

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-238

**ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ КОМБИНАЦИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ
С МИТРАМИЦИНОМ А ДЛЯ ТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗОВ*****EFFECTIVE COMBINATIONS OF ANTITUMOUR DRUGS WITH MITHRAMYCIN
A FOR LEUKAEMIA THERAPY**

К. А. Иваненко, Т. Д. Лебедев, В. С. Прасолов

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

K. A. Ivanenko, T. D. Lebedev, V. S. Prasolov

Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow

✉ karina.ivanenko@mail.ru

Аннотация

Фактор транскрипции Sp1 может регулировать экспрессию генов в клетках некоторых злокачественных заболеваний. В данной работе мы изучали возможность совместного использования предполагаемого ингибитора транскрипционной активности Sp1 — митрамицина А — с ингибиторами разных классов в отношении перевиваемых клеток лейкоза человека.

Abstract

Transcription factor Sp1 can regulate gene expression in the cells of some malignant diseases. In this study, we explored the possibility of combining the proposed inhibitor of the transcriptional activity of Sp1 (mithramycin A) with inhibitors of different classes in relation to human leukemia cell lines.

Актуальность. Лейкоз — группа злокачественных заболеваний, возникающая в результате трансформации незрелых клеток крови. Для клеток лейкоза возможны мутации в генах, кодирующих факторы транскрипции. Sp1 — фактор транскрипции, активность которого повышена в лейкозных клетках. Существует предполагаемый ингибитор транскрипционной активности Sp1 — митрамицин А, но его применение ограничено из-за высокой токсичности.

Цель — изучить совместное действие митрамицина А и противоопухолевых препаратов для терапии лейкозов.

Материалы и методы. Мы использовали перевиваемые клетки лейкоза человека HL-60, K562, MV4;11. Для выявления генов рецепторных тирозинкиназ, коррелирующих с зависимостью от активности Sp1, мы провели анализ базы данных DerMar. Изменение уровня мРНК генов определяли методом ПЦР в реальном времени. Анализ изменения потенциала митохондрий, активности лизосом и количества Fe(II) проводили методом проточной цитометрии (BD, Fortessa) после инкубирования клеток с препаратом в течение 72 ч и окрашивания красителями TMRE, LysoGreen, HMRhoNox соответственно. Для подбора противоопухолевых препаратов мы проанализировали чувствительность клеток к препаратам после подавления в них Sp1 по базе данных DerMar. Синергический эффект комбинаций препаратов был оценен на 6-й день совместного инкубирования с клетками с использованием красителя резазурина.

Результаты. В клетках MV4;11, обработанных митрамицином А, уровень мРНК генов рецепторных тирозинкиназ увеличивался, а в клетках K562 — снижался. Для всех протестированных клеток лейкоза мы наблюдали уменьшение активности митохондрий, другие же эффекты между линиями различаются. Совместное использование митрамицина А и нинтенданиба, энтиностата, третиноина синергически снижает пролиферацию клеток лейкоза K562, MV4;11, HL-60 соответственно.

Выводы. Митрамицин А усиливает цитотоксическое действие ряда ингибиторов в отношении клеток миелоидного лейкоза, что может быть использовано для разработки нового эффективного терапевтического подхода для лечения.

* Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 23-74-10103).

© К. А. Иваненко, Т. Д. Лебедев, В. С. Прасолов, 2024