

OR-11**ИССЛЕДОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МУТАНТНЫХ ФОРМ РЕЦЕПТОРНОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ FLT3 К ТАРГЕТНЫМ ИНГИБИТОРАМ**

**Виноградов А. В.^{1,2}, Литвинова Д. В.^{1,2}, Хамидуллина Л. А.^{3,4}, Тобышева П. Д.⁴,
Пузырев И. С.³, Сазонов С. В.^{1,2}**

¹Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия,
г. Екатеринбург, ул. Репина 3;

²Свердловская областная клиническая больница № 1, 620102, Россия,
г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

³Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского, УрО РАН, 620108, Россия,
г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20;

⁴Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
E-mail: vinogradov-av@yandex.ru

Одним из актуальных направлений химиотерапии является персонализация мутационного профиля опухоли для применения таргетных препаратов. Поскольку рецепторные тирозинкиназы являются ключевыми регуляторами клеточных процессов, представляет значительный интерес как поиск и разработка новых ингибиторов киназ, так и изучение потенциальной чувствительности данных мишеней у пациентов.

Согласно общепринятой классификации, обратимые ингибиторы тирозинкиназы делятся на пять типов, два из которых взаимодействуют с АТФ-связывающим карманом, локализованным в каталитически активном домене. При этом чувствительность к ингибиторам I или II типа определяется структурными особенностями гибкой активационной петли (положением остатка аспартата DFG-мотива). Ингибиторы I типа конкурентно связываются с АТФ-связывающим сайтом активной формы киназы и воздействуют на DFG-мотив в каталитически активной области. Ингибиторы II типа связываются с инактивной формой, взаимодействуя с фрагментом DFG-мотива, выступающим наружу из сайта связывания АТФ, что обуславливает более высокую чувствительность к данной группе ингибиторов.

Цель исследования – определение чувствительности мутантных форм рецепторной тирозинкиназы FLT3 к таргетным ингибиторам на основе компьютерного моделирования третичной структуры.

Для определения мутационного статуса острых миелоидных лейкозов исследовали 99 проб взрослых пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Детекцию мутаций в гене FLT3 проводили методами прямого секвенирования и полимеразной цепной реакции.

В результате исследования мутации в гене FLT3 выявлены в 20 биообразцах, в т. ч. в 17 случаях – внутренние tandemные дубликации в кодирующих последовательностях тирозинкиназных доменов, в 3 – несинонимичные замены. С использованием компьютерного моделирования определены изменения конформации молекулы рецепторной тирозинкиназы FLT3 при различных типах выявленных мутаций. Установлено, что в большинстве случаев выявленные молекулярные изменения приводили к нарушению аутоингибированного состояния белка за счет «открытого» положения активационной петли и обуславливали чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы I типа (например, мидостаурин, n=18). В двух случаях при мутациях в положениях I827 и D835, не затрагивающих активационную петлю FLT3, методом компьютерного моделирования установлена резистентность к ингибиторам тирозинкиназы I типа и чувствительность – к ингибиторам типа II (например, сорафениб).

Таким образом, с учетом персонализации мутационного профиля и применением таргетных ингибиторов тирозинкиназы прогноз выживаемости пациентов с перестройками FLT3 может значительно возрасти.