

Science news 09.06.2020

Метаболиты опухоли препятствуют репарации ДНК

Article | Published: 03 June 2020

Oncometabolites suppress DNA repair by disrupting local chromatin signalling

Parker L. Sulkowski, Sebastian Oeck, Jonathan Dow, Nicholas G. Economos, Lily Mirfakhraie, Yanfeng Liu, Katelyn Noronha, Xun Bao, Jing Li, Brian M. Shuch, Megan C. King, Ranjit S. Bindra  & Peter M. Glazer 

Nature (2020) | [Cite this article](#)

nature

Измененный метаболизм и нестабильность генома являются признаками рака. Данный механизм объясняет, как три небольших молекулы, которые накапливаются в опухолях, связывают аномальный метаболизм с проблемами генома, препятствуя восстановлению ДНК.

Какие именно молекулы?

Мутации, нацеленные на гены, кодирующие ферменты изоцитратдегидрогеназу 1 и 2 (**IDH1 и IDH2**), приводят к накоплению в клетках высоких уровней метаболита **2-гидроксиглутарата** (2-HG). Мутации в генах, кодирующих ферменты фумаратгидратазу и сукцинатдегидрогеназу, заставляют клетки накапливать высокие уровни молекул **фумарата** и **сукцината** соответственно. Эти три небольшие молекулы часто называют онкометаболитами, поскольку их накопление ускоряет развитие опухоли, и они структурно сходны с молекулой α -кетоглутарата (α -KG).

Механизм

α -KG - это субстрат, необходимый для функции семейства ферментов, называемых α -KG / Fe (II) -зависимыми диоксигеназами.

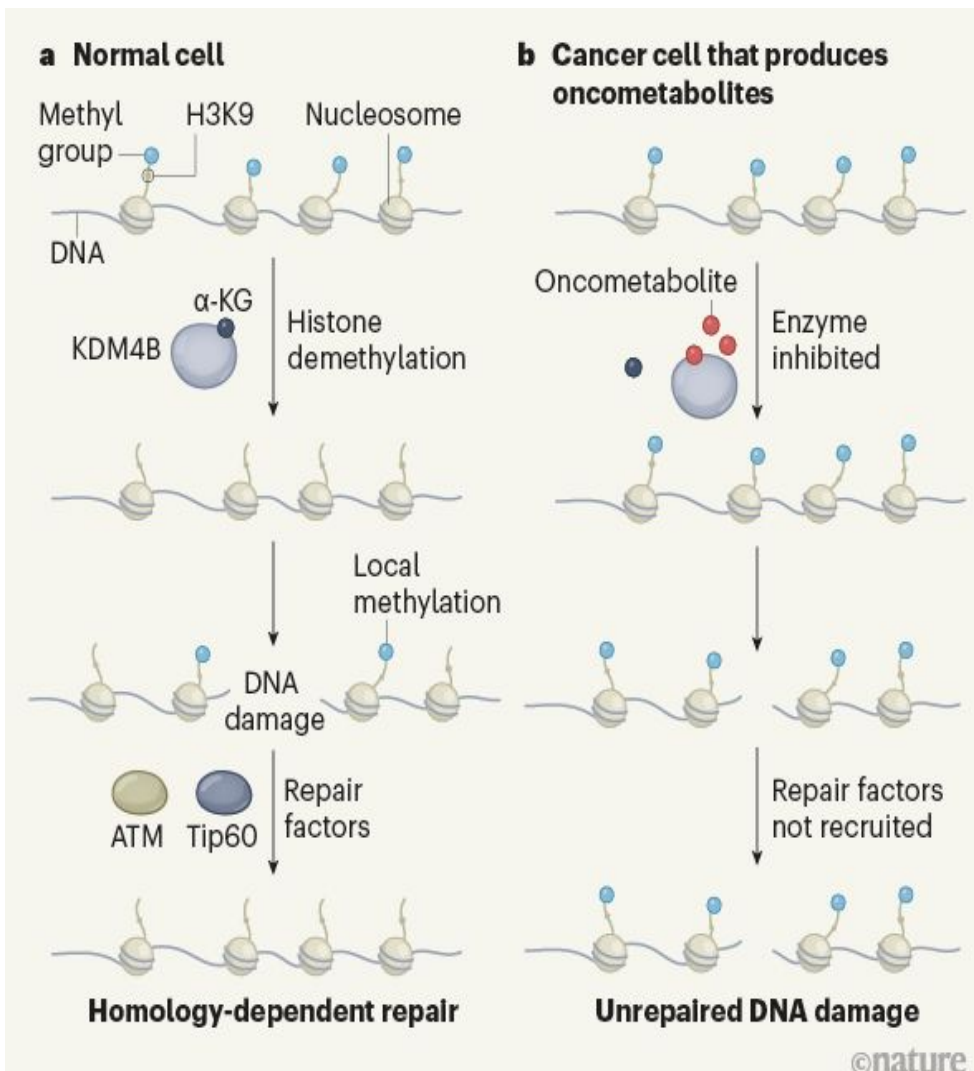
Это семейство ферментов катализирует широкий спектр реакций окисления белков, ДНК, РНК и липидов. Однако, фумарат и сукцинат конкурируют с α -KG и инактивируют действие фермента.

Наиболее значимый для нас - фермент лизин гистон деметилаза (КДМ), который модифицирует хроматин.

Метилирование H3K9 связано с путем, называемым путем гомологичного восстановления (HDR), который исправляет двухцепочечные разрывы (DSB) в ДНК

Как молекулы в раковых клетках препятствуют восстановлению повреждений ДНК

В опухолевых клетках, которые имеют мутации в генах, кодирующих IDH1, IDH2, высокие уровни онкометаболитов ингибируют KDM4B. Это ингибирование деметилирования приводит к гиперметилированию H3K9, которое маскирует специфическое местное появление меток H3K9me3 и препятствует набору факторов, необходимых для восстановления HDR и DSB



Как ингибирование KDM4B онкометаболитами может влиять на HDR?

Локальное метилирование H3K9 активирует Tip60, который, в свою очередь, активирует ATM, ключевой фермент, необходимый для HDR.

Результаты серии экспериментов подтверждают модель авторов, согласно которой внезапное увеличение количества модификаций H3K9me3 на участке DSB служит **ключевым сигналом** для привлечения факторов восстановления.

Лечение: Блокирование накопления онкометаболитов, добавление α -KG или инженерных клеток для экспрессии KDM4A или KDM4B привело к снижению глобальных геномных модификаций H3K9me3 и восстановило факторы репарации.

Искусственная человеческая печень успешно прижилась у крыс

Пересадили крысам реконструированную печень: каркас в ней был крысиным, а все типы клеток — человеческими.

Получившиеся мини-печени были очень похожи на настоящие как по структуре, так и по функциям: они производили белки крови, мочевины и желчь. Они прижились у нескольких крыс и существовали в их организме в течение нескольких дней. Правда, избежать образования тромбов ученым так и не удалось, равно как и состыковать желчевыводящие пути мини-печени с кишечником

Assembly and Function of a Bioengineered Human Liver for Transplantation Generated Solely from Induced Pluripotent Stem Cells

Kazuki Takeishi^{1, 2, 16}, Alexandra Collin de l'Hortet^{1, 16}, Yang Wang^{1, 3, 16}, Kan Handa¹, Jorge Guzman-Lepe¹, Kentaro Matsubara¹, Kazutoyo Morita¹, Sae Jang¹, Nils Haep¹, Rodrigo M. Florentino^{1, 4}, Fangchao Yuan^{1, 5}, Ken Fukumitsu¹, Kimimasa Tobita⁶, Wendell Sun⁷, Jonathan Franks⁸, Evan R. Delgado^{1, 9, 10}, Erik M. Shapiro¹¹, Nicolas A. Fraunhoffer^{1, 12} ... Alejandro Sotomayor Gutierrez^{1, 9, 10, 17}  

Cell Reports

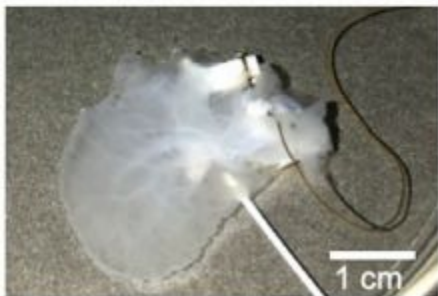
Volume 31, Issue 9, 2 June 2020, 107711

Что использовали

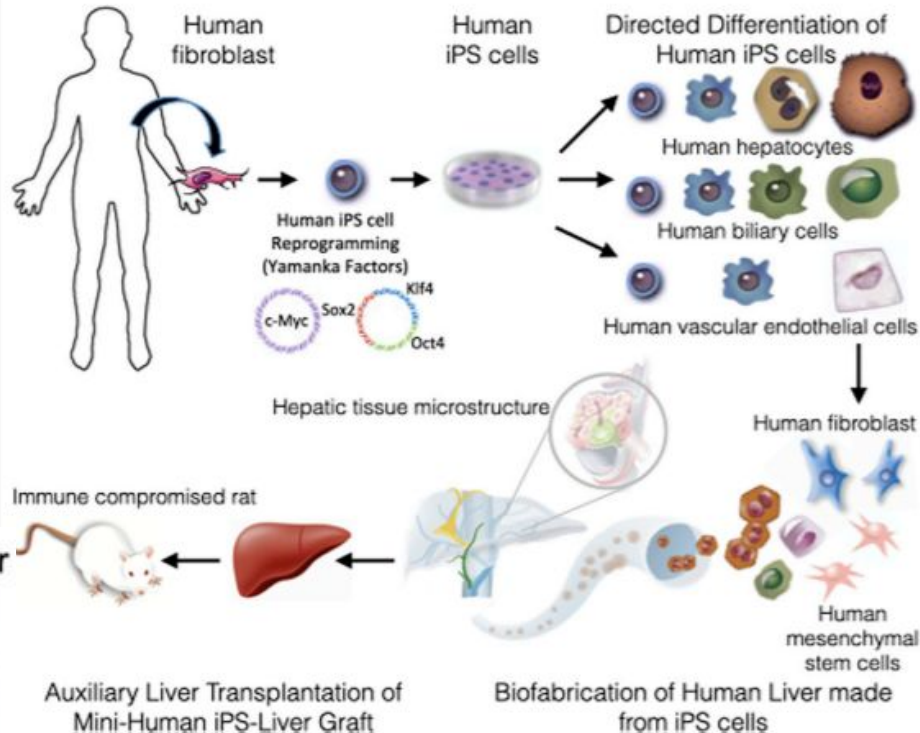
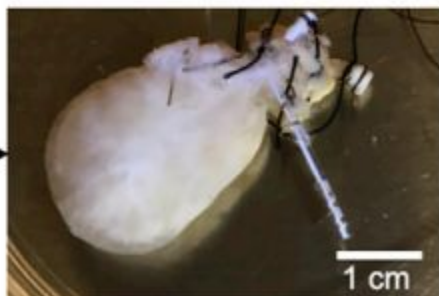
Индукцированные плюрипотентные
стволовые клетки

Каркас получали методом
децеллюляризации печени крысы и
наполняли его производными
человеческих клеток.

B Decellularized rat liver



Assembled human iPS-liver



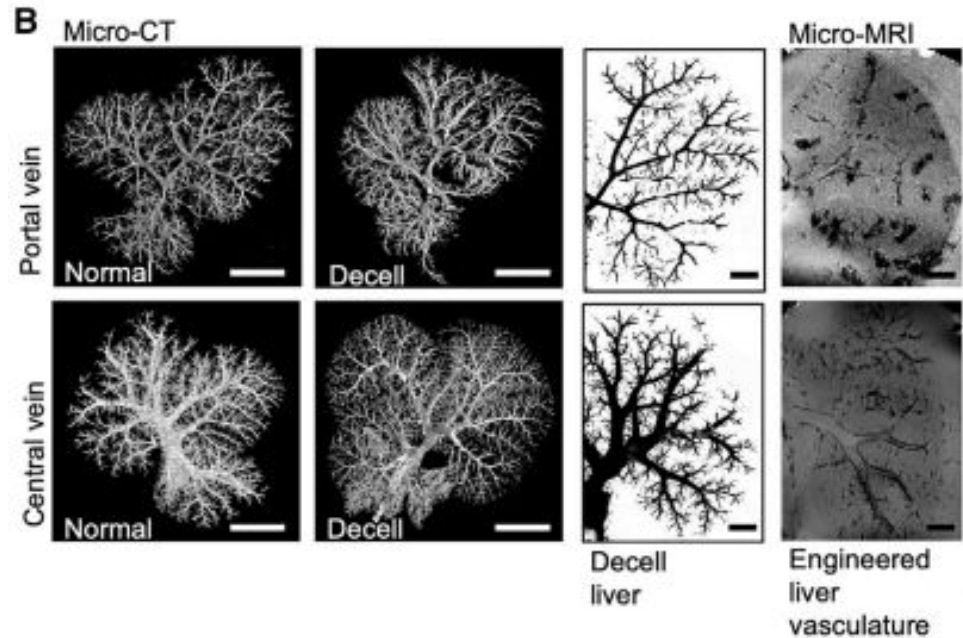
Этапы работы

- 1) получение гепатоцитов - они оказались сходными с человеческими
- 2) холангиоциты - также из плюрипотентных клеток, которые затем заселялись в каркас и заняли там 65% площади желчных протоков
- 3) эндотелиоциты - заняли 75% поверхности сосудов (они в т.ч. выделяли антикоагулянты, чтобы не было тромбов)

Сначала каркас заселили холангиоцитами, потом эндотелиоцитами, дальше пришло время гепатоцитов и вспомогательных клеток — стромальных мезенхимных клеток и фибробластов. В получившейся мини-печени клетки образовали друг с другом все необходимые клеточные контакты, но сохранили способность к регенерации.

Томограммы сосудов печени

Мини-печень выполняла разные положенные ей функции: выделяла желчь, превращала аммиак в мочевины и синтезировала белки крови, в том числе альбумин.



Пересадка в крысу

После нескольких дней с новой печенью крыс умертвили:

Оказалось, что ткань оставалась жива, не изменила своей морфологии и продолжила производить печеночные белки.

Однако желчные капилляры не смогли нормально воссоединиться с желчными протоками и двенадцатиперстной кишкой. Возможно, поэтому у нескольких животных заметили непроходимость кишечника.

Таким образом, исследователям удалось собрать структурный аналог печени, используя только человеческие клетки, но пока не удалось сделать его полностью функциональным