

О.А. Самойленко,
І.І. Ганусевич,
А.В. Верби́ненко

Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім.Р.Є.Кавецького НАН України,
Київ, Україна

Ключові слова: орнітиндекар-
боксилаза, метилування ДНК,
ген *odc1*, ген *oaz1*, ДФМО,
МГБГ, с-Мус.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.01.062>

МЕТИЛУВАННЯ ГЕНІВ *ODC1* ТА *OAZ1* В КЛІТИНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЛЕЙКОЗІВ L1210 ТА P388 ЗА ДІЇ ІНГІБІТОРІВ ОРНІТИНДЕКАРБОКСИЛАЗИ

Підвищена активність орнітиндекарбоксилази (ОДК) асоційована з агресивним перебігом багатьох пухлин. Блокада ОДК розглядається як один із перспективних напрямків у створенні препаратів для таргетної терапії, тож дослідження метилування промоторних ділянок генів *odc1* і *oaz1* за впливу інгібіторів ОДК може стати підґрунтям для розширення досліджень в цьому напрямку. **Мета:** дослідити рівні метилування генів *odc1* та *oaz1*, вміст білків ОДК та С-Мус в клітинах L1210 та P388 за дії комплексу синтетичних інгібіторів ОДК. **Об'єкт і методи:** дослідження проводили на мишах ліній BDF1 та CDF з лімфолейкозами L1210 та P388 з використанням синтетичних інгібіторів ОДК (ДФМО, МГБГ) і стандартних методів експериментальної онкології, PT2-ПЛР (EpiTect Methyl II PCR Primer Assay), Western Blot аналізу. **Результати:** у мишей з лейкозом L1210 за дії ДФМО+МГБГ кількість пухлинних клітин в асцитній рідині у 2 рази менша, ніж у тварин контрольної групи ($p < 0,0001$); гальмування росту L1210 склало 49,7%. У мишей з лейкозом P388 за дії ДФМО+МГБГ кількість пухлинних клітин була лише в 1,3 рази менша, ніж у тварин в контрольній групі ($p < 0,01$), показник гальмування росту — 27,7%. Виявлено значно вищі показники метилування промоторів *odc1* та *oaz1* за дії ДФМО+МГБГ порівняно з контролем (у 1,9 і 2,3 рази відповідно, $p < 0,01$). У клітинах P388 рівні метилування *odc1* та *oaz1* за дії ДФМО+МГБГ були вищими відповідно у 2,5 та 2,3 рази ($p < 0,01$). У клітинах L1210 за дії ДФМО+МГБГ вміст ОДК та онкобілку С-Мус зменшувався порівняно з показниками контрольних мишей у 1,8 та 3,1 рази відповідно, а у клітинах P388 — у 1,5 і 1,2 рази відповідно ($p < 0,01$). Показано високу обернену залежність між рівнями вмісту ОДК та метилування генів *odc1* та *oaz1* за дії ДФМО+МГБГ в клітинах L1210 (коефіцієнти кореляції $-0,55$ та $-0,49$ відповідно, $p < 0,05$) та значно нижчу — в клітинах P388 (коефіцієнти кореляції $-0,41$ та $-0,37$ відповідно, $p < 0,05$). **Висновки:** високі рівні метилування промоторів *odc1* та *oaz1* і низькі рівні вмісту білка с-Мус асоційовані із низькими рівнями експресії ОДК в клітинах обох моделей, які, своєю чергою, асоційовані з високим протипухлинним ефектом застосованого комплексу інгібіторів ($p < 0,05$), тож епігенетична регуляція генів *odc1* та *oaz1* може бути одним із важливих механізмів регуляції ОДК, який лежить в основі протипухлинної дії інгібіторів ензиму.

Важливість підвищення ефективності лікування онкологічних хворих зумовлює інтенсивний розвиток новітніх підходів у протипухлинній терапії, зокрема розвиток молекулярно-орієнтованої (таргетної) терапії [1]. Однією з досліджуваних молекул-мішеней є орнітиндекарбоксилаза (ОДК) — ензим, що регулює синтез поліамінів, критично важливих для проліферації, виживання та міграції пухлинних клітин [2]. Відомо, що підвищена активність ОДК асоційована з агресивним перебігом багатьох пухлин [3]. Блокада ОДК, як

на рівні синтезу, так і на рівні активності ферменту, розглядається як один із перспективних напрямків у створенні препаратів для таргетної терапії [4–7]. Серед засобів екзогенної регуляції активності ОДК — низка синтетичних інгібіторів ензиму, які відрізняються за механізмами дії. Попри те, що на сьогодні існує значна кількість робіт щодо вивчення ролі ОДК та пов'язаних з нею сигнальних шляхів в пухлинній прогресії [7–11], залишається актуальною необхідність проведення досліджень з метою розуміння механізмів дії

її інгібіторів, зокрема на рівні епігеному. Наразі виявлено, що підвищена експресія гену *odc1*, який кодує ОДК, та зниження експресії білка-антизиму *Oaz1* (продукту гена *oaz1*) асоційовані з агресивним фенотипом низки пухлин [3]. Доведено, що гіперметилування промотору *odc1* пригнічує експресію гена і сприяє порушенню обміну поліамінів [12]. Прямі дані щодо метилування промотору *oaz1* на тепер обмежені, але відомо, що антизим OAZ1 істотно знижує рівень глобального метилування ДНК [12]. Відомо також, що ген *odc1* є прямою транскрипційною мішенню онкобілка с-Мус, що зумовлює тісний зв'язок між активацією цього онкогену та посиленням поліамінового метаболізму [8, 13].

Зважаючи на це, дослідження метилування промоторних ділянок генів *odc1* і *oaz1* за впливу інгібіторів ОДК може стати підґрунтям для розширення досліджень в цьому напрямку.

Тож нами поставлено за мету дослідити рівні метилування генів *odc1* та *oaz1*, вміст білків ОДК та с-Мус в клітинах L1210 та P388 за дії комплексу синтетичних інгібіторів ОДК.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальні моделі. В дослідженнях використано асцитні моделі перешеплюваних пухлин — лімфолейкози L1210 та P388, штами яких отримано з банку клітинних ліній та пухлинних штамів ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Роботи проведено на мишах ліній BDF1 та CDF розведення віварію ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України за Міжнародними правилами проведення робіт з експериментальними тваринами [14]. Пухлинні штами лейкозів перешеплювали мишам в черевну порожнину: P388 по $4\text{--}5 \times 10^5$ /мл клітин в 0,2 мл стерильного фізіологічного розчину, L1210 — по $2,5 \times 10^5$ /мл клітин в 0,25 мл стерильного фізіологічного розчину. Розчин α -дифторметилорнітину (ДФМО) (“Ебеве”, Австрія) в ізотонічному розчині натрію хлориду готували безпосередньо перед використанням і вводили мишам в черевну порожнину у дозі 800 мг/кг маси тіла в об’ємі 0,2 мл через 2 доби після перешеплення пухлинних клітин, потім через кожну добу (загалом 3 ін’єкції). Метилпліоксаль-біс-гуанілгідрозон (МГБГ) (Sigma-Aldrich, США) вводили в черевну порожнину в дозі 10 мг/кг маси тварин через 30 хв після введення ДФМО (3 ін’єкції), з дотриманням правил біологічної етики. Для оцінки протипухлинної дії досліджуваних агентів та забору матеріалу для досліджень тварин виводили з експерименту шляхом використання ефірного наркозу: через 10 діб після перешеплення пухлинних клітин у випадку лімфолейкозу L1210 та через 12 діб — у випадку лімфолейкозу P388. Асцитну рідину вимивали з черевної порожнини фізіологічним розчином. Для кожної тварини визначали об’єм асциту та загаль-

ну кількість пухлинних клітин. Підрахунок клітин проводили в камері Горяєва.

Методи. Для визначення метилування окремих генів з досліджуваних зразків отримували ДНК за допомогою набору Thermo Scientific GeneJET™ Genomic DNA Purification Kit (USA). Для визначення метилування промоторів окремих генів використано метод PT2-ПЛР (EpiTect Methyl II PCR Primer Assay). ДНК виділяли з пухлинних клітин з використанням набору GenJET Genomic DNA Purification Kit (ThermoScientific, USA), згідно протоколу виробника. Концентрацію і чистоту ДНК вимірювали при поглинанні 260 і 280 нм за допомогою спектрофотометра NanoDrop 1000 (ThermoScientific, USA). Виділену ДНК піддавали рестрикції з використанням EpiTect Methyl II DNA Restriction Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA). Кожен зразок ДНК був розділений на 4 проби по 500 нг. В першу пробу ферменти не вносили, друга містила метил-чутливу рестриктазу, третя — метил-незалежну, а четверта — комбінацію обох ферментів. Реакційну суміш інкубували впродовж 6 год. при 37°C, а потім 20 хв при 65°C для інактивації рестриктаз. Всі процедури виконували згідно протоколу виробника. Для вивчення вмісту білків ОДК та с-Мус застосовували метод імуноблотінгу (Western Blot).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджено протипухлинний вплив інгібіторів ОДК — ДФМО та МГБГ при їхньому комплексному застосуванні (ДФМО+МГБГ). У мишей з лейкозом L1210 за дії ДФМО+МГБГ на 10-ту добу після перешеплення кількість пухлинних клітин в асцитній рідині була майже у 2 рази меншою, ніж у тварин контрольної групи ($7,8 \pm 0,5 \times 10^6$ /мл та $15,5 \pm 1,4 \times 10^6$ /мл клітин, відповідно) ($p < 0,0001$); гальмування росту L1210 склало 49,7% (рис. 1). У мишей з лейкозом P388 за дії ДФМО+МГБГ на 12-ту добу після перешеплення спостерігався нижчий протипухлинний ефект, ніж у тварин з L1210: кількість пухлинних клітин в асцитній рідині становила $8,6 \pm 0,18 \times 10^6$ /мл клітин, що лише у 1,3 раза менше, ніж у тварин в контрольній групі — $11,09 \pm 0,83 \times 10^6$ /мл клітин ($p < 0,01$); показник гальмування росту складав 27,7% (див. рис. 1).

Дослідження рівней метилування генів-регуляторів ОДК в клітинах L1210 виявило значно вищі показники метилування промоторів *odc1* та *oaz1* за дії ДФМО+МГБГ порівняно з контролем — відповідно 95 і 50% та 17 і 5% (або у 1,9 і 2,3 рази, $p < 0,01$) (рис. 2). У клітинах P388 рівні метилування *odc1* та *oaz1* за дії ДФМО+МГБГ були вищими за контрольні значення у 2,5 та у 2,3 рази відповідно ($p < 0,01$). При цьому, необхідно підкреслити, що вихідні (контрольні) показники метилування як гену *odc1*, так і гену *oaz1*, в клітинах L1210 та P388 значно відрізняються.

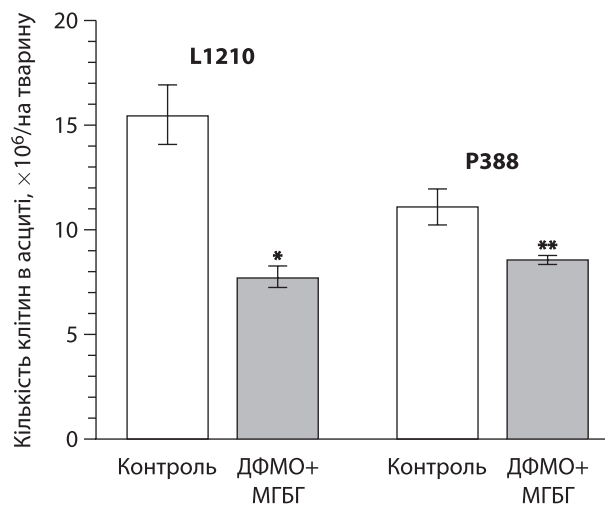


Рис. 1. Кількість клітин в асцитній рідині тварин з лейкозом L1210 або P388. * — $p < 0,0001$, ** — $p < 0,01$ порівняно з показником відповідного контролю

Виявлено, що у клітинах L1210 за дії ДФМО + МГБГ вміст ОДК та вміст онкобілку с-Мус був менший ($p < 0,01$), ніж у контрольних мишей відповідно у 1,8 та 3,1 раза (рис. 3). У клітинах P388 спостерігали менш виражену різницю: вміст ОДК був у 1,5 раза, а с-Мус — лише у 1,2 раза меншим за такі показники в контрольній групі тварин ($p < 0,01$).

Кореляційний аналіз показав високу обернену залежність між рівнями вмісту ОДК та метилювання генів *odc1* та *oaz1* за дії ДФМО + МГБГ в клітинах L1210 (коефіцієнти кореляції дорівнювали відповідно $-0,55$ та $-0,49$, $p < 0,05$) (рис. 4, 5) та значно нижчу — в клітинах P388 (коефіцієнти кореляції $-0,41$ та $-0,37$, відповідно, $p < 0,05$).

Отримані результати демонструють більш виражений протипухлинний ефект за дії ДФМО +

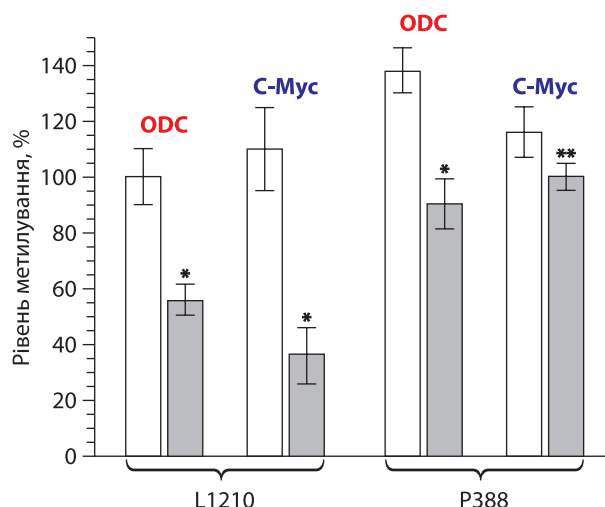


Рис. 3. Вміст білків ОДК та с-Мус у клітинах L1210 та P388. * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$ порівняно з показником відповідного контролю

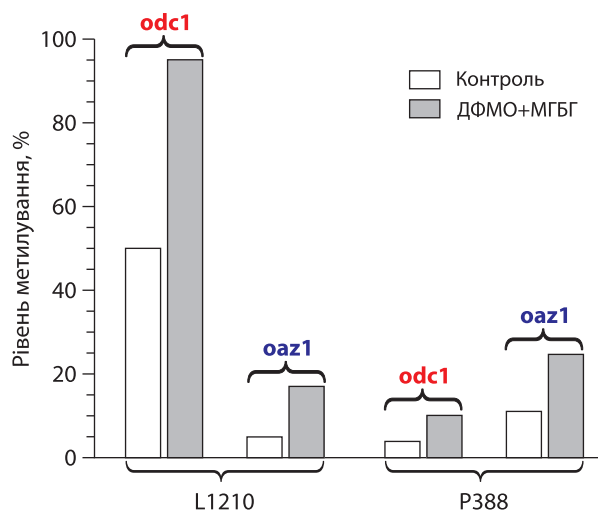


Рис. 2. Рівень метилювання генів *odc1* та *oaz1* у клітинах L1210 та P388

МГБГ на моделі L1210, де показник гальмування пухлинного росту був майже у 2 рази вищим, ніж на моделі P388 (див. рис. 1), що може бути пов'язано з вищою чутливістю клітин L1210 до терапії, тоді як клітини P388 характеризуються

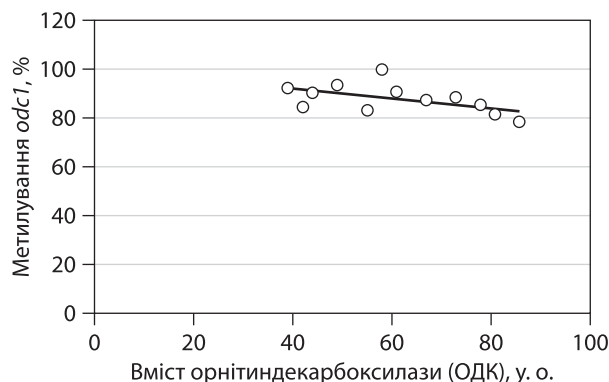


Рис. 4. Вміст орнітиндекарбоксилази (ОДК) та метилювання гену *odc1*

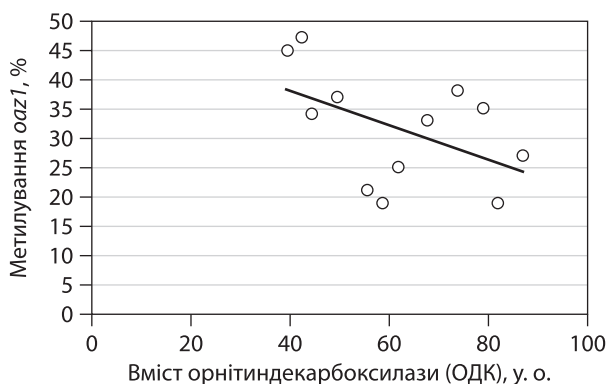


Рис. 5. Вміст орнітиндекарбоксилази (ОДК) та метилювання гену *oaz1*

більш високою агресивністю та стійкістю до ряду цитостатиків [15]. Тобто, базовий епігенетичний стан клітин, вочевидь, визначає їхню чутливість до інгібіторів. Таку відмінність може зумовлювати, зокрема, виявлена нами різниця між вихідними (контрольними) рівнями метилування досліджених генів-регуляторів ОДК (рис. 2).

Гострі експериментальні лейкози L1210 та P388 є широко застосовуваними моделями для дослідження протипухлинних стратегій [15, 16], але, як нами показано, суттєво відрізняються за змінами досліджуваних показників при дії ДФМО + МГБГ. Аналіз змін рівнів метилування генів, які регулюють ОДК, за впливу ДФМО + МГБГ показав, що у випадку L1210 метилування *oaz1*, який відповідає за зниження активності ОДК, зростає у 2,3 раза, тоді як метилування *odc1*, який забезпечує синтез ОДК, — лише у 1,9 раза, тобто, переважають епігенетичні фактори, що пов'язані із зниженням активності ОДК. У випадку P388, навпаки, метилування *oaz1* зростає лише у 2,3 раза, тоді як метилування *odc1* — у 2,5 раза, що може призводити до переваги епігенетичних факторів, пов'язаних із синтезом ОДК. Окрім того, у клітинах P388 рівень білка с-Мус під впливом ДФМО + МГБГ змінювався значно менше, ніж у клітинах L1210. Оскільки с-Мус безпосередньо регулює транскрипцію *odc1* [13] і впливає на експресію DNMTs та ТЕТ-ферментів [7], слабша реактивність цього шляху у клітинах P388 може пояснювати менш виражені епігенетичні зміни у цій моделі.

Поза тим, високі рівні метилування промоторів *odc1* та *oaz1* і низькі рівні вмісту білка с-Мус асоційовані із низькими рівнями експресії ОДК в клітинах обох моделей, які, своєю чергою, асоційовані з високим протипухлинним ефектом застосованого комплексу інгібіторів (див. рис. 1–3). Однакова спрямованість епігенетичних змін та протипухлинної дії ДФМО + МГБГ, виявлена на моделях L1210 та P388, які, вочевидь, відрізняються за чутливістю до використаних інгібіторів, свідчить про їхні спільні епігенетичні механізми екзогенної регуляції ОДК. Наведені результати узгоджуються з даними [17], де було показано, що гіперметилування *odc1* призводить до пригнічення його транскрипції, а також опосередковано підтверджують відомості щодо ролі метилування *odc1* у регуляції поліамінового шляху [4] та участі білка OAZ1 у модуляції епігенетичного профілю клітин [12, 18]. З іншого боку, виявлена нами різниця щодо показників метилування генів між моделями L1210 та P388, дозволяє визначити додаткові аспекти подальших досліджень в цьому напрямку.

Таким чином, для розуміння механізмів реалізації протипухлинної дії синтетичних інгібіторів ОДК важливим є знання та ретельний комплексний аналіз не лише змін рівней метилування генів, залучених у процеси регуляції ензиму, але

й направленості і глибини таких змін, особливо у зв'язку з вмістом/активністю ОДК та вмістом білків-учасників сигнальних шляхів обміну поліамінів у пухлинних клітинах.

ВИСНОВКИ

1. У мишей з експериментальними лімфолейкозами за дії ДФМО + МГБГ гальмування росту лейкозу L1210 склало 49,7%; гальмування росту лейкозу P388 — 27,7%.

2. В клітинах L1210 показники метилування промоторів *odc1* та *oaz1* за дії ДФМО + МГБГ перевищували ($p < 0,01$) відповідні контрольні значення в 1,9 і 2,3 раза відповідно; в клітинах P388 — у 2,5 та у 2,3 раза відповідно.

3. Вміст ОДК та онкобілку с-Мус за дії ДФМО + МГБГ був меншим за контрольні значення у клітинах L1210 відповідно у 1,8 та 3,1 раза; у клітинах P388 — відповідно у 1,5 і 1,2 раза ($p < 0,01$).

4. Показано високу обернену кореляційну залежність між рівнями вмісту ОДК та метилування генів *odc1* та *oaz1* за дії ДФМО + МГБГ в клітинах L1210 ($p < 0,05$) та значно нижчу — в клітинах P388 ($p < 0,05$).

5. Високі рівні метилування промоторів *odc1* та *oaz1* і низькі рівні вмісту білка с-Мус асоційовані із низькими рівнями експресії ОДК в клітинах обох моделей лімфолейкозу та, відповідно, високим протипухлинним ефектом застосованого комплексу інгібіторів ($p < 0,05$). Епігенетична регуляція генів *odc1* та *oaz1* може бути одним із важливих механізмів регуляції ОДК, який лежить в основі протипухлинної дії інгібіторів ензиму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Casero Jr RA, Murray Stewart T, Pegg AE. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. Nat Rev Cancer 2018; **18** (11): 681–95. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0050-3>.
2. Holbert CE, Cullen MT, Casero Jr RA, Stewart TM. Polyamines in cancer: integrating organismal metabolism and antitumour immunity. Nat Rev Cancer 2022; **22** (8): 467–80. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00473-2>.
3. Tulluri V, Nemmara VV. Role of antizyme inhibitor proteins in cancers and beyond. Onco Targets Ther 2021; **14**: 667–82. <https://doi.org/10.2147/OTT.S281157>.
4. Erichsen L, Ghanjati F, Beermann A, et al. Aberrant methylated key genes of methyl group metabolism within the molecular etiology of urothelial carcinogenesis. Sci Rep 2018; **8** (1): 3477. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21932-7>.
5. Ge T, Gu X, Jia R, et al. Crosstalk between metabolic reprogramming and epigenetics in cancer: updates on mechanisms and therapeutic opportunities. Cancer Commun 2022; **42** (11): 1049–82. <https://doi.org/10.1002/cac2.12374>.
6. Liu T-A, Stewart TM, Casero Jr RA. The Synergistic Benefit of Combination Strategies Targeting Tumor Cell Polyamine Homeostasis. Int J Mol Sci 2024; **25** (15): 8173. <https://doi.org/10.3390/ijms25158173>.
7. Islam A, Shaikat Z, Hussain R, Gregory SL. One-carbon and polyamine metabolism as cancer therapy targets. Biomolecules 2022; **12** (12): 1902. <https://doi.org/10.3390/biom12121902>.

8. Pegg AE. Functions of polyamines in mammals. *J Biol Chem* 2016; **291** (29): 14904–12. <https://doi.org/10.1074/jbc.R116.731661>.
9. Gerner EW, Meyskens Jr FL. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. *Nat Rev Cancer* 2004; **4** (10): 781–92. <https://doi.org/10.1038/nrc1454>.
10. Pegg AE. Mammalian polyamine metabolism and function. *IUBMB Life* 2009; **61** (9): 880–94. <https://doi.org/10.1002/iub.230>.
11. Li J, Meng Y, Wu X, Sun Y. Polyamines and related signaling pathways in cancer. *Cancer Cell Int* 2020; **20** (1): 539. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01545-9>.
12. Yamamoto D, Shima K, Matsuo K, et al. Ornithine decarboxylase antizyme induces hypomethylation of genome DNA and histone H3 lysine 9 dimethylation (H3K9me2) in human oral cancer cell line. *PLoS One* 2010; **5** (9): e12554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012554>.
13. Geck RC, Foley JR, Stewart TM, et al. Inhibition of the polyamine synthesis enzyme ornithine decarboxylase sensitizes triple-negative breast cancer cells to cytotoxic chemotherapy. *J Biol Chem* 2020; **295** (19): 6263–77. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.012376>.
14. Combrisson H. La directive 2010/63/ue: L'explicite et l'implicite. *Bull Acad Vet Fr* 2014; **167** (2): 137–42. https://www.persee.fr/doc/bavf_0001-4192_2014_num_167_2_1839.
15. Waud WR. Murine L1210 and P388 leukemias. In: *Tumor models in cancer research*, B.A. Teicher (eds.). Totowa, NJ: Humana: 23–41. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-968-0_2.
16. Zhang Z, Sun Y, Li Y, Song X, et al. The potential of marine-derived piperazine alkaloids: Sources, structures and bioactivities. *Eur J Med Chem* 2024; **265**: 116081. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116081>.
17. Soda K. Polyamine metabolism and gene methylation in conjunction with one-carbon metabolism. *Int J Mol Sci* 2018; **19** (10): 3106. <https://doi.org/10.3390/ijms19103106>.
18. Wang X, Jiang L. Effects of ornithine decarboxylase antizyme 1 on the proliferation and differentiation of human oral cancer cells. *Int J Mol Med* 2014; **34** (6): 1606–12. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1961>.

METHYLATION OF ODC1 AND OAZ1 GENES IN LEUKEMIA CELLS L1210 AND P388 UNDER THE ACTION OF ORNITHINE DECARBOXYLASE INHIBITORS

O.A. Samoylenko, I.I. Ganusevich, A.V. Verbinenko

R.E. Kavetsky Institute of experimental pathology, oncology and radiobiology of National Academy of sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Elevated ornithine decarboxylase (ODC) activity is known to be associated with the aggressive progression of many tumors. Inhibition of ODC, both at the level of gene expression and enzymatic activity, is considered a promising direction in the development of targeted therapies. Therefore, investigating the methylation status of *odc1* and *oaz1* gene promoters under the influence of ODC inhibitors may provide insights into the mechanisms of their antitumor action. **Objective:** to evaluate the methylation levels of *odc1* and *oaz1* genes, and the protein levels of ODC and c-Myc in L1210 and P388 leukemia cells under the action of synthetic ODC inhibitors. **Object and methods:** experiments were conducted on mice bearing L1210 and P388 lymphocytic leukemias using synthetic ODC inhibitors. RT²-PCR (EpiTect Methyl II PCR Primer Assay) and Western blotting were applied to assess gene methylation and protein levels. **Results:** in L1210-bearing mice treated with DFMO+MGBG, the number of tumor cells in ascitic fluid was twofold lower compared to controls ($p < 0.0001$), with tumor growth inhibition reaching 49.7%. In P388-bearing mice, cell counts were reduced only by 1.3-fold ($p < 0.01$),

with 27.7% tumor growth inhibition. In L1210 cells, DFMO+MGBG increased promoter methylation of *odc1* and *oaz1* by 1.9- and 2.3-fold, respectively ($p < 0.01$). In P388 cells, *odc1* and *oaz1* promoter methylation increased by 2.5- and 2.3-fold, respectively ($p < 0.01$). The levels of ODC and c-Myc proteins in L1210 cells decreased by 1.8- and 3.1-fold, respectively, and in P388 cells by 1.5- and 1.2-fold compared to controls ($p < 0.01$). A strong inverse correlation between ODC protein levels and *odc1* and *oaz1* methylation was observed in L1210 cells (correlation coefficients -0.55 and -0.49 , respectively; $p < 0.05$), while correlations were weaker in P388 cells (-0.41 and -0.37 , respectively; $p < 0.05$). **Conclusions:** high promoter methylation of *odc1* and *oaz1* and low levels of c-Myc protein are associated with decreased ODC expression in both leukemia models, which in turn correlates with the enhanced antitumor efficacy of DFMO+MGBG ($p < 0.05$). These findings suggest that epigenetic regulation of *odc1* and *oaz1* genes may be a key mechanism underlying the antitumor activity of ODC inhibitors.

Keywords: ornithine decarboxylase, DNA methylation, *odc1* gene, *oaz1* gene, DFMO, MGBG, c-Myc.

Адреса для листування:

Самойленко О.А.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: a-samoilenko@ukr.net

Одержано: 30.05.2025