

Изменения транскриптома в клетках глиомы при заражении онколитическим вирусом VV-GMCSF-Lact

Дымова М.А.^{1*}, Семенов Д.В.¹, Васильева Н.С.¹, Кулигина Е.В.¹,
Савиновская Ю.И.¹, Агеенко А.Б.¹, Мишинов С.В.², Рихтер В.А.¹

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна, Новосибирск, Россия

* maya.a.rot@gmail.com

Ключевые слова: глиома; клеточные культуры, полученные от пациентов; виротерапия; онколитический вирус; VV-GMCSF-Lact; транскриптом; дифференциально экспрессируемые гены

Мотивация и цель: Онколитическая виротерапия – это быстро развивающийся и перспективный метод, нацеленный на избирательное уничтожение опухолевых клеток. Ранее разработанный рекомбинантный вирус (VV-GMCSF-Lact) уже проходит первую фазу клинических испытаний в отношении рака молочной железы, однако он показал свою эффективность и против опухолевых клеток глиомы человека. Целью данной работы являлась оценка влияния вируса VV-GMCSF-Lact на иммортализованные и полученные от пациентов клетки глиомы человека на уровне их транскриптома.

Методы и алгоритмы: В работе были использованы иммортализованные и полученные от пациентов клетки глиомы человека. Для каждой культуры клеток была определена 50 % цитотоксическая доза (CD50) вируса VV-GMCSF-Lact. Данные клетки были инкубированы с вирусом VV-GMCSF-Lact в течение 12 и 24 часов. Далее был проведен транскриптомный анализ.

Результаты Анализ транскриптома в клетках через 12 или 24 часа после заражения вирусом VV-GMCSF-Lact показал общую активацию генов гистонов. Кроме того, повышенную экспрессию показали гены, связанные с ответом IFN γ , сигнальным путем NF- κ B и воспалением. Напротив, гены, участвующие в регуляции клеточного цикла, включая организацию веретена деления, сегрегацию сестринских хроматид и контрольную точку G2/M, были подавлены после заражения вирусом. Гены, ответственные за транспорт белков и их секрецию, положительно коррелировали с CD50 вируса VV-GMCSF-Lact, а гены, кодирующие белки, участвующие в созревании ядерных транскриптов и сплайсинге, отрицательно коррелировали с CD50.

Выводы: В целом, результаты работы еще раз подчеркивают важность понимания молекулярных механизмов, сигнальных путей и генных сетей, влияющих на реакцию клеток глиомы на VV-GMCSF-Lact. Гены, экспрессия которых коррелирует с чувствительностью клеток к вирусу, представляют собой интерес в плане разработки таргетных препаратов, способных повысить эффективность виротерапии.

Финансирование: Поддержание клеточных культур выполнено в рамках государственного задания ИХБФМСО РАН №121030200173-6.

Transcriptome changes in glioma cells infected with the oncolytic virus VV-GMCSF-Lact

Dymova M.A.^{1*}, Semenov D.V.¹, Vasileva N.S.¹, Kuligina E.V.¹, Savinovskaya Yu.I.¹, Ageenko A.B.¹, Mishinov S.V.², Richter V.A.¹

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Ya.L. Tsivyan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russia

* maya.a.rot@gmail.com

Key words: glioma; patient-derived cell cultures; virotherapy; oncolyticvirus; VV-GMCSF-Lact; transcriptome; differentially expressed genes

Motivation and Aim: Oncolytic virotherapy is a rapidly developing and promising method aimed at selective destruction of tumor cells. A previously developed recombinant virus (VV-GMCSF-Lact) is already undergoing phase I clinical trials for breast cancer, but it has also shown its effectiveness against human glioma tumor cells. The aim of this work was to evaluate the effect of the VV-GMCSF-Lact virus on immortalized and patient-derived human glioma cells at the transcriptome level.

Methods and Algorithms: Immortalized and patient-derived human glioma cells were used in the study. The 50 % cytotoxic dose (CD50) of the VV-GMCSF-Lact virus was determined for each cell culture. These cells were incubated with the VV-GMCSF-Lact virus for 12 and 24 hours. Transcriptome analysis was then performed.

Results: Transcriptome analysis of cells 12 or 24 h after VV-GMCSF-Lact infection showed a general upregulation of histone genes. In addition, genes associated with the IFN γ response, NF- κ B signaling pathway, and inflammation were upregulated. In contrast, genes involved in cell cycle regulation, including spindle organization, sister chromatid segregation, and the G2/M checkpoint, were downregulated after VV-GMCSF-Lact infection. Genes responsible for protein transport and secretion were positively correlated with VV-GMCSF-Lact CD50, while genes encoding proteins involved in the maturation of nuclear transcript and splicing were negatively correlated with CD50.

Conclusion: Overall, the results of the work once again highlight the importance of understanding the molecular mechanisms, signaling pathways and gene networks that influence the response of glioma cells to VV-GMCSF-Lact. Genes whose expression correlates with cell sensitivity to the virus are of interest in terms of developing targeted drugs that can improve the effectiveness of virotherapy.

Funding: Maintenance of cell cultures was supported by the Russian state-funded project for ICBFM SB RAS (grant number 121030200173-6).