

15 Мая 2015 г.

Научный отчёт о визите Александра Михайловича Ишова в рамках проекта «Краткосрочные визиты иностранных учёных в Российские научные центры»
Время визита: с 26.04.2015 по 05.05.2015.

27.04.2015 Доклад «ДЕПОНИРОВАНИЕ ГИСТОНА H3.3 В ЦЕНТРОМЕРНЫЙ ХРОМАТИН: КТО, КАК И ЗАЧЕМ?». Место проведения: Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4.

28.04.2015 Обсуждение текущих проектов студентов, аспирантов и научных сотрудников. Лаборатория Экспрессии Генов, Институт Цитологии РАН, Ст. Петербург.

29.04.2015 доклад «ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИИ». Место проведения: Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4.

30.04.2015 Обсуждение методики редактирования генома “CRISPR-Cas9” с студентами, аспирантами и научными сотрудниками, Институт Цитологии РАН, Ст. Петербург. Ст. Петербург.

04-05.05.2015 Научная дискуссия и обсуждение текущих проектов студентов, аспирантов и научных сотрудников а также обсуждение совместных проектов. Институт Цитологии РАН, Ст. Петербург. Ст. Петербург.

Краткое содержание докладов и научная значимость исследований:

«ДЕПОНИРОВАНИЕ ГИСТОНА H3.3 В ЦЕНТРОМЕРНЫЙ ХРОМАТИН: КТО, КАК И ЗАЧЕМ?» В эукариотических клетках, хроматин регулирует важнейшие ядерные процессы, как транскрипция, репликация и устранение повреждений ДНК, стабилизация, процессинг и экспорт РНК. Основная единица хроматина, нуклеосома, может менять свойства за счёт пост-трансляционных модификаций гистонов, а также благодаря включению гистонных вариантов; оба события определяют эпигенетический профиль хроматина и его свойства. Гипотеза «H3 баркодинга» основана на разнице между гистонными вариантами H3.1 и H3.3 и постулирует, что включение этих гистонных вариантов в хроматин диктует формирование специализированных территорий генома. Депонирование гистона H3.3 осуществляется белками-шаперонами HIRA и Daхх/ATRХ, которые депонируют этот вариант гистона в транскрипционно-активные участки генома, а также в центромеры и теломеры. Мутации гистона H3.3 и Daхх/ATRХ были недавно обнаружены в раке поджелудочной железы и в опухолях головного мозга у детей, что позволяет предположить участие H3.3 в инициации и прогрессе опухолей. Таким образом, изучение механизмов депонирования гистонных вариантов и в частности гистона H3.3 должно помочь в понимании функций хроматина в нормальных условиях и в процессе онкогенной трансформации клеток.

«ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИИ». Таксаны (доцетаксел и паклитаксел, РТХ) являются одними из самых мощных препаратов для лечения рака молочной железы. Однако, более чем 50% больных резистентны к этой терапии. Поэтому очень важно понять механизмы резистентности к таксанам, чтобы 1) определить прогностические маркеры ответа на химиотерапию и 2) разработать новое направленное и комбинированное лечение.

Недавно мы открыли, что РТХ-резистентность вызвана дефицитом белка Daхх и его недавно идентифицированным митотическим партнером USP7 (Ubiquitin Specific processing Protease-7). Мы обнаружили, что клетки с экспериментально пониженным уровнем Daхх или USP7, проходят митоз медленнее, образуют мультиполярное веретено деления, и имеют нестабильные кариотипы. Мы показали, что все эти аномалии возникают из-за нарушения стабильности двух белков контрольных

точек митоза: киназы Aurora-A (AurkA) и SAC (Spindle Assembly Checkpoint) белка Bub3 (Budding uninhibited by benzimidazoles 3 homolog). Мы обнаружили, что эти функции не зависят от ранее выявленного субстрата Daхх/USP7, опухолевого супрессора p53. Таким образом, Daхх и USP7, регулируют прохождение митоза, являются незаменимыми для поддержания стабильности генома и, что немаловажно, регулируют ответ на РТХ в экспериментальных клеточных и мышинных моделях и у больных раком молочной железы.

Для того, чтобы добиться прогресса в лечении рака, мы должны разработать клинически применимые маркеры и экспериментально обоснованные стратегии для рационального выбора терапевтического вмешательства при индивидуальном подходе к каждому пациенту. Наши исследования выявили новые функции Daхх и USP7, которые необходимы для регуляции белков контрольных точек митоза, геномной стабильности и ответа на РТХ. Характеристика этих функций впервые свяжет фундаментальные биологические механизмы: геномную нестабильность и прохождение митоза с клинической резистентностью к химиотерапии РТХ. Эта работа поможет выявить новые направленные и комбинированные терапевтические схемы лечения и поможет в выборе индивидуальной терапии для больных раком молочной железы.

Ишов А.М.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, connected strokes that form a cursive name.