

Эпителиально-мезенхимальный переход клеток колоректального рака, стимулированный высоким содержанием глюкозы, ингибируется при понижении уровня HSP70

Научный руководитель – Никотина Алина Дмитриевна

Алексеев Дмитрий Александрович

Студент (бакалавр)

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: dm_aleksee@mail.ru

Семейство цитопротекторных белков HSP70 играет важную роль в поддержании жизнеспособности нормальных и раковых клеток, что стало причиной активного изучения их функций. Открытым остаётся вопрос о влиянии HSP70 на процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и миграционной активности клеток. Результаты, полученные на линии нормальных нетрансформированных клеток, не согласуются с таковыми, полученными на линии раковых клеток. В первом случае HSP70 блокировал процесс ЭМП на раннем этапе переноса транскрипционных факторов Smad2/3 и Smad4 в ядро^[1]. Во втором случае HSP70 поддерживал миграционную активность, стабилизируя актиновый цитоскелет^{[2],[3]}.

Целью данной работы стало изучение влияния HSP70 на прохождение ЭМП под действием высокой концентрации глюкозы в клетках колоректального рака.

В первую очередь необходимо было разработать модель ЭМП для линии клеток колоректального рака DLD1. Клетки вводили в ЭМП обработкой средой с повышенной концентрацией глюкозы 80mM в течение 7 дней. Такая модель представляется наиболее приближенной к условиям *in vivo*, так как высокое содержание глюкозы часто служит причиной метастазирования колоректального рака при прогрессирующем диабете^[4].

ЭМП подтверждался несколькими способами. В тестах на зарастание царапины клетки, обработанные высокой концентрацией глюкозы, мигрировали лучше контроля. Одновременно в тестах на колониеобразование клетки, вводимые в ЭМП, дают колонии, меньшие по численности и размеру, по сравнению с контролем. Сниженная пролиферация и повышенная миграция так же наблюдалась при анализе клеток, обработанных высокой концентрацией глюкозы, на приборе xCelligence. Вестерн блоттинг показал увеличение экспрессии Snail, одного из основных факторов запуска ЭМП, в клетках, обработанных высокой концентрацией глюкозы.

Для оценки влияния HSP70 на процесс ЭМП в работе использовалась клеточная линия DLD1 с нокдауном белка HSP70 (shHSP70). В тестах зарастания царапины клетки DLD1 shHSP70, вводимые в ЭМП, мигрируют хуже, чем клетки DLD1 в аналогичной ситуации. Размер и количество колоний не отличаются для клеток DLD1 shHSP70 в нормальной среде и с повышенным содержанием глюкозы. Также при обработке высокой концентрацией глюкозы не влияет на пролиферацию и миграцию клеток DLD1 shHSP70 в тестах xCelligence. Всё это косвенно свидетельствует о положительном влиянии HSP70 на процесс ЭМП и миграции клеток колоректального рака. В дальнейшем планируется изучение влияния HSP70 на главные транскрипционные факторы ЭМП Twist, Slug, Snail.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00973.

Источники и литература

- 1 Jun Liu et al. HSP70 inhibits high glucose-induced Smad3 activation and attenuates epithelial-to-mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells, 2014
- 2 Yong Teng et al. HSP90 and HSP70 Proteins Are Essential for Stabilization and Activation of WASF3 Metastasis-promoting Protein // JBC Papers in Press, 2012
- 3 Haiping Mao et al. Hsp72 Inhibits Focal Adhesion Kinase Degradation in ATP-depleted Renal Epithelial Cells // JBC Papers in Press, 2003
- 4 Jiayan Wu et al. High glucose induces epithelial-mesenchymal transition and results in the migration and invasion of colorectal cancer cells, 2018