

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-224

**УСТАНОВЛЕНИЕ ВКЛАДА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА RUNX3
В ПОДДЕРЖАНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО СТАТУСА КЛЕТОК ЛЕЙКОЗОВ****THE DETERMINATION OF THE RUNX3 TRANSCRIPTION FACTOR'S CONTRIBUTION
TO THE SUSTENANCE OF THE MALIGNANT STATUS OF LEUKEMIA CELLS**В. О. Ведерникова^{1,2}, П. В. Спири², В. С. Прасолов²¹Московский физико-технический институт, Долгопрудный²Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, МоскваV. O. Vedernikova^{1,2}, P. V. Spirin², V. S. Prasolov²¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny²Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow

✉ vedernikova.vo@phystech.edu

Аннотация

Установлен вклад RUNX3 в выживаемость клеток ОМЛ и экспрессию ряда генов. Показано, что RUNX3 тесно связан с антиапоптотическим белком Bcl2. Установлено, что RUNX3 связан с чувствительностью к Венетоклаксу. Изучено влияние снижения уровня кислорода на выживаемость клеток ОМЛ, на экспрессию RUNX3 и Bcl2, а также на чувствительность к различным препаратам.

Abstract

We established the contribution of RUNX3 to the survival of AML cell line and to the expression of the number of genes. We demonstrated that RUNX3 is closely connected with the antiapoptotic protein Bcl2. It has been shown that RUNX3 is associated with the sensitivity to Venetoclax. The effect of a decrease in oxygen level on the survival of AML cells, expression of RUNX3 and Bcl2 and the sensitivity to different drugs.

Транскрипционные факторы семейства RUNX характеризуются наличием высококонсервативного ДНК-связывающего runt-домена и представлены у млекопитающих белками RUNX1, RUNX2 и RUNX3. Известно, что они вовлечены в различные сигнальные пути, отвечающие за кроветворение. Считается, что они могут участвовать в развитии злокачественных заболеваний, в том числе злокачественных заболеваний системы крови. Роль RUNX1 в нормальном развитии кроветворных клеток-предшественников и злокачественном перерождении системы крови изучена довольно хорошо, однако RUNX3 остается менее исследованным. Известно, что RUNX3 может выполнять функцию либо онкосупрессора, либо протоонкогена в зависимости от молекулярно-биологического контекста. Однако его роль при лейкозе все еще окончательно не ясна. Цель данной работы заключается в изучении вклада транскрипционного фактора RUNX3 в развитие лейкоза.

Была получена модельная клеточная линия острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с подавленной экспрессией RUNX3. Показано, что подавление экспрессии исследуемого гена приводит к снижению выживаемости клеток, а также к изменению экспрессии ряда генов, связанных со злокачественным перерождением. В частности, установлена связь RUNX3 и антиапоптотического белка Bcl2, а также кодирующего его гена. Существенно то, что клетки с подавленной экспрессией RUNX3 отличаются изменением чувствительности к ингибитору Bcl2 — Венетоклаксу.

Известно, что уровень кислорода является одним из важных факторов, который связан с регуляцией развития как нормальных кроветворных, так и злокачественных лейкозных клеток, а также с регуляцией выживаемости и чувствительностью клеток к различным химиотерапевтическим препаратам. Было показано, что индукция гипоксии приводит к значительному снижению выживаемости клеток ОМЛ. Кроме того, в зависимости от уровня кислорода вклад RUNX3 в выживаемость клеток лейкоза, а также в регуляцию экспрессии генов, кодирующих белки, связанные с выживаемостью, существенно различается. Важным является то, что клетки с подавленной экспрессией RUNX3 в условиях нормоксии и гипоксии отличаются изменением чувствительности к ряду препаратов, которые применяются или могут быть перспективными для лечения лейкоза. Полученные данные позволяют предположить, что RUNX3 участвует в регуляции механизмов, которые ранее не были описаны в литературе, причем реализация данных процессов в условиях нормоксии и гипоксии не является синонимичной.