

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-228

**РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА E2F1
В РАЗВИТИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛЕТОК ЛЕЙКОЗОВ*****THE ROLE OF THE E2F1 TRANSCRIPTION FACTOR IN THE DEVELOPMENT
OF CHEMORESISTANCE IN LEUKEMIA CELLS**К. А. Глумакова^{1,2}, П. В. Спири², В. С. Прасолов²¹Московский физико-технический институт, Долгопрудный²Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, МоскваK. A. Glumakova^{1,2}, P. V. Spirin², V. S. Prasolov²¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny²Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow

✉ kglumakova@mail.ru

Аннотация

В данной работе мы использовали модельные клетки лейкозной линии K562, несущие репортерную конструкцию, для исследования активности транскрипционного фактора E2F1. Показано, что чувствительность злокачественных клеток к химиотерапевтическим препаратам в условиях пониженного уровня кислорода и при взаимодействии с компонентами стромального микроокружения в значительной степени зависит от уровня активности транскрипционного фактора E2F1.

Abstract

In this work, we used model cells of the K562 leukemia line with a reporter to study the activity of the E2F1 transcription factor. We found that the sensitivity of malignant cells to chemotherapeutic drugs under conditions of low oxygen levels and when interacting with components of the stromal microenvironment highly depends on the level of activity of the E2F1 transcription factor.

Развитие лейкозов связано с возникновением мутаций в геноме стволовых кроветворных клеток, что приводит к изменению активности сигнальных каскадов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку незрелых клеток крови, и нарушению их взаимодействия с компонентами стромального микроокружения. В случае лейкозов стромальное микроокружение способно оказывать аномальное поддерживающее действие в отношении злокачественных клеток, что приводит к снижению их чувствительности к цитотоксическому действию химиотерапевтических препаратов. Установление факторов, ассоциированных с развитием стромозависимой резистентности, представляет значительный интерес для современной науки. Одним из факторов транскрипции, изменение регуляции которого часто наблюдается при развитии лейкозов, является транскрипционный фактор E2F1, принадлежащий к семейству транскрипционных факторов E2F. Роль и механизмы действия E2F1 в развитии лейкозов до сих пор в точности не изучены. Известно, что фактор E2F1 может обладать как пролиферативным, так и проапоптотическим действием. Ряд сведений указывает на то, что данный фактор может быть вовлечен в регуляцию взаимодействия лейкозных клеток с клетками стромального микроокружения. Целью данного исследования является установление роли транскрипционного фактора E2F1 в снижении чувствительности лейкозных клеток к воздействию химиотерапевтических препаратов в присутствии компонентов стромального микроокружения.

Для этого ранее были получены модельные клетки лейкозной клеточной линии K562, несущие репортерную конструкцию, для исследования активности транскрипционного фактора E2F1. Такая модельная клеточная линия была использована для получения субпопуляций клеток с относительно высоким и относительно низким уровнем активности фактора E2F1. Показано, что клетки с относительно низким уровнем активности E2F1 обладают меньшей чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам цитарабину и доксорубину по сравнению с клетками с высоким уровнем активности E2F1. При этом обработка цитарабином клеток с низким уровнем активности E2F1 приводит к более выраженной индукции апоптоза по сравнению с клетками с высоким уровнем активности фактора E2F1. Известно, что существенным параметром, влияющим на нормальные и трансформированные клетки в гемопозитической нише, является уровень насыщенности тканей костного мозга кислородом.

* Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 22-14-00353).

© К. А. Глумакова, П. В. Спири, В. С. Прасолов, 2024

Показано, что в условиях гипоксии (5 % O₂) чувствительность клеток с высоким уровнем активности E2F1 снижается, в то время как чувствительность клеток с низким уровнем активности E2F1 увеличивается. Это свидетельствует в пользу того, что пониженный уровень кислорода, который характерен для кровяной ниши, является одним из существенных факторов, которые могут влиять за стромозависимую химиорезистентность клеток лейкозов. Оценено влияние активности фактора E2F1 на выживаемость клеток лейкозной клеточной линии K562 в смешанной культуре с клетками стромального происхождения HS-5. Показано, что в смешанной культуре клетки лейкозной клеточной линии K562 с относительно низким уровнем активности фактора E2F1 отличаются лучшей выживаемостью по сравнению с клетками с высоким уровнем активности фактора E2F1. При этом существенного различия в индукции апоптоза между лейкозными клетками, склонными к адгезии, и клетками в суспензионной фракции смешанной культуры не наблюдается. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что чувствительность клеток злокачественного происхождения к химиотерапевтическим препаратам в условиях гипоксии и при взаимодействии с компонентами стромального микроокружения в значительной степени зависит от уровня активности транскрипционного фактора E2F1.