

Регуляция рецидива опухоли белковым комплексом алармина HSP70-НМGB1

Научный руководитель – Гужова Ирина Владимировна

Алхасан Башар

Сотрудник

Институт цитологии РАН, Saint Petersburg, Россия

E-mail: alhassan.bashar.1994@gmail.com

Регуляция рецидива опухоли белковым комплексом алармина HSP70-НМGB1

Алхасан Б.А., Сверченский Д.В., Лазарев В.Ф., Маргулис Б.А., Гужова И.В.

ФГБУН «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург

E-mail: alhassan.bashar.1994@gmail.com

Ключевые слова: Рецидив рака, Репопуляция, HSP70, НМGB1, Алармины

Введение

Метастазы и рецидив рака остаются основными препятствиями на пути эффективной терапии рака. Рецидив опухоли возникает в подмножестве дормантных резистентных опухолевых клеток после получения пролиферативного сигнала через определенный период времени. Эти сигналы могут включать в себя некоторые внеклеточные факторы, высвобождаемые из отмирающих опухолевых клеток после терапии, так называемые молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), или алармины. Наиболее известными аларминами являются ядерный белок НМGB1 и молекулярный шаперон HSP70, которые можно обнаружить во внеклеточном пространстве отмирающих опухолевых клеток. Целью данной работы является изучение роли этих аларминов в процессе репопуляции опухолевых клеток и рецидива рака.

Материалы и методы

Для изучения роли этих аларминов в рецидиве рака мы разработали модель репопуляции опухолевых клеток и проанализировали содержание белка в кондиционной среде погибающих опухолевых клеток методами иммунопреципитации, вестерн-блоттинга, протеомного анализа, а также с использованием новых систем ИФА для оценки белково-белкового взаимодействия. Оценку пролиферации и репопуляции опухолевых клеток проводили *in vitro* с использованием методов МТТ, xCELLigence, и колониеобразования. Мы также разработали и использовали модель репопуляции *in vivo*.

Результаты

Наши результаты показали, что кондиционная среда отмирающих опухолевых клеток усиливала пролиферацию опухолевых клеток в репопуляционной модели рака легкого и колоректального рака. Мы подтвердили существование HSP70 и НМGB1 в кондиционной среде, и, более того, эти алармины образуют белковый комплекс, который необходим для индукции репопуляции посредством активации путей простагландина E2 и аутофагии. Важно отметить, что использование ингибиторов HSP70 или пептидов, нацеленных на НМGB1, позволило диссоциировать комплекс HSP70-НМGB1 и ингибировать пути простагландина E2 и аутофагии, что приводило к значительному подавлению репопуляции опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*.

Заключение

Комплекс аларминов HSP70-НМGB1 значительно индуцирует репопуляцию опухолевых клеток и может служить прогностическим маркером рецидива рака. Кроме того, соединения, способные диссоциировать этот комплекс, могут стать потенциальными кандидатами, которые можно использовать для снижения риска рецидива рака.

Работа осуществлялась при поддержке гранта РФФИ №19-74-20161.