

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ВЫЖИВАНИЯ КЛЕТОК ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В МОДЕЛИ КОСТНОГО МОЗГА

Савин А.М. (Университет ИТМО), Гандалипов Э.Р. (Университет ИТМО)

Научный руководитель – доцент, доктор медицинских наук, Штиль А.А.
(Университет ИТМО)

Введение. Одной из главных проблем лечения онкологических заболеваний химио- или радиотерапией является возникновение рецидивов, после которых злокачественные клетки уже имеют устойчивость к предыдущим видам терапии. Для заболевания миелоидного лейкоза характерно укрыwanie клеток в нише костного мозга, которая имеет свои уникальные условия: а) большая концентрация клеток; б) межклеточный матрикс; в) низкое содержание кислорода; г) присутствие многообразия типов клеток (кроветворные стволовые клетки, остеокласты, адипоциты, клетки эндотелия, стромальные клетки) [1]. Кроме того, злокачественные клетки способны сами изменять своё микроокружение, путём перепрограммирования здоровых клеток костного мозга специальными сигнальными молекулами. Таким образом, необходимо создавать и тестировать сенсibiliзирующие агенты, способные обходить механизмы защиты клеток миелоидного лейкоза в нише костного мозга. Для этого нужно создать качественные модели имитирующие клетки миелоидного лейкоза в окружении костного мозга, чему и посвящена эта работа.

Основная часть. В качестве модельной клеточной культуры были выбраны клетки хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) – K562 с филадельфийской хромосомой (BCR-ABL+). Клетки подвергались обработке ингибиторами тирозинкиназ, которые являются распространёнными лекарствами против хронического миелоидного лейкоза: иматиниб (1-ое поколение ингибиторов) и PF-114 (4-ое поколение ингибиторов) [2]. Для имитирования ниши костного мозга было использовано 2 модели (и контроль): а) сгущение клеток на антиадгезивной агарозе; б) культивирование клеток на адгезивном желатиновом гидрогеле для проверки наличия CAM-DR (Cell adhesion mediated drug resistance, Лекарственная устойчивость, ассоциированная с клеточной адгезией [3]). При одинаковой концентрации клеток значимая резистентность по сравнению с контролем наблюдалась только на агарозной модели. Следующим этапом были поставлены эксперименты на сгущение при разных клеточных концентрациях как на агарозе, так и на пластике, где было также замечено повышение устойчивости клеток к лекарству. В данный момент работы ведутся на выявление конкретных механизмов резистентности у клеток ХМЛ при сгущении. Также планируется усложнять модели большим числом параметров: имитировать гипоксию у клеток, тестировать большее число белков межклеточного матрикса (коллаген, фибронектин), а также опробовать сенсibiliзирующие агенты, которые помогут обойти наблюдаемую резистентность.

Выводы. Были выявлены первые условия, которые могут влиять на повышенную резистентность клеток в костном мозге, а также опробованы разные подходы по имитированию ниши костного мозга для клеток ХМЛ.

Список использованных источников:

1. Alves, R.; Gonçalves, A.C.; Rutella, S.; Almeida, A.M.; De Las Rivas, J.; Trougakos, I.P.; Sarmiento Ribeiro, A.B. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia—From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. *Cancers* 2021, 13, 4820. <https://doi.org/10.3390/cancers13194820>
2. Mian, A., Rafiei, A., Haberbosch, I. et al. PF-114, a potent and selective inhibitor of native and mutated BCR/ABL is active against Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias

harboring the T315I mutation. *Leukemia* 29, 1104–1114 (2015).
<https://doi.org/10.1038/leu.2014.326>

3. Damiano JS, Cress AE, Hazlehurst LA, Shtil AA, Dalton WS. Cell adhesion mediated drug resistance (CAM-DR): role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. *Blood*. 1999 Mar 1;93(5):1658-67. PMID: 10029595; PMCID: PMC5550098.