

Поиск маркеров устойчивости бластных клеток к действию L-аспарагиназы методом сравнительной протеомики.

Никулин Сергей Вячеславович

Студент (магистр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: nikulin.s.b@gmail.com

L-аспарагиназа является одним из основных препаратов при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и некоторых видов острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). Терапевтический эффект при использовании L-аспарагиназы достигается за счёт гидролиза L-аспарагина в плазме крови. Считается, что лимфобласты не способны синтезировать достаточное количество этой аминокислоты самостоятельно. Нехватка L-аспарагина приводит к серьёзному нарушению внутреннего гомеостаза бластных клеток и их гибели [1]. В комплексе с другими препаратами (такими, как винкристин, метотрексат и преднизолон) применение L-аспарагиназы позволило повысить уровень пятилетней выживаемости у детей с диагнозом ОЛЛ с 3% (1960 г.) до 85% (2004 г.) [2]. Тем не менее, доля рецидивов достаточно велика и составляет 10-12%, причем у таких пациентов возникает устойчивость к терапии с использованием L-аспарагиназы. К сожалению, точный механизм возникновения резистентности до настоящего времени не определен. Не существует и простой достоверной методики, позволяющей до начала терапии определить у пациента наличие устойчивости. Поэтому разработка методов диагностики и лечения пациентов, невосприимчивых к L-аспарагиназе, является актуальной научной задачей.

В данной работе был проведен сравнительный протеомный анализ клеток линии MOLT-4, чувствительной к действию L-аспарагиназы, и клеток резистентной линии MOLT-4(R), выведенной путем селекции. После выделения из клеток белки подвергались трипсинолизу в растворе и анализировались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. В результате проведённой статистической обработки данных был получен список дифференциально экспрессирующихся белков. Наиболее интересным представляется сильное (в 10 раз) увеличение количества субъединицы M2 рибонуклеозид-дифосфат-редуктазы в резистентной линии по сравнению с чувствительной. Ранее для данного белка было показано, что его уровень является значимым прогностическим фактором для некоторых типов рака и что он непосредственно связан с внутренним путем активации апоптоза [3]. Таким образом субъединица M2 рибонуклеозид-дифосфат-редуктазы может быть перспективным маркером лекарственной устойчивости при терапии лейкозов, а также потенциальной фармакологической мишенью.

Источники и литература

- 1) Richards N.G.J., Kilberg M.S. Asparagine synthetase chemotherapy. // Annu. Rev. Biochem. 2006. Vol. 75. P. 629–654.
- 2) Seibel N.L. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr. 2008. Vol. 1. P. 374–380.
- 3) Rahman M.A. et al. RRM2 regulates Bcl-2 in head and neck and lung cancers: A potential target for cancer therapy // Clin. Cancer Res. 2013. Vol. 19, № 13. P. 3416–3428.

Слова благодарности

Я выражаю глубокую признательность за помощь в подготовке данной работы моему научному руководителю Полозникову Андрею Александровичу, а также Захаровой Галине Сергеевне.