

Комбинированное применение нетоксичных соединений для элиминации клеток хронического миелоидного лейкоза, устойчивых к таргетным лекарствам

Научный руководитель – Штиль Александр Альбертович

Цымбал Сергей Алексеевич

Студент (магистр)

Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: stsimbal3@gmail.com

Таргетные (мишень-направленные) лекарства - селективные ингибиторы химерной тирозинкиназы BCR-ABL - позволили значительно снизить смертность и улучшить качество жизни больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Однако опухолевые клетки, выжившие при длительном применении ингибиторов BCR-ABL (из-за мутации мишени и/или в результате активации эпигенетических механизмов), дают начало рецидиву заболевания, что требует использования новых терапевтических подходов. Мы установили, что клетки ХМЛ (линия K562), в логарифмической фазе чувствительные к иматинибу (прототипу таргетных лекарств для ХМЛ) и ингибитору BCR-ABL 3-го поколения (отечественное соединение PF-114) [1] приобретают устойчивость к обоим препаратам в плотной культуре. Такая “кооперативная” лекарственная устойчивость обусловлена активацией анти-апоптотических внутриклеточных сигналов в ответ на ингибирование BCR-ABL. Требуется активировать механизмы, функционирующие при ограничении других путей гибели клеток. Таким механизмом оказывается повышение внутриклеточного окисления (кислородный “взрыв”). Активация внутриклеточного окисления соединениями, каждое из которых нетоксично, вызывает быструю (в первые часы воздействия) гибель клеток K562, резистентных к иматинибу и PF-114. Наши результаты служат обоснованием стратегии химической оптимизации ингибиторов BCR-ABL. Перспективна разработка супрамолекулярных комплексов, позволяющих удерживать таргетное противоопухолевое соединение в месте скопления клеток ХМЛ (например, в костном мозге). Эти стратегии направлены на преодоление устойчивости к ингибиторам главной молекулярной мишени в клетках ХМЛ - тирозинкиназе BCR-ABL.

Источники и литература

- 1) Ivanova ES, Tatarskiy VV, Yastrebova MA, Khamidullina AI, Shunaev AV, Kalinina AA, Zeifman AA, Novikov FN, Dutikova YV, Chilov GG, Shtil AA. PF-114, a new selective inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, is a potent inducer of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells. International Journal of Oncology, 2019, в печати.