

**Лекарственная устойчивость клеток острого миелоидного лейкоза в
многоклеточных структурах. Роль антиапоптотических белков**

Научный руководитель – Фадеев Роман Сергеевич

Кобякова Маргарита Игоревна

Студент (магистр)

Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пущино, Россия

E-mail: ritaaaaa49@gmail.com

Раннее в наших работах было показано, что в многоклеточных структурах (агрегатах) формируется устойчивость клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) к действию химиотерапевтических препаратов. В настоящее время точные механизмы данного явления не изучены. Формирование лекарственной устойчивости у опухолевых клеток часто связывают с нарушением внутренней регуляции клеточной гибели. В связи с этим, повышение лекарственной устойчивости клеток ОМЛ в многоклеточных агрегатах может происходить на фоне избыточной экспрессии антиапоптотических белков.

В данной работе мы исследовали роль основных антиапоптотических белков в формирование лекарственной устойчивости клеток ОМЛ в многоклеточных агрегатах.

В качестве объекта исследования использовали клетки ОМЛ человека линий ТНР-1. Для формирования многоклеточных агрегатов 96-луночные планшеты покрывали 1.5% раствором агарозы (Ranreas, Испания). Затем высевали по 5×10^3 клеток в лунку в 100 мкл полной ростовой среды. В качестве контроля использовали клетки ТНР-1, посеянные в той же концентрации на поверхность культурального пластика, и не образующие крупных многоклеточных агрегатов. Анализ экспрессии белков проводили при помощи Вестерн-блоттинг метода. Для идентификации исследуемых белков использовали панель антител к Bcl-2 (Cell Signaling, США), Mcl-1 (Cell Signaling, США), XIAP (Cell Signaling, США), поликлональные антитела использовали в разведении 1:1000. В качестве вторичных антител использовали Goat Anti-Rabbit IgG (Bio-Rad, США) в разведении 1:20000. В качестве контроля белковой нагрузки использовали антитела к β -тубулину (Cell Signaling, США) при разбавлении 1:1000.

Показано, что у клеток в крупных многоклеточных агрегатах и устойчивых к действию химиотерапевтических препаратов уровень экспрессии Bcl-2 повышен на 23%, уровни экспрессии Mcl-1 и XIAP повышены на 26% относительно клеток, чувствительных к действию химиотерапевтических препаратов.

Таким образом, лекарственная устойчивость клеток ОМЛ в многоклеточных агрегатах, возможно, формируется на фоне повышенной экспрессии антиапоптотических белков. Также полученные результаты указывают на то, что формирование лекарственной устойчивости в многоклеточных агрегатах у клеток ОМЛ происходит за счет активации внутриклеточных антиапоптотических сигнальных путей.

Работа выполнена в рамках гранта Правительства РФ №14.Z50.31.0028.