

## НОВЫЙ ИНГИБИТОР АКТИВНОСТИ HSF1 (СОЕДИНЕНИЕ CL-43) СПОСОБЕН ПОДАВЛЯТЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМНЫЙ ПЕРЕХОД КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ЛИНИИ DLD1

© 2019 г. А. Д. Никотина<sup>1</sup>, В. Г. Карцев<sup>2</sup>, Б. А. Маргулис<sup>1</sup>, И. В. Гужова<sup>1</sup>. \*

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

<sup>2</sup>Компания InterBioScreen Ltd., Черногловка, Московская обл., 142432 Россия

\*E-mail: irina.guzh@gmail.com

Поступила в редакцию 25.02.2019 г.

После доработки 19.03.2019 г.

Принята к публикации 25.03.2019 г.

Колоректальный рак является высоко метастазирующим, и у четверти пациентов с опухолями этого типа при постановке диагноза уже выявляются метастазы в печени. Поэтому поиск препаратов, способных уменьшить метастатическую активность клеток, является актуальной задачей. Нахождение опухоли в условиях постоянного стресса приводит к повышенной активности транскрипционного фактора HSF1, который способен запускать синтез белков теплового шока и тем самым приводить к увеличению устойчивости раковых клеток и к стрессу, и к противоопухолевой терапии. В недавних исследованиях было показано, что HSF1 играет большую роль в реализации процесса эпителиально-мезенхимного перехода (ЭМП), являющегося основой формирования метастазов. В настоящей работе мы показываем, что новый ингибитор активности HSF1 вещество CL-43 способно подавлять ЭМП, индуцированный фактором TGFβ1. CL-43 значительно снижал миграционный и пролиферативный потенциал клеток DLD1, обработанных TGFβ1. Анализ уровня виментина показал, что обработка клеток CL-43 приводит к снижению этого маркера ЭМП, а также к возвращению экспрессии и локализации E-кадгерина в клетках к исходным показателям. Наши результаты свидетельствуют о терапевтическом потенциале CL-43 в лечении колоректальных опухолей.

**Ключевые слова:** HSF1, эпителиально-мезенхимальный переход, DLD1

**DOI:** 10.1134/S0041377119060105

Колоректальный рак является третьим по частоте встречаемости типом опухоли в мире, от которого погибает более половины пациентов (Riihimäki et al., 2012). Основной проблемой в лечении данной патологии является развитие метастазов, которые отмечаются у приблизительно 25% больных при постановке диагноза, и эта цифра остается стабильной на протяжении последних двух десятилетий (van der Geest et al., 2015).

Недавний прогресс в исследованиях метастазирования рака значительно расширил наше понимание механизмов этого явления как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Хорошо известно, что в процессе метастазирования клетка проходит программу эпителиально-мезенхимного перехода (ЭМП), вследствие чего клетки теряют пролиферативную активность и приобретают способность к миграции и инвазии (Liao, Yang, 2017). Запуск программы ЭМП происходит благодаря нескольким сигнальным каскадам, важнейшим из которых является TGFβ-зависимый путь, при котором рецепторы TGFβ типа I и II формируют комплекс, что является причиной диме-

ризации белков Smad2/3 и Smad4, причем сформированный димер переходит в ядро и запускает синтез транскрипционных факторов Snail1/2, Twist и Zeb1/2. Активация этих факторов приводит к блокированию синтеза эпителиальных маркеров (E-кадгерина, цитокератина и др.) и запуску экспрессии мезенхимных маркеров (виментина, N-кадгерина и Матриксных металлопротеинкиназ) (Wendt et al., 2012).

HSF1 является ключевым транскрипционным фактором в клеточном ответе на стресс и запускает синтез молекулярных шаперонов, таких как Hsp70, Hsp90, Hsp40 и др. Существует много данных о повышенной активности HSF1 в опухолевых клетках, что часто связывают с неблагоприятным прогнозом для пациентов, включая пациентов с колоректальным раком (Jacobs, Marnett, 2009). В последнее время в литературе все чаще встречаются данные об участии HSF1 в ЭМП, в частности о связи белка с промотором транскрипционного фактора Snail2, ведущей к повышению экспрессии последнего и в результате к остановке синтеза эпителиальных и запуску синтеза мезенхимных маркеров (Carpenter et al.,