

Секция «Фундаментальная медицина»

Резистентность опухолевых клеток к повреждающему действию рекомбинантного белка izTRAIL в плотных конфлюентных культурах

Долгих Н.В.¹, Фадеев Р.С.², Чеканов А.В.³

*1 - Пуцинский государственный естественно-научный институт, Биофизики и Биомедицины, 2 - Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Биофизики, 3 - Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Биофизики, Пуцдино, Россия
E-mail: dolgikhn@mail.ru*

Главной задачей онкологии является создание препаратов, обеспечивающих гибель опухолевых клеток, не повреждающих при этом клетки здоровых тканей и не оказывающих токсического действия на организм в целом. Для создания таких препаратов большой интерес вызывает цитокин TRAIL/Apo2L. TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand) - интегральный белок, экспрессируемый на поверхности некоторых клеток иммунной системы. Цитокин TRAIL вызывает гибель опухолевых клеток, связываясь с рецепторами гибели на их поверхности, и не повреждает нормальные клетки человека. Для понимания перспективы применения рекомбинантных белков TRAIL для онкологии необходимо учитывать, что известен эффект повышения резистентности опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам в плотных культурах, называемый зависимой от межклеточной адгезии резистентностью. Возникновение такой резистентности предположительно связывают с участием межклеточных контактов, либо с тем, что в культурах высокой плотности клетки могут находиться в непролиферативном состоянии. Однако до сих пор вопрос о причинах остается открытым. Мы попытались выяснить, уменьшается ли чувствительность клеток опухолевого происхождения к рекомбинантному белку izTRAIL при повышении плотности клеточных популяций в культуре, и, если это так, насколько значителен такой эффект.

Нами установлено, что в плотных конфлюентных культурах опухолевых клеток линий Нер-2, А549 и А431 резистентность к повреждающему действию белка izTRAIL значительно возрастала, также как и для неспецифических агентов, таких как дихлордиаминоплатина и пероксид водорода. Это указывает на общность механизмов повышения резистентности опухолевых клеток в плотных популяциях как для неспецифических воздействий, химиотерапевтических препаратов, так и для лиганда TRAIL.

Мы обнаружили, что плотностная резистентность клеток карцином к izTRAIL может сохраняться при разрушении клеточных контактов посредством ЭГТА, что показывает независимость этого феномена от кальций-зависимых межклеточных контактов. Нами обнаружено, что исследуемая плотностная резистентность может появляться при сохранении пролиферативной активности клеток Нер-2. Повышение резистентности опухолевых клеток к белку izTRAIL в плотных популяциях необходимо учитывать при разработке способов противоопухолевой терапии на основе использования таких белков.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГК МОН 16.512.11.2261; 02.740.11.0710, и с использованием приборов ЦКП ИТЭБ РАН.