

Роль ABC-транспортеров в развитии множественной лекарственной устойчивости сарком мягких тканей

Научный руководитель – Моисеева Наталья Ивановна

Махмудова Л.Ф.¹, Фетисов Т.И.²

1 - Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, *E-mail: mahmusha@yandex.ru*; 2 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: timkatryam@yandex.ru*

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются группой злокачественных новообразований, характеризующихся высокой гетерогенностью. Ежегодно в России регистрируется около 3,5 тыс. новых случаев данного заболевания. Наряду с хирургическим вмешательством и радиотерапией применяется химиотерапевтическое лечение. При этом противоопухолевые препараты оказываются эффективными лишь у 30-40% пациентов. Это в первую очередь связано с генетическими и эпигенетическими особенностями опухолевых клеток конкретных пациентов, обуславливающими резистентность опухоли к определенным схемам терапии и развитием множественной лекарственной устойчивости (МЛУ).

Целью нашего исследования было сопоставление экспрессии генов/белков, ассоциированных с развитием МЛУ, с хемочувствительностью опухолей, оцененной в тестах *in vitro*, и с клиническими данными о пациентах.

Из 72 образцов СМТ, собранных в хирургическом отделении №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина», методом диссоциации были получены переживающие культуры опухолевых клеток. Чувствительность клеток к доксорубину, ифосфамиду, доцетакселу, гемцитабину и их комбинациям определяли с помощью теста на цитотоксичность с использованием резазурина при культивировании клеток с препаратом в течение 7 дней. В этих же образцах методом ПЦР в реальном времени была проанализирована экспрессия генов *ABCB1* (кодирует Р-гликопротеин), *ABCC1*, *ABCG2* (кодирует белок BCRP) и *MVP*, а также гена *YB-1* - транскрипционного фактора для *ABCB1* и *ABCC1*. Методом проточной цитофлуориметрии была оценена экспрессия Р-гликопротеина и белка BCRP в переживающих опухолях.

По результатам исследования была определена хемочувствительность переживающих культур к доксорубину, ифосфамиду, доцетакселу, гемцитабину и их комбинациям, а также был определен индекс чувствительности для каждого препарата. Было продемонстрировано, что исследование резистентности опухоли к химиопрепаратам *in vitro* позволяет выявить резистентность опухоли к определенным препаратам и провести выбор наиболее эффективной комбинации. Экспрессия генов ABC-транспортеров (*ABCB1*, *ABCC1*, *ABCG2*) сильно коррелировала друг с другом, экспрессией *MVP* слабоотрицательно коррелировала с *ABCB1* и слабоположительно с *YB-1*. Из всех генов МЛУ только экспрессия *MVP* слабоположительно коррелировала с устойчивостью к доцетакселу. Количественный анализ белков Р-гр и BCRP на поверхности клетки выявил отрицательную корреляцию с чувствительностью к доксорубину. Экспрессия генов МЛУ не коррелировала со степенью злокачественности опухолей и лечебным патоморфозом.

Полученные данные позволяют предположить, что экспрессии генов и количество белка ABC-транспортеров, транскрипционного фактора *YB-1* и *MVP*/ *LRP* не является основным механизмом развития резистентности СМТ к химиотерапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-29-09095