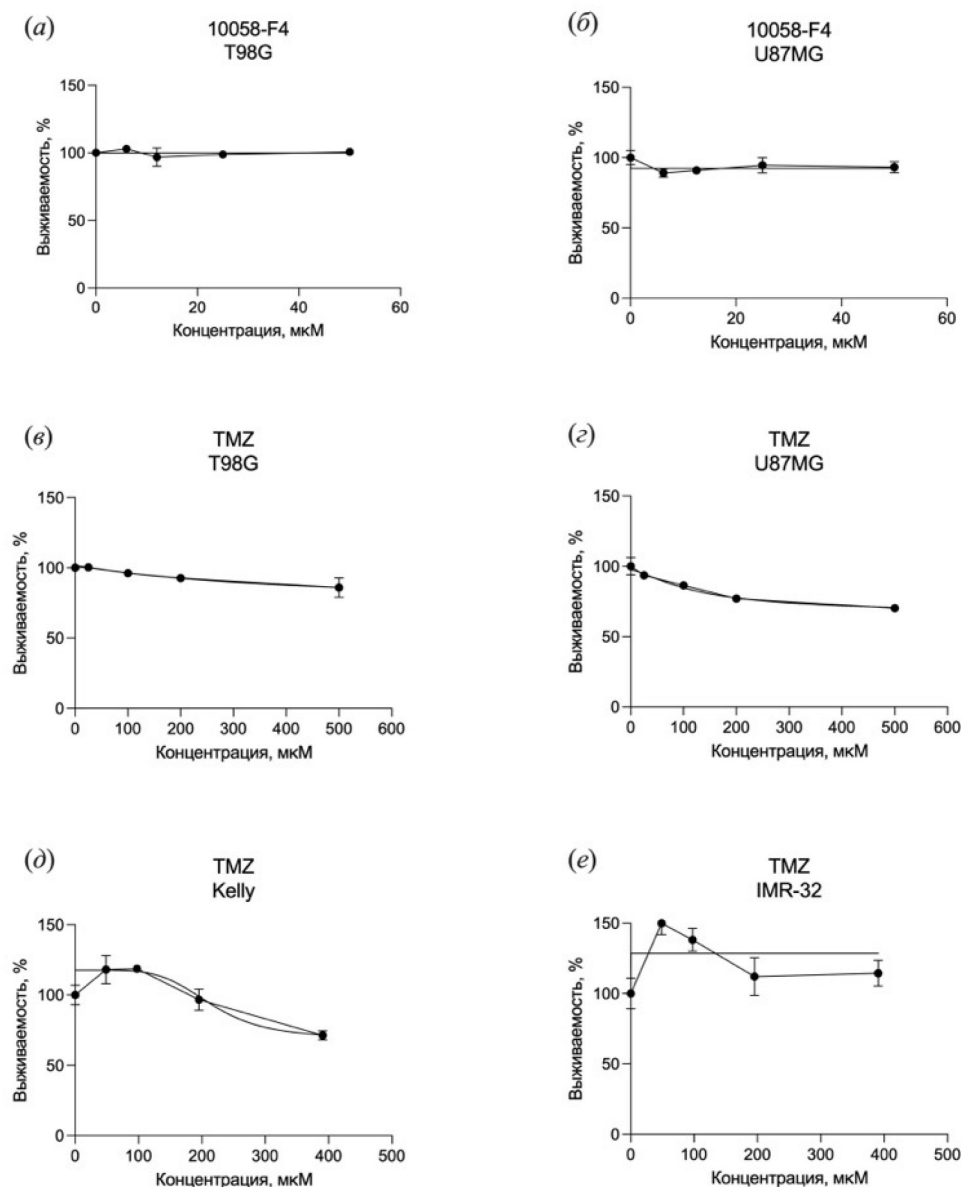


Рис. 1. Выживаемость (% клеток) линий GBM (a–c) и NB (d–e) после 72-часовой инкубации с 10058-F4 и TMZ. Значения выживаемости в контроле приняты за 100%.

а Kelly низко дифференцированы. Возможно, активация *PHOX2B* может оказаться фактором дифференцировки клеток в ответ на химиопрепараты.

В линии T98G (GBM) детектировали только базальный уровень мРНК *PHOX2A*. После воздействия исследуемых комбинаций экспрессия *PHOX2A* снизилась в ~4 и более раз (рис. 2в). Соединение 10058-F4 вызывало выраженную индукцию *PHOX2B* и *HAND2*. SenB влиял на уровень мРНК *MYCN* только в комбинации с 10058-F4.

TMZ усилило экспрессию *MYCN* и *HAND2*. В линии U87MG выявлены транскрипты *MYCN* и *PHOX2A*. Соединение 10058-F4 значительно снижало экспрессию обоих генов и повышало активность *PHOX2B* (рис. 2г). Последний эффект сохранялся и при коинкубации 10058-F4 с SenB. Другие комбинации снижали экспрессию *MYCN* и *PHOX2A*.

По уже существующим данным, ингибирование CDK8/19 SenB сильнее подавляло рост и мета-

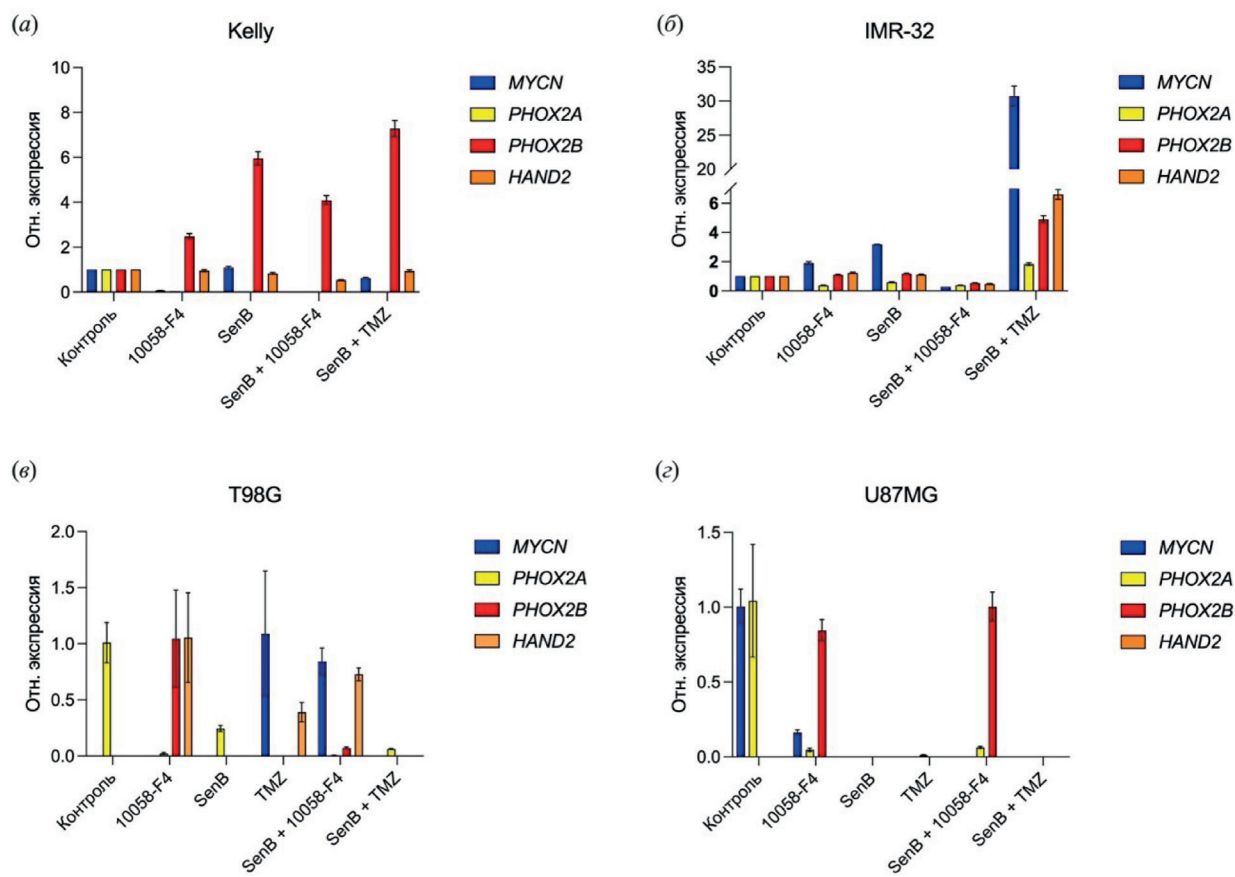


Рис. 2. Относительная экспрессия генов-супермишеней в клеточных линиях NB (а, б) и GBM (в, г) после 24 ч инкубации. Концентрации: 10058-F4 – 40 мкМ, TMZ – 50 (NB) и 250 мкМ (GBM); SenB – 1 мкМ за 1 ч до добавления остальных соединений. Приведены средние значения (по отношению к продукту ПЦР-амплификации 18S РНК) и стандартные отклонения по результатам трех независимых измерений.

стазирования клеток рака простаты предположительно нисходящим ингибированием сигнализации *MYC* [16]. Ингибирование CDK8/19 сенсibilizировало рак молочной железы *HER2*⁺ к препаратам, и эти эффекты были частично опосредованы путем PI3K/AKT/mTOR [11].

Мы исследовали изменения выживаемости клеток GBM и NB при действии комбинаций SenB с терапевтическими агентами. Линия Kelly отвечала статистически значимым снижением выживаемости после SenB в комбинации с 10058-F4, но меньшим, чем после 10058-F4 отдельно (рис. 3а), это имело обратную корреляцию с экспрессией *PHOX2B*. Напротив, для линии IMR-32 цитотоксический эффект отсутствовал (рис. 3б), однако мы наблюдали повышение выживаемости клеток после действия TMZ и SenB + TMZ, в последнем случае экспрессия всех генов сильно повышалась.

В линиях GBM наблюдали слабо выраженное (10%) снижение выживаемости клеток T98G при добавлении SenB + TMZ и 10058-F4 (рис. 3в). Поскольку изменения экспрессии генов от комбинации SenB и TMZ не обнаружены, столь незначительное изменение жизнеспособности не удивительно. При этом от воздействия SenB и 10058-F4 выживаемость клеток снизилась на ~17%, а также усилилась экспрессия всех генов, кроме *PHOX2A*. В линии U87MG жизнеспособность снижалась на ~30–35% при использовании TMZ, а также комбинации SenB с TMZ (рис. 3г). Интересно, что U87MG, так же как и T98G, отреагировали снижением выживаемости при совместном добавлении SenB и 10058-F4, при этом сильно возрос уровень экспрессии *PHOX2B* и снизилась индукция *PHOX2A* и *MYCN*. Данная тенденция может подчеркивать роль указанных генов в выживании клеток.

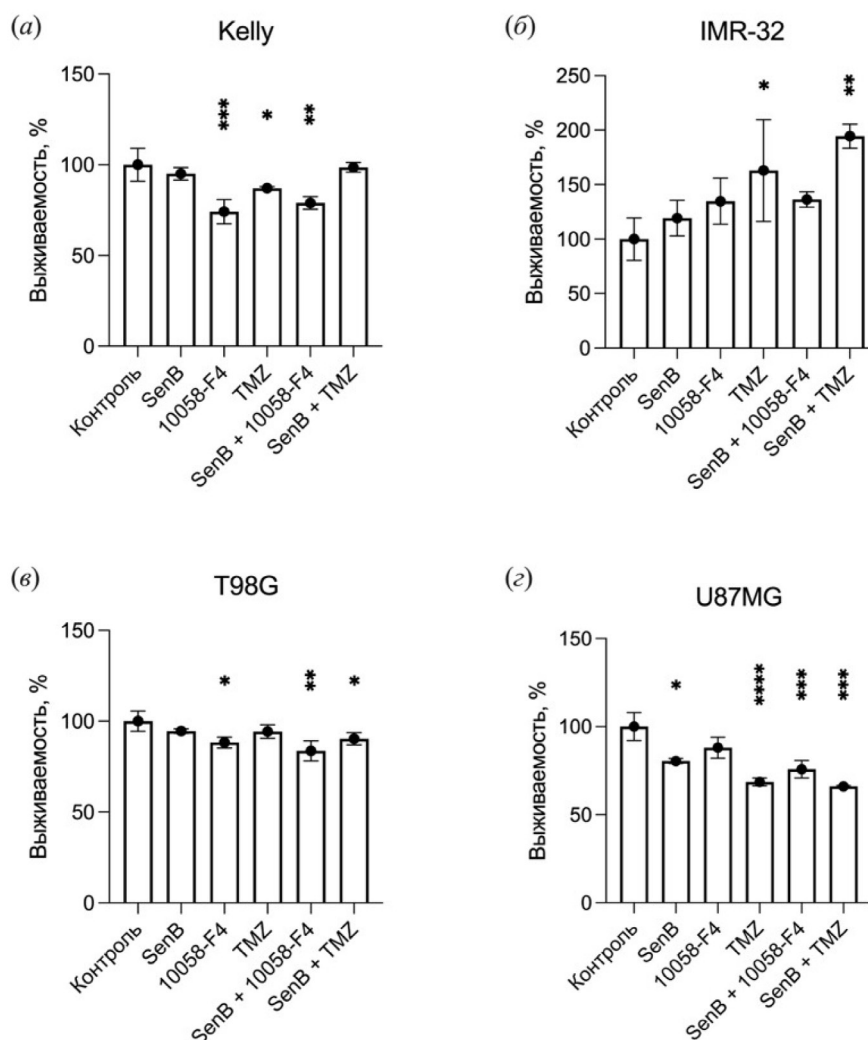


Рис. 3. Выживаемость (в % клеток) после 24-ч инкубации клеточных линий NB (a, б) и GBM (в, г) с веществами и их сочетаниями. Вещества добавляли в следующих концентрациях: 10058-F4 – 40 мкМ, TMZ – 50 (NB) и 250 мкМ (GBM); SenB – 1 мкМ за 1 ч до остальных веществ. * $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$; **** $p \leq 0.0001$.

Таким образом, соединение 10058-F4 неэффективно против GBM, однако проявляет цитотоксические эффекты совместно с SenB. Только одна из клеточных линий NB реагировала понижением выживаемости от воздействия 10058-F4. В линиях NB наиболее выражены изменения экспрессии *PNOX2B* и *MYCN*. В линиях GBM сложно выявить однозначные изменения экспрессии генов, кроме снижения экспрессии *PNOX2A* (в случае U87MG и *MYCN*) при всех исследованных воздействиях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Химические соединения. Сенексин Б (SenB) предоставлен И.Б. Ронинсоном (Университет

штата Южная Каролина, США) и использовался в стандартной конечной концентрации 1 мкМ [15]. Синтез соединения 10058-F4 [4] воспроизведен в лаборатории органического синтеза химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова А.В. Куркиным. Препарат темозодомид был приобретен в фармацевтической компании ХимРар (Москва, Россия).

Культуры клеток. Клетки линий GBM и NB были получены из банка ATCC (США). Клетки GBM (линии U87MG и T98G) культивировали при 37°C, 5% CO₂ в среде DMEM/F12 (Elabscience, США), содержащей 2 мМ L-глутамин, 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Capricorn, Германия) и 1% пенициллина-стрептомицина. Клет-

ки NB (линии Kelly и IMR-32) культивировали при 37°C, 5% CO₂ в RPMI (Биолот, Россия) и EMEM (Биолот) для клеток Kelly и IMR-32 соответственно с вышеуказанными добавками. В экспериментах использовали клетки в логарифмической фазе роста.

Экспрессия генов. Клетки рассевали в 6-луночные планшеты, SenB (1 мкМ) вносили за 1 ч до добавления 40 мкМ 10058-F4 и 50 (NB)/250 (GBM) мкМ TMZ, далее клетки инкубировали 24 ч. После окончания инкубаций клетки лизировали с помощью реагента ExtractRNA (Евроген, Россия). Концентрацию РНК определяли на спектрофотометре Nanodrop One C (Thermo Fisher Scientific, США). Для обратной транскрипции использовали тотальную РНК и набор MMLV RT (Евроген).

ПЦР в реальном времени проводили на приборе LightCycler 96 (Roche, США) с использованием реагента qPCRmix-HS SYBR (Евроген) по программе: 95°C 150с, затем 45 циклов (95°C–20с, 60°C–20с, 2°C – 20 с). Результаты анализировали с помощью программного обеспечения LightCycler Software (версия 4.1, Roche, США). Для каждой пары праймеров регистрировали пики плавления ПЦР в трех повторях (табл. 1). Полученные значения Ct (cycle threshold) для каждого образца не превышали 35. Изменения оценивали относительно амплификации рибосомальной 18S РНК. Все результаты относительно контроля были значимы при $p \leq 0.01$ (однофакторный дисперсионный анализ).

Таблица 1. Последовательности олигонуклеотидов для амплификации

Ген	Последовательности олигонуклеотидов (5'–3')
<i>MYCN</i>	Прямой: GAGGACACCCTGAGCGATTC Обратный: TTGGTGTGGAGGAGGAACG
<i>PHOX2A</i>	Прямой: CTTCCAATACAGCCCCCTGC Обратный: TGCACGCGAGCCTCAG
<i>PHOX2B</i>	Прямой: ATTCCTCTGCCTACGAGTCCT Обратный: TTTGTAAGGAAGTGC GGCG
<i>HAND2</i>	Прямой: CTC AAAATCAAGACCCTGCG Обратный: GGCCTTTGGTTTCTTGTCTCGT
18S РНК	Прямой: GGCCCTGTAATTGGAATGAGTC Обратный: CCAAGATCCAACCTACGAGCTT

Анализ выживаемости клеток. Клетки высевали в 96-луночные планшеты в количестве 6000/10000 на лунку в 100 мкл среды, SenB (1 мкМ) вносили за 1 ч до добавления 40 мкМ 10058-F4 и 50 (NB)/250 (GBM) мкМ TMZ, далее клетки инкубировали 72 ч. Количество метаболически активных клеток оценивали с помощью резазурина (Sisco Research Laboratories Pvt. Ltd., Индия) для GBM и тетразолиевого красителя (MTT) (Thermo Fisher Scientific) в случае NB. Флуоресценцию в случае GBM измеряли на анализаторе Fusion α -FP HT (PerkinElmer, США) с фильтром возбуждения на 544 нм и фильтром эмиссии на 595 нм. В случае NB оптическую плотность измеряли на спектрофотометре SparkTM (Tecan, Швейцария), поглощение

при длине волны 570 нм. Каждый образец исследовали в трех повторностях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В линиях GBM выявлено снижение экспрессии только гена *PHOX2A* (в линии U87MG – *PHOX2A* и *MYCN*), при этом соединение 10058-F4 не оказывало противоопухолевого эффекта на линиях глиобластомы, но ингибировало рост клеток совместно с SenB. В линии Kelly препарат 10058-F4 вызывает значительное снижение экспрессии генов *MYCN* и *PHOX2A*, что коррелирует со снижением выживаемости клеток. Разобшение MYCN-Мах может быть особенно полезно при разработке новых стратегий лечения агрессивных

форм нейробластомы, устойчивых к стандартной терапии, путем таргетинга транскрипционной активности MYCN и связанных с ним генов, однако требует более детального изучения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность И. Ронинсону (Университет штата Южная Каролина, США) за предоставление сенексина В (SenB) и А.В. Куркину (лаборатория органического синтеза химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова) за синтез соединения 10058-F4.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-15-00097 “Идентификация генов – потенциальных мишеней терапии нейрогенных опухолей” (<https://rscf.ru/project/24-15-00097/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация – ДВМ, НВА; экспериментальные работы – ДВМ, ССП, ООМ, АИР, ЭГП, ДАР, ЕИИ; написание статьи – ДВМ, ССП, ООМ, АИР, ЕИИ, НВА; анализ данных – ДВМ, ОАК, ААШ, НВА; администрирование проекта – ОАК, НВА, ААШ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boeva V., Louis-Brennetot C., Peltier A., Durand S., Pierre-Eugène C., Raynal V., Etchevers H.C., Thomas S., Lermine A., Daudigeos-Dubus E., Georger B., Orth M.F., Grünwald T.G.P., Diaz E., Ducos B., Surdez D., Carcaboso A.M., Medvedeva I., Deller T., Janoueix-Lerosey I. // *Nat. Genet.* 2017. V. 49. P. 1408–1413. <https://doi.org/10.1038/ng.3921>
2. Jacob F., Salinas R.D., Zhang D.Y., Nguyen P.T.T., Schnoll J.G., Wong S.Z.H., Thokala R., Sheikh S., Saxena D., Prokop S., Liu D.-A., Qian X., Petrov D., Lucas T., Chen H.I., Dorsey J.F., Christian K.M., Binder Z.A., Nasrallah M., Song H. // *Cell.* 2020. V. 180. P. 188–204. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.036>
3. Karadkhelkar N.M., Lin M., Eubanks L.M., Jan-da K.D. // *J. Am. Chem. Soc.* 2023. V. 145. P. 3259–3269. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.2c12732>
4. Müller I., Larsson K., Frenzel A., Oliynyk G., Zirath H., Prochownik E.V., Westwood N.J., Henriksson M.A. // *PLoS One.* 2014. V. 9. P. e97285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097285>
5. Bjerke L., Mackay A., Nandhabalan M., Burford A., Jury A., Popov S., Bax D.A., Carvalho D., Taylor K.R., Vinci M., Bajrami I., McGonnell I.M., Lord C.J., Reis R.M., Hargrave D., Ashworth A., Workman P., Jones C. // *Cancer Discov.* 2013. V. 3. P. 512–519. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0426>
6. Hodgson J.G., Yeh R.-F., Ray A., Wang N.J., Smirnov I., Yu M., Hariono S., Silber J., Feiler H.S., Gray J.W., Spellman P.T., Vandenberg S.R., Berger M.S., James C.D. // *Neuro Oncol.* 2009. V. 11. P. 477–487. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-113>
7. Čančer M., Drews L.F., Bengtsson J., Bolin S., Rosén G., Westermarck B., Nelander S., Forsberg-Nilsson K., Uhrbom L., Weishaupt H., Swartling F.J. // *Cell Death Dis.* 2019. V. 10. P. 881. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2120-1>
8. Wang B., Wu Z.-H., Lou P.-Y., Chai C., Han S.-Y., Ning J.-F., Li M. // *Cell Oncol.* 2019. V. 42. P. 783–799. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00461-z>
9. Liang J., Chen M., Hughes D., Chumanevich A.A., Alttila S., Kaza V., Lim C.-U., Kiaris H., Mythreye K., Pena M.M., Broude E.V., Roninson I.B. // *Cancer Res.* 2018. V. 78. P. 6594–6606. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-1583>
10. Sharko A.C., Lim C.-U., McDermott M.S.J., Hennes C., Philavong K.P., Aiken T., Tatarskiy V.V., Roninson I.B., Broude E.V. // *Cells.* 2021. V. 10. P. 144. <https://doi.org/10.3390/cells10010144>
11. Ding X., Sharko A.C., McDermott M.S.J., Schools G.P., Chumanevich A., Ji H., Li J., Zhang L., Mack Z.T., Sikirzhyski V., Shtutman M., Ivers L., O'Donovan N., Crown J., Györfy B., Chen M., Roninson I.B., Broude E.V. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022. V. 119. P. e2201073119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2201073119>
12. Zaatiti H., Abdallah J., Nasr Z., Khazen G., Sandler A., Abou-Antoun T.J. // *Int. J. Oncol.* 2018. V. 52. P. 787–803. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4236>

13. Mercatelli D., Balboni N., Palma A., Aleo E., Sanna P.P., Perini G., Giorgi F.M. // *Biomolecules*. 2021. V. 52. P. 177.
<https://doi.org/10.3390/biom11020177>
14. Moody C.L., Wheelhouse R.T. // *Pharmaceuticals* (Basel). 2014. V. 7. P. 797–838.
<https://doi.org/10.3390/ph7070797>
15. McDermott M.S.J., Chumanevich A.A., Lim C.-U., Liang J., Chen M., Alttila S., Oliver D., Rae J.M., Shtutman M., Kiaris H., Györfy B., Roninson I.B., Broude E.V. // *Oncotarget*. 2017. V. 8. P. 12558–12575.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.14894>
16. Li J., Hilimire T.A., Liu Y., Wang L., Liang J., Györfy B., Sikirzhyski V., Ji H., Zhang L., Cheng C., Ding X., Kerr K.R., Dowling C.E., Chumanevich A.A., Mack Z.T., Schools G.P., Lim C.-U., Ellis L., Zi X., Chen M. // *J. Clin. Invest.* 2024. V. 134. P. e176709.
<https://doi.org/10.1172/jci176709>

Combined Effects of Senexin B and Antitumour Agents on Neuroblastoma and Glioblastoma Cell Lines

D. V. Mazur*, S. S. Pogodaeva, O. A. Kuchur*, **, O. O. Miletina**, A. I. Rezekina*, E. G. Petrosyan*, D. A. Rudik*, E. I. Ivanova*, A. A. Shtil*, ***, and N. V. Antipova*, ****, #**

Phone: +7 (977) 773-22-07; e-mail: nadine.antipova@gmail.com

* Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

** ITMO University,

Kronverksky prosp. 49, liter A, St. Petersburg, 197101 Russia

*** N.N. Blokhin National Medical Research Centre for Oncology,
Kashirskoye shosse 23, Moscow, 115522 Russia

**** National Research University “Higher School of Economics”,
ul. Profsoyuznaya 33/4, Moscow, 101000 Russia

Neurogenic tumors such as neuroblastoma and glioblastoma are highly heterogeneous and particularly aggressive: they are characterized by rapid growth, metastasis and resistance to treatment. Both tumors exhibit MYCN oncogene copy-number disruption, impaired gene transcription, and overall high transcriptional deregulation. In this study, we evaluated the survival of glioblastoma and neuroblastoma cells and performed real-time PCR analysis to assess the change in expression of MYCN, HAND2, PHOX2A, and PHOX2B oncogenes after exposure to senecine B in combination with temozolomide and the potential therapeutic agent 10058-F4. As a result, a trend of increased PHOX2B gene expression and decreased PHOX2A gene expression after drug exposure was observed in one of the neuroblastoma lines and both glioblastoma lines, an increase in MYCN and HAND2 gene expression was also observed. Viability tests showed that substance 10058-F4 was effective against neuroblastoma line but not glioblastoma lines. However, senexin B enhanced the inhibitory effect of 10058-F4 on glioblastoma cell lines and also enhanced the effect of temozolomide on the T98G cell line.

Keywords: neuroblastoma, glioblastoma, MYCN, CDK8/19, therapeutic targets, senecine B, 10058-F4