

## **ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ CDK8/19 НА ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ВАМОТИНИБА, ОЛВЕРЕМБАТИНИБА И АСЦИМИНИБА В МОДЕЛЯХ КОСТНОМОЗГОВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ РЕЗИСТЕНТНЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ**

**Левчук Д.П.<sup>1</sup>, Ильченко А.С.,<sup>1</sup> Савин А.М.<sup>1</sup>  
Научный руководитель – доктор мед. наук, проф. Штиль А.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Университет ИТМО**

### **Введение**

Разработка новых поколений ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) существенно улучшила результаты лечения хронического миелоидного лейкоза (BCR::ABL1, в том числе резистентные мутантные формы) и форм острого миелоидного лейкоза, ассоциированных с FLT3-ITD и aberrантной активацией FGFR. Наиболее современными представителями стали ИТК 3-го поколения – вамотиниб (PF-114), олверембатиниб (HQR-1351), а также аллостерический ингибитор – асциминиб. Однако резистентность к ИТК, опосредованная растворимыми факторами костномозгового микроокружения, остается нерешенной проблемой. Секреция цитокинов индуцирует перепрограммирование транскрипции в лейкозных клетках, что снижает эффективность терапии [1]. В качестве варианта решения мы рассматриваем использование ИТК в комбинации с ингибиторами циклинзависимых киназ CDK8/19 (Senexin B / SNX631), которые позволят преодолеть эпигенетическую устойчивость клеток и повысить противолейкозную активность препаратов [2].

### **Основная часть**

В исследовании использовали BCR-ABL1-положительную линию K562 и FLT3-ITD-мутированную линию MV4-11. Для моделирования влияния микроокружения использовали RPMI среду, кондиционированную костномозговыми фибробластами HS-5 линии. Для обработки K562-клеток в комбинации с или без 1 мкМ Senexin B или 0.5 мкМ SNX631 использовали один из следующих препаратов: 2 нМ олверембатиниба, 12.5 нМ вамотиниба или 25 нМ асциминиба. Клетки MV4-11 обрабатывали олверембатинибом 2 нМ с 1 мкМ Senexin B или 0.5 мкМ SNX631. Выживание клеток оценивали в тесте с резазурином и при оценке апоптоза и анализе клеточного цикла на проточном цитофлуориметре.

Результаты показали, что при 72-часовом культивировании клеток K562 в обычной среде доля фрагментированной ДНК (субG1) составляет при применении вамотиниба  $41\pm 3\%$ , олверембатиниба –  $59\pm 10\%$ , асциминиба –  $52\pm 7\%$ . При 72-часовом культивировании K562 в HS-5-кондиционированной среде Senexin B или SNX631 восстанавливали цитотоксичность ИТК: вамотиниба ( $41\pm 9\%$  и  $41\pm 7\%$  против  $16\pm 6\%$ ), олверембатиниба ( $54\pm 2\%$  и  $54\pm 1\%$  против  $23\pm 1\%$ ) и асциминиба ( $71\pm 5\%$  и  $72\pm 7\%$  против  $37\pm 4\%$ ). Для клеток MV4-11: при 120-часовом культивировании с олверембатинибом в обычной среде  $52\pm 6\%$  фрагментированной ДНК против  $25\pm 3\%$  в среде от HS-5. Комбинации олверембатиниба с Senexin B или SNX631 увеличивали долю субG1 до  $67\pm 11\%$  и  $67\pm 12\%$  соответственно.

### **Выводы**

Растворимые факторы костномозгового микроокружения ослабляют противолейкозный эффект ИТК. Однако добавление нетоксичных ингибиторов CDK8/19 через блокирование транскрипционного перепрограммирования позволяет восстановить чувствительность лейкозных клеток к терапии.

### Литература

1. Chen W.-C., Hu G., Hazlehurst L. A. Contribution of the bone marrow stromal cells in mediating drug resistance in hematopoietic tumors // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2020. Vol. 54. P. 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.08.006>.
2. Khamidullina A. I. и др. CDK8/19 inhibition attenuates G1 arrest induced by BCR-ABL antagonists and accelerates death of chronic myelogenous leukemia cells // *Cell Death Discov.* Nature Publishing Group, 2025. Vol. 11, no. 1. P. 62. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02339-6>.