

Исследование роли сплайсинговых факторов в развитии химиорезистентности злокачественных опухолей

Научный руководитель – Шендер Виктория Олеговна

Баймуханова Жанат Жарасовна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: mrblack8754@gmail.com

Клетки злокачественных опухолей находятся в постоянном динамичном общении друг с другом и со своим микроокружением. Известно, что погибающие под действием химиотерапии (ХТ) раковые клетки способны секретировать во внеклеточное пространство различные сигнальные молекулы и, тем самым, способствовать выживанию соседних опухолевых клеток, многократно повышая их устойчивость к последующей ХТ. Ранее нашей группой было показано, что погибающие опухолевые клетки способны специфически секретировать во внеклеточное пространство белки сплайсосомы [1-3]. Однако дальнейшая судьба секретлируемых сплайсосомных белков неизвестна. Мы предположили, что белки сплайсосомы способны проникать в реципиентные опухолевые клетки, и приводить к формированию химиорезистентности.

На первом этапе работы с помощью ко-трансфекции опухолевых клеток двумя плазмидами, кодирующими белок сплайсосомы (SRSF4), слитый с флуоресцентным белком RFP, и один из белков стрессовых гранул (TIA-1), слитый с флуоресцентным белком EGFP, методами флуоресцентной микроскопии было показано, что под действием цисплатина SRSF4 перемещается из ядра в цитоплазму клеток, секретировается во внеклеточное пространство и далее проникает в реципиентные опухолевые клетки в составе внеклеточных везикул.

Далее, с применением лентивирусных конструкций была получена клеточная линия SKOV3 со стабильной сверхэкспрессией белка SRSF4. С помощью МТТ-теста было показано, что повышенная представленность этого белка в опухолевых клетках способствует их устойчивости к действию цисплатина.

Таким образом, была показана возможность транспорта белка сплайсосомы SRSF4 от погибающих под действием химиотерапии опухолевых клеток к микроокружению опухоли в составе внеклеточных везикул. Полученные данные подтверждают предположение о важной роли белков сплайсосомы в формировании химиорезистентности

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-75-10123.

Источники и литература

- 1 Shender, V.O. et al. Proteome-metabolome profiling of ovarian cancer ascites reveals novel components involved in intercellular communication // Mol Cell Proteomics. 2014, 13(12). p. 3558-3571.
- 2 Pavlyukov, M.S. et al. Apoptotic Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Malignancy of Glioblastoma Via Intercellular Transfer of Splicing Factors // Cancer Cell. 2018, 34(1). p. 119-135.
- 3 Anufrieva, K.S. et al. Therapy-induced stress response is associated with downregulation of pre-mRNA splicing in cancer cells // Genome Medicine. 2018, 10(1). 49.