

Роль аутофагии и белка BNIP3 в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода

Научный руководитель – Денисенко Татьяна Викторовна

Горбунова Анна Сергеевна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: ankapulimetchitsa@yandex.ru

Рак лёгкого является основной причиной онкологической смертности в мире и известен как сильно метастазирующий тип рака. В связи с недостатками и ограничениями традиционных методов лечения онкологических заболеваний, существует необходимость в разработке более безопасных и эффективных стратегий, включающих в себя препараты для таргетной терапии. Главной задачей является поиск потенциальных мишеней для разработки подобных препаратов. BNIP3 - белок семейства Bcl-2, который участвует в регуляции аутофагии и других видов клеточной гибели. Было показано, что BNIP3 принимает участие в регуляции процессов метастазирования и инвазии некоторых типов рака. Вышеперечисленные характеристики BNIP3 дают основание рассматривать данный белок в качестве потенциального кандидата для таргетной терапии опухолевых заболеваний.

Целью нашего исследования стало изучение роли BNIP3 в регуляции различных типов программируемой гибели клеток аденокарциномы легких (АКЛ), и в процессах миграции клеток данного типа рака.

Нами был проведен тест на заживление экспериментальной раны с использованием линий АКЛ А549 дикого типа (А549 wt) и нокаутной по белку BNIP3 (ссBNIP3). В клетках линии А549 ссBNIP3 заживление искусственно нанесенной царапины происходило значительно медленнее, чем в клетках дикого типа. Особенно сильно этот эффект проявлялся при добавлении бафиломицина - ингибитора аутофагии. Ранее было показано, что аутофагия способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) в клетках АКЛ, поэтому ее подавление снижает миграционный потенциал клеток. Однако, её связь с нокаутом BNIP3 демонстрируется впервые. Обработка бафиломицином приводила к подавлению экспрессии транскрипционного фактора ЭМП Snail, и одновременно, к увеличению экспрессии Occludin - белка плотных контактов, в клеточных линиях А549 wt и ссBNIP3 типа. Уровень белка Occludin был выше в линии нокаутной по BNIP3, что может свидетельствовать о наличии возможного механизма снижения клеточной миграции в данной линии.

Согласно данным литературы, большинство мутаций, связанных с раком легкого, выражается в усилении активации Akt-каскада, который способствует пролиферации и выживанию клетки. В нокаутной линии наблюдается снижение фосфорилированной формы белка Akt, что согласуется с данными по анализу скорости застывания раны. Нокаут BNIP3 в клетках А549 привёл к повышению базального уровня аутофагии и, как следствие, накоплению второй формы LC3-II. Известно, что миграция клеток АКЛ определенным образом регулируется аутофагией.

Регулируя аутофагию и активность Akt-каскада, возможно, что BNIP3 также усиливает потенциал клеток АКЛ к миграции; в его отсутствии клетки с нокаутом мигрируют значительно хуже, чем клетки дикого типа. Вышеперечисленные данные подтверждают, что BNIP3 является потенциальной мишенью для терапии рака легкого.