

УДК 575.113.5:575.117.2

EBF1 ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК РАКА ШЕЙКИ МАТКИ К ЦИСПЛАТИНУ ПОСРЕДСТВОМ АКТИВАЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ FBN1¹

© 2023 г. N. N. Shen^a, J. H. Lin^b, P. P. Liu^b, *

^aDepartment of Pharmacy, Ganzhou Women and Children's Health Care Hospital, Ganzhou, Jiangxi, 341000 P.R. China

^bDepartment of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi, 341000 P.R. China

*e-mail: liupeipei198603@163.com

Поступила в редакцию 18.02.2022 г.

После доработки 07.06.2022 г.

Принята к публикации 05.07.2022 г.

Цисплатин широко используется в химиотерапии рака шейки матки, четвертого по частоте злокачественного заболевания у женщин в мире. Однако у некоторых пациентов развивается резистентность к препарату, что ведет к неэффективности химиотерапии, рецидиву опухоли и плохому прогнозу. Поэтому разработка стратегий идентификации регуляторных механизмов, лежащих в основе развития рака шейки матки, и способов повышения чувствительности опухолевых клеток к цисплатину поможет повысить выживаемость пациентов. Нами изучены механизмы EBF1-зависимой регуляции FBN1, которая повышает чувствительность клеток рака шейки матки к химиотерапии. В тканях рака шейки матки, резистентных или чувствительных к химиотерапии, а также в линиях клеток, резистентных или чувствительных к цисплатину (SiHa и SiHa-DDP), определена экспрессия EBF1 и FBN1. Клетки SiHa-DDP трансдуцировали лентивирусами, кодирующими EBF1 или FBN1, для оценки влияния этих двух белков на жизнеспособность клеток, экспрессию *MDR1* и *MRP1*, и агрессивность клеток. Более того, предсказано и показано взаимодействие между EBF1 и FBN1. Наконец, для дальнейшей верификации механизма EBF1/FBN1-зависимой регуляции чувствительности клеток рака шейки матки к цисплатину клетки SiHa-DDP, трансдуцированные лентивирусами, несущими ген *EBF1* и экспрессирующими шпилечную РНК, специфичную к FBN1, трансплантировали мышам и получили модель рака шейки матки. Показано снижение экспрессии EBF1 и FBN1 в тканях и клетках рака шейки матки, в частности в устойчивых к химиотерапии. Трансдукция клеток SiHa-DDP лентивирусами, кодирующими EBF1 или FBN1, ведет к снижению жизнеспособности, IC₅₀, пролиферативной активности, способности к образованию колоний, агрессивности и повышению уровня апоптоза клеток. Показано, что EBF1 активирует транскрипцию FBN1, связываясь с промоторной областью гена *FBN1*. Кроме того, установлено, что сайленсинг FBN1 отменяет стимулирующее действие сверхэкспрессии EBF1 на чувствительность клеток рака шейки матки к химиотерапии *in vivo*. Таким образом, EBF1 стимулирует чувствительность клеток рака шейки матки к химиотерапии путем активации транскрипции *FBN1*.

Ключевые слова: рак шейки матки, фактор 1 ранних В-клеток, фибриллин-1, факторы транскрипции, цисплатин, химиотерапия

DOI: 10.31857/S0026898423030102, EDN: CHKZXJ

EBF1 Promotes the Sensitivity of Cervical Cancer Cells to Cisplatin via Activating FBN1 Transcription

N. N. Shen¹, J. H. Lin², and P. P. Liu², *

¹Department of Pharmacy, Ganzhou Women and Children's Health Care Hospital, Ganzhou, Jiangxi, 341000 P.R. China

²Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi, 341000 P.R. China

*e-mail: liupeipei198603@163.com

Cisplatin (DDP) is widely used in the chemotherapy of cervical cancer (CC), the fourth most common female malignancy worldwide. However, some patients progress to chemotherapy resistance, which leads to chemo-

¹ Статья представлена авторами на английском языке.

therapy failure, tumor recurrence, and poor prognosis. Therefore, strategies to identify the regulatory mechanisms underlying CC development and increase tumor sensitivity to DDP will help improve patient survival. This research was designed to ascertain the mechanism of EBF1-dependent regulation of FBN1 which promotes chemosensitivity of CC cells. The expression of EBF1 and FBN1 was measured in CC tissues resistant or sensitive to chemotherapy and in DDP-sensitive or -resistant cells (SiHa and SiHa-DDP cells). SiHa-DDP cells were transduced with lentiviruses encoding EBF1 or FBN1 to evaluate the influence of these two proteins on cell viability, expression of MDR1 and MRP1, and cell aggressiveness. Moreover, the interaction between EBF1 and FBN1 was predicted and demonstrated. Finally, to further verify the EBF1/FBN1-dependent mechanism of DDP sensitivity regulation in CC cells a xenograft mouse model of CC was established using SiHa-DDP cells transduced with lentiviruses carrying EBF1 gene and shRNA directed to FBN1. EBF1 and FBN1 showed decreased expression in CC tissues and cells, particularly in those resistant to chemotherapy. Transduction of SiHa-DDP cells with lentiviruses encoding EBF1 or FBN1 lead to decreased viability, IC_{50} , proliferation capacity, colony formation ability, aggressiveness, and increased cell apoptosis. We have shown that EBF1 activates FBN1 transcription by binding to FBN1 promoter region. Additionally, it was revealed that FBN1 silencing reversed the promoting effect of EBF1 overexpression on chemosensitivity of CC cells *in vivo*. EBF1 facilitated chemosensitivity in CC cells by activating FBN1 transcription.

Keywords: cervical cancer, early B cell factor 1, fibrillin-1, transcription factor, chemosensitivity, cisplatin