

ВЛИЯНИЕ КОСТНОМОЗГОВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КЛЕТОК ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА К АСЦИМИНИБУ И ВАМОТИНИБУ

Ильченко А.С. (ИТМО), Савин А.М. (ИТМО),

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

Введение. Проблема терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) — развитие устойчивости к лекарственным препаратам, снижающей их эффективность и обуславливающей рецидив заболевания. Одним из факторов, способствующих резистентности, является костномозговое микроокружение, создающее условия для выживания опухолевых клеток. Это микроокружение составляют клетки и внеклеточные элементы. Первые включают остеобласты, мезенхимальные стромальные клетки, эндотелий, адипоциты и иммунные клетки. Внеклеточные компоненты — белки матрикса, цитокины и факторы роста. Микроокружение взаимодействует с клетками лейкоза, влияя на их выживаемость, пролиферацию и устойчивость к терапии [1]. Установлено, что костномозговое микроокружение снижает эффективность ингибиторов тирозинкиназы (ТКИ) BCR-ABL, конкурирующий за АТФ-связывающий сайт (иматиниб, вомотиниб) [2]. Перспективным препаратом является асциминиб — первый в классе аллостерический ингибитор BCR-ABL, взаимодействующий, в отличие от других ТКИ, с миристоиловым сайтом киназы. Цель работы — разработать модель костномозгового окружения и исследовать его влияние на ответ клеток ХМЛ к асциминibu и вомотинibu.

Основная часть. В качестве модели использованы клетки ХМЛ — линия K562, несущая химерную киназу BCR-ABL1. Для моделирования резистентности от действия растворимых факторов костномозгового микроокружения использовалась кондиционированная среда костномозговых фибробластов линии HS-5. Клетки подвергались обработке асциминибом и инкубировались 3 суток в базальной среде (RPMI) и в кондиционированной среде HS-5. С помощью резазуринового теста была установлена IC50 для асциминива в среде RPMI и в кондиционированной среде, которые составили $2,0 \pm 0,6$ нМ и $3,8 \pm 0,7$ нМ, соответственно. Данные значения говорят о незначительном влиянии факторов костномозгового микроокружения на выживаемость клеток. Методом проточной цитометрии было установлено распределение фаз клеточного цикла. Значения фазы фрагментированной ДНК (subG1) не показали увеличения резистентности к асциминibu под влиянием костномозгового микроокружения. Рассматривалось влияние кондиционированной среды на действие асциминива в концентрациях 12,5 нМ и 25 нМ. При концентрации препарата 12,5 нМ значение фазы subG1 в среде RPMI составила $26,5 \pm 6,1$ %, в кондиционированной HS-5 среде $28,9 \pm 3,2$ %. При концентрации препарата 25 нМ значение фазы subG1 в среде RPMI составила $51,8 \pm 13,2$ %, в кондиционированной HS-5 среде $45,4 \pm 10,0$ %. Для сравнения, при концентрации вомотинива (ингибитор АТФ-связывающего сайта) 12,5 нМ значение фазы subG1 в среде RPMI составила $41,7 \pm 3,4$ %, в кондиционированной HS-5 среде $13,7 \pm 9,7$ %.

Выводы. Было выявлено, что в модели костномозгового микроокружения растворимые факторы, секретлируемые фибробластами, не вызывают снижение цитотоксичности асциминива, в отличии от других ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL, направленных на ее АТФ-связывающий карман.

Список использованных источников:

1. Marchand T., Pinho S. Leukemic Stem Cells: From Leukemic Niche Biology to Treatment Opportunities. // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Т. 12.
2. Савин А. М., Болдырихин А. Ю., Татарский В. В., Штиль А. А. Костномозговое

микроокружение снижает эффективность мишень-направленного воздействия на клетки хронического миелоидного лейкоза: экспериментальная модель для поиска терапевтических комбинаций // Материалы IX Молодежной школы-конференции по молекулярной и клеточной биологии Института цитологии РАН – 2024. – С. 65–66.