

Развитие индуцированной ABC-транспортер-опосредованной резистентности опухолевых клеток

Научный руководитель – Гарабаджиу Александр Васильевич

Сагайдак А.В.¹, Григорьева Т.А.²

1 - Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: aleksandrasagaidak@yandex.ru*; 2 - Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: rozentatiana@gmail.com*

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) является причиной более 90% случаев смерти онкологических больных. Это явление подразумевает сниженную чувствительность опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим препаратам и обусловлено, по большей части, гиперэкспрессией трансмембранных белков-транспортеров семейства ABC - Pgp, BCRP, MRP1. Они обеспечивают усиленный выброс препаратов из опухолевых клеток и развитие, в том числе, перекрестной химиорезистентности [1].

Для лучшего понимания механизмов МЛУ, а также разработки химиотерапевтических средств, способных ее преодолеть, мы исследовали развитие резистентности в клеточных линиях.

Химиорезистентные клеточные линии получены путем рутинного культивирования клеток аденокарциномы толстой кишки человека НСТ116 дикого типа в питательной среде в присутствии цитостатика паклитаксела и ингибитора взаимодействия p53-mdm2 нутлина-3а. Начальные концентрации препаратов - 0,01 мкМ и 10 мкМ, соответственно.

Для анализа чувствительности полученных штаммов к препаратам изучали рост и выживаемость клеток, выведенных в присутствии одного препарата, при культивировании в течение 5 суток в присутствии каждого из рассматриваемых препаратов. Каждые 24 часа клетки окрашивались ядерным красителем хекст 33342 с последующим их подсчетом при помощи анализатора Operetta CLSTM. Установлено, что при культивировании в присутствии цитостатика паклитаксела развивалась резистентность также к таргетному агенту нутлину-3а. При этом нутлин-3а провоцировал лишь незначительное снижение чувствительности к паклитакселу.

Получены клеточные линии НСТ116, резистентные к 0,01, 0,03, 0,06, 0,12, 0,24, 0,48 мкМ паклитаксела и 10, 30, 45 мкМ нутлина-3а. ПЦР-анализ выявил повышенную экспрессию Pgp и BCRP в резистентных клетках, что согласуется с результатами анализа транспортной активности по накоплению субстратов транспортеров - красителей хекст 33342 и родамин 123. Накопление неселективного и селективного субстрата Pgp снижалось на 30 и 20 %, соответственно (в случае НСТ116, культивируемых в присутствии 0,06 мкМ паклитаксела).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 19-73-10150).

Источники и литература

- 1) Karol Bukowski, Mateusz Kciuk, Renata Kontek Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy// International journal of molecular sciences, 2020, 21(9): 3233. doi: 10.3390/ijms21093233.