

**Механизмы устойчивости клеток острого миелоидного лейкоза к действию ДНК-повреждающих препаратов в многоклеточных агрегатах**

**Научный руководитель – Фадеев Роман Сергеевич**

*Кобякова М.И.<sup>1</sup>, Евстратова Я.В.<sup>2</sup>*

1 - Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пущино, Россия, *E-mail: ritaaaaa49@gmail.com*; 2 - Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пущино, Россия, *E-mail: YannaEustratova@gmail.com*

Ранее в наших работах было показано, что в трехмерных многоклеточных агрегатах клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) формируется устойчивость к действию генотоксических препаратов, таких как этопозид, цитарабин, винбластин, метотрексат, доксорубин. В данной работе обсуждаются некоторые механизмы, которые могут лежать в основе данного феномена.

При исследовании проникновения низкомолекулярных веществ ( $\sim 1$ кДа), с помощью флуоресцентного зонда Calcein-AM, было показано, что данный зонд накапливается одинаково во всех клетках в многоклеточном агрегате. Полученные данные указывают на то, что в трехмерных многоклеточных агрегатах лейкозных клеток не происходит снижения проникновения низкомолекулярных веществ. Изучение пролиферативной активности клеток ОМЛ в многоклеточных агрегатах (анализ распределения по фазам клеточного цикла, митотической активности и экспрессии ядерного антигена Ki-67) показало, что в многоклеточных агрегатах не происходит снижения пролиферативной активности. Анализ экспрессии основных белков множественной лекарственной устойчивости, таких как Р-гликопротеид, MRP1 и BCRP у клеток ОМЛ показал, что отсутствует конститутивная экспрессия всех трех исследованных белков семейства ABC переносчиков. Полученные результаты указывают на то, что в многоклеточных агрегатах клетки остаются пролиферирующими и повышение лекарственной устойчивости не связано с изменением транспорта веществ и экспрессией основных белков МЛУ. Далее для клеток ОМЛ в трехмерных многоклеточных агрегатах было показано повышение уровня фосфорилированного RelA (p65), основного маркера активации NF- $\kappa$ B, а также повышение экспрессии антиапоптотических белков Mcl-1, Bcl-2 и XIAP.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что механизм повышения устойчивости у клеток ОМЛ в многоклеточных агрегатах к действию ДНК-повреждающих препаратов, может быть связан с активацией транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, с последующей транскрипционной регуляцией экспрессии антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, Mcl-1 и XIAP.