

Исследование влияния квизартиниба на устойчивость клеток острого миелоидного лейкоза с FLT3-ITD-позитивным и FLT3-ITD-негативным фенотипом к действию ДНК-повреждающих препаратов

Научный руководитель – Кобякова Маргарита Игоревна

Диденко Алина Сергеевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биотехнологический факультет, Москва, Россия

E-mail: a.didenko1620@gmail.com

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — гетерогенное заболевание миелоидного ростка гемопоэза, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией незрелых миелоидных клеток в костном мозге, а также низкой выживаемостью пациентов [1]. Наиболее частым генетическим изменением, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, являются внутренние тандемные дупликации в гене FLT3 (FLT3-ITD), встречающиеся в 25–30% случаев, которые вызывают лиганд-независимую активацию сигнальных путей PI3K/Akt, RAS/MAPK и STAT5, усиливая выживаемость и пролиферацию клеток ОМЛ [2]. Помимо стандартной химиотерапии ДНК-повреждающими агентами, в клиническую практику при ОМЛ внедрены ингибиторы FLT3, которые эффективно индуцируют гибель клеток ОМЛ с FLT3-ITD-позитивным фенотипом (FLT3-ITD(+)) и в больших концентрациях потенциально обладают цитотоксическим действием в отношении клеток ОМЛ с FLT3-ITD-негативным фенотипом (FLT3-ITD(-)) [3]. Целью работы являлось изучение влияния квизартиниба, ингибитора FLT3 нового поколения, на цитотоксическую активность ДНК-повреждающих препаратов, в контексте гетерогенности первичного клонального состава ОМЛ, включающего FLT3-ITD(+) и FLT3-ITD(-) клетки.

В работе использовали клетки ОМЛ человека ТНР-1 (FLT3-ITD(-)) и MV4-11 (FLT3-ITD(+)). Оценку цитотоксического действия проводили по отношению количества живых клеток в опытных и контрольных условиях через 24 ч после добавления исследуемых препаратов. Количество живых клеток после инкубации с ДНК-повреждающими агентами (этопозид, топотекан, доксорубин) и/или квизартинибом оценивали по интенсивности восстановления резазурина. Распределение клеток по фазам клеточного цикла, размер и гранулярность определяли методом проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии. Содержание про- и антиапоптотических определяли методом Вестерн-блот.

В ходе проведённого исследования было обнаружено, что предварительная инкубация с квизартинибом вызывала повышение устойчивости к действию ДНК-повреждающих препаратов у FLT3-ITD(-) клеток ТНР-1, но не у FLT3-ITD(+) клеток MV4-11. Далее было выявлено, что повышение устойчивости к действию ДНК-повреждающих агентов у FLT3-ITD(-) клеток ТНР-1 сопровождалось накоплением клеток в G₂/M-фазе клеточного цикла на фоне появления полиплоидных клеток, увеличения размера и гранулярности клеток, а также увеличением содержания антиапоптотического белка BCL-2.

Полученные данные свидетельствуют о потенциальном риске снижения эффективности стандартной химиотерапии при совместном применении с квизартинибом в случае гетерогенного состава опухолевой популяции, содержащей FLT3-ITD-негативные клетки, и указывают на необходимость учета клональной структуры ОМЛ при выборе терапевтических стратегий.

Источники и литература

- 1) Ганеева Е.Р., Кетов Н.А. Современные принципы диагностики и лечения острого миелоидного лейкоза // European Journal of Natural History. 2020.
- 2) Итов А.Б., Ольшанская Ю.В. Внутренние тандемные дупликации в гене FLT3 при остром миелоидном лейкозе: механизм образования и клиническое значение // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2025.
- 3) Cortes, J. Quizartinib: a potent and selective FLT3 inhibitor for the treatment of patients with FLT3-ITD-positive AML // J Hematol Oncol 17, 111. 2024.