

БЕЛКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ТАМОКСИФЕНА, ОТЛИЧНЫЕ ОТ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Дудко Е.А., Равчеева А.Б., Конухова А.В., Коломийцев С.Д., Богуш Т.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук, г.Москва

Дудко Е.А.
Равчеева А.Б.
Конухова А.В.
Коломийцев С.Д.
Богуш Т.А.
Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
Российский
онкологический научный
центр имени Н.Н.
Блохина Российской
академии медицинских
наук

Цель: Антиэстрогенный препарат тамоксифен (Там), показывая непревзойденную эффективность в лечении рака молочной железы, обладает также другими важными свойствами, одно из которых – преодоление множественной лекарственной резистентности. Размышляя над причинами этого феномена, мы предположили, что механизм такого эффекта – связывание Там с транспортерами, выбрасывающими из клетки лекарства и ассоциированными с множественной лекарственной резистентностью (MDR), а также с белком частиц “vaults” LRP.

Материалы и методы: С помощью проточной цитофлуориметрии исследовано влияние Там на связывание моноклональных антител (АТ) с Pgp (4E3), MRP1 (MRPm5), а также LRP (LMR5) в клеточных культурах с гиперэкспрессией этих белков: Т-лимфобластом лейкозе линии Jurkat и раке шейки матки линии HeLa. Средняя флуоресценция и количество окрашенных АТ клеток рассчитывали по отношению к изотипическому контролю.

Результаты: 1. При инкубации клеток с АТ интенсивность флуоресценции и количество окрашенных клеток значительно увеличивались. 2. Тамоксифен никак не влиял на окрашивание клеток изотипическими антителами. 3. При инкубации клеток с Там в концентрации 50x10⁻⁶М изменялось взаимодействие АТ с белками. Изменение средней специфической флуоресценции, а также количества окрашенных клеток для разных MDR-маркеров происходило не одинаково. Воздействие тамоксифена приводило к уменьшению параметров окрашивания MRP1 и LRP более чем в 2 раза. Тогда как параметры окрашивания Pgp, наоборот, увеличивались после воздействия Там: специфическая флуоресценция и количество окрашенных клеток были больше приблизительно в 4 раза.

Выводы: Полученные данные являются прямым свидетельством взаимодействия Там с Pgp, MRP1 и LRP в опухолевых клетках. Такой эффект Там должен приводить к уменьшению связывания противоопухолевых препаратов с MDR-белками таким образом ингибируя множественную лекарственную резистентность путем уменьшения транспорта лекарств из клеток. Это может служить подтверждением нашего предположения, что взаимодействие Там с Pgp, MRP1 и LRP является одной из причин преодоления резистентности при воздействии Там в клинике. Это заключение справедливо только для опухолей экспрессирующих MDR-фенотип, что может объяснить невозможность увеличить чувствительность опухолевых клеток у некоторых пациентов.

Поддержано РФФИ и стипендией Президента РФ (№13-04-011004-а и №12-04-00028-а; СП-376.2012.4).