

Снижение активности транскрипционного фактора HSF1 усиливает чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам

Научный руководитель – Гужова Ирина Владимировна

Колударова Лидия Викторовна

Студент (магистр)

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,
Санкт-Петербург, Россия

E-mail: lidiakoludarova@gmail.com

Одним из основных препятствий на пути успешного лечения раковых заболеваний лежит их чрезвычайная устойчивость к неблагоприятным воздействиям. Развитая система защиты опухолевых клеток приводит к необходимости использовать высокие дозы препаратов химиотерапии, оказывающих губительное действие на здоровые клетки организма. Важным компонентом такой системы защиты являются белки семейства теплового шока, в частности HSP70, повышенный уровень которого обнаружен во многих типах раковых клеток. Активация транскрипции генов белков теплового шока осуществляется транскрипционным фактором HSF1, следовательно, мы предположили, что ингибирование функциональной активности HSF1 приведет к ослаблению опухолевых клеток и усилению их чувствительности к химиотерапевтическим препаратам. В ходе данного исследования с использованием люциферазной репортерной системы и ЛДГ-теста было выявлено соединение CL-43, эффективно подавляющее реакцию теплового шока. Подтверждение снижения уровня белков теплового шока в клетках линии НСТ116 было показано с помощью иммуноблоттинга. При высокой эффективности соединение CL-43 не оказывало существенной токсичности. Для установления возможных механизмов действия вещества было проведено иммунофлуоресцентное окрашивание клеток НСТ116 антителами к HSF1, в результате которого мы показали снижение содержания HSF1 в ядре под действием CL-43. В ходе процесса активации, транскрипционный фактор HSF1 претерпевает ряд модификаций, одной из которых является фосфорилирование. Одной из киназ, активирующих работу HSF1 является киназа MEK. С использованием иммуноблоттинга мы продемонстрировали снижение активной формы киназы MEK под действием CL-43. Дальнейшие исследования были проведены на предмет выявления эффективности сочетания ингибитора активности HSF1 с известными противоопухолевыми препаратами, такими как цисплатин, доксорубин и этопозид. Используя прибор xCelligence для отслеживания динамики темпа роста и миграции клеток в режиме реального времени, мы обнаружили, что предварительно обработанные ингибитором CL-43 клетки НСТ116 гибнут от концентраций противоопухолевых препаратов, нетоксичных для необработанных клеток. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование ингибитора функциональной активности транскрипционного фактора белков теплового шока вместе с противоопухолевыми препаратами ведет к увеличению эффективности химиотерапии.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №14-50-00068).

Источники и литература

- 1) Dai C., Sampson S.B. HSF1: Guardian of Proteostasis in Cancer // Trends Cell Biol. 2016. T. 26. № 1. С. 17–28.
- 2) Guzhova I., Margulis B. Hsp70 Chaperone as a Survival Factor in Cell Pathology. , 2006. С. 101–149.

- 3) Whitesell L., Lindquist S. Inhibiting the transcription factor HSF1 as an anticancer strategy // Expert Opin. Ther. Targets. 2009. T. 13. № 4. С. 469–478.