

Meng Wang

Dr. med.

Under stress conditions HSP70 promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis through the interaction with eIF4G in hepatocellular carcinoma

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktormutter: Prof. (apl.) Dr. med. Katrin Hoffmann

Derzeit ist das hepatozelluläre Karzinom weltweit eine der Hauptursachen für Krebstodesfälle. Die Chirurgie ist nach wie vor der effektivste Weg, um das Überleben der Patienten zu verlängern, aber nur die Minderheit der Patienten ist für diesen Ansatz geeignet. Bei >80% der Patienten ist die systemische Therapie die Therapie der Wahl. Für die Behandlung von fortgeschrittenem HCC ist jedoch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 2-5 Monaten das maximal zu erwartende Ergebnis und dieses bleibt hinter dem zurück, was bei vielen anderen soliden Tumorarten erreicht wurde. Die Arzneimittelresistenz ist das Haupthindernis für eine personalisierte, wirksame HCC-Therapie, und es werden dringend neue strategische Therapieziele benötigt.

HSP70, eine Art von molekularen Chaperonproteinen, wird aktiviert, sobald Tumorzellen verschiedenen Stressoren ausgesetzt sind, und spielt eine Schlüsselrolle beim Zellschutz, indem es die zellulären Schäden minimiert. eIF4G ist eine der konstituierenden Untereinheiten von eIF4F, einem Proteinkomplex, der für die Proteinübersetzung in eukaryontischen Zellen erforderlich ist und die richtige Protein-Ribosomen-Komplexbildung gewährleistet. Während der Proteinübersetzung fungiert eIF4G als Gerüst, um andere Faktoren, die an der Übersetzungsinisierung beteiligt sind, zu binden und ihnen zu helfen, ihre jeweilige Rolle zu spielen. Es wurde berichtet, dass eIF4G in verschiedenen Tumoren stark exprimiert wird, was die Translation von Tumorzellproteinen, die Tumorangio-genese und die bösartige Transformation von Zellen fördert. Sowohl HSP70 als auch eIF4G spielen eine wichtige Rolle bei der

Entstehung und Entwicklung von Tumoren, aber die beteiligten Mechanismen bleiben unklar. Diese Studie zielte darauf ab, die Interaktion zwischen HSP70 und eIF4G sowie den Effekt von HSP70 auf die Stabilität von eIF4G und seine Funktion bei der Proteinübersetzung zu überprüfen.

In HCC-Tumorproben von Patienten wurde eine starke positive Korrelation zwischen HSP70 und eIF4G nachgewiesen. Die Ergebnisse von Co-IP zeigten, dass die Kombination von HSP70 und eIF4G unter normalen Bedingungen nahezu nicht nachweisbar war, während die Interaktion von HSP70 und eIF4G unter Hypoxie und Hitzeschock schnell verbessert wurde. Western-Blot-Experimente zeigten, dass die Proteinexpression von eIF4G in sh-HSP70-Zellen reduziert war und die Proteinexpression von HSP70 in sh-eIF4G-Zellen verringert wurde. Zusammengenommen zeigten diese experimentellen Ergebnisse, dass es eine spezielle und starke Interaktion zwischen HSP70 und eIF4G in HCC-Zellen gab. MTT- und Koloniebildungsexperimente zeigten, dass HSP70 die Hemmung der Zellproliferation durch Hypoxie und Hitzeschock abschwächen konnte. Die FACS-Analyse und der Western-Blot-Assay zeigten, dass HSP70 die durch Hypoxie und Hitzeschock aktivierte Zellapoptose unterdrücken konnte. Diese experimentellen Ergebnisse bestätigten, dass HSP70 die Hemmung der Proliferation und die Förderung der Apoptose von Tumorzellen durch Hypoxie und Hitzeschock verringern könnte. Die Ergebnisse der Proteinsyntheseexperimente und der PLA-Experimente zeigten, dass HSP70 die Bindung von eIF4E und eIF4G unter Hypoxie und Hitzeschock schützte, den Proteinsyntheseprozess aufrechterhielt, dadurch die zelluläre Resistenz gegen Gefahren durch Stressoren erhöhte und das Zellüberleben förderte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese experimentellen Ergebnisse zeigen, dass HSP70 die Proliferation von Tumorzellen beschleunigt und die Apoptose von Tumorzellen gehemmt hat, indem es die Expression und Funktion von eIF4G bei der Proteinübersetzung schützt und stabilisiert. Dies bietet ein potenzielles neues Ziel für die Behandlung von hochresistenten HCCs.