

Активность лигнанов в отношении клеток рака молочной железы с приобретённой резистентностью к фулвестранту

Научный руководитель – Сорокин Данила Владимирович

Чердниченко М.Н.¹, Андреева О.Е.²

1 - Московский педагогический государственный университет, Москва, Россия, *E-mail: margoshafilippova@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра вирусологии, Москва, Россия, *E-mail: tilberta@gmail.com*

Ключевые слова: лигнаны, рак молочной железы, хонокиол, фулвестрант, резистентность

Актуальность: Рак молочной железы в настоящее время является одним из наиболее часто диагностируемых видов рака и 5-й причиной смертей, связанных с онкологическими заболеваниями. Согласно эпидемиологическим данным GLOBOCAN 2020, ежегодно регистрируется 2,3 миллиона новых случаев этого заболевания, в последующие годы ожидается рост заболеваемости [1]. Именно поэтому разработка новых подходов в диагностике и терапии рака молочной железы имеет приоритетный характер [2]. Цель работы: создание и характеристика линии клеток рака молочной железы с приобретенной резистентностью к фулвестранту, поиск путей к преодолению резистентности.

Материалы и методы: Клетки гормонозависимого рака молочной железы линии MCF7 получены из коллекции АТСС. Для оценки биологических эффектов использовали МТТ, иммуноблоттинг и ген-репортерный тест. Фулвестрант и лигнаны приобретены в Cayman Chemical.

Результаты: Клеточная сублиния MCF7/FUL получена с помощью длительной инкубации родительских гормонозависимых клеток MCF7 с фулвестрантом. Выявлена высокая активность киназы АКТ в резистентных клетках, которая не сопровождалась значительными изменениями в экспрессии рецептора эстрогенов альфа ($ER\alpha$) - основной мишени фулвестранта. Согласно данным ген-репортерного теста, транскрипционная активность рецептора эстрогенов альфа также не снижалась в резистентных клетках. Экспрессия рецептора прогестерона, которая регулируется эстрогенами, не изменялась в резистентных клетках. Проведен скрининг активности лигнанов в отношении резистентных и родительских клеток. Лигнаны арктиин, матаиресинол, пиноресинол, мирислигнан, энтеродиол и энтеролактон не показали существенных антипролиферативных эффектов. Хонокиол (3',5-di-2-propen-1-yl-[1,1'-biphenyl]-2,4'-diol) вызывал значительное угнетение роста как родительских, так и резистентных клеток рака молочной железы.

Выводы: В полученных клетках с резистентностью к антиэстрогену фулвестранту обнаружена активность молекулярных путей $ER\alpha$ и киназы АКТ. В результате скрининга лигнанов было выявлено соединение с высоким антипролиферативным потенциалом в отношении как родительских, так и резистентных клеток, им оказался хонокиол, выделенный из *Magnolia grandiflora*. Натуральные соединения, включая хонокиол и его производные, представляют большой интерес в качестве фармакологической базы для создания средств, ингибирующих рост резистентных опухолевых клеток. Работа с лигнанами поддержана средствами проекта РНФ № 22-25-00628.

Благодарности: автор благодарит за помощь в работе сотрудников ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина" Минздрава России Данилу Владимировича Сорокина, Александра Михайловича Щербакова и Екатерину Игоревну Михаевич. Плазмиды для ген-репортерного теста предоставлены F. Gannon.

Источники и литература

- 1) Arnold M., Morgan E., Rungay H., et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2022; 66 15-23. DOI 10.1016/j.breast.2022.08.010
- 2) Lüftner D. New treatment options for hormone receptor positive breast cancer in 2023. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2023; 35 (1): 62-66. DOI 10.1097/gco.0000000000000834