

ДВОЙСТВЕННОСТЬ АУТОФАГИИ В РЕГУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

Кузнецова Валерия Владимировна

студент, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Игушева Надежда Александровна

студент, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Гуляева Инна Леонидовна

научный руководитель, д-р мед. наук, доцент, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Введение

Макроаутофагия (далее именуемая аутофагией) является гомеостатическим и эволюционно-консервативным процессом, который разрушает клеточные органеллы и белки и поддерживает клеточный биосинтез во время дефицита питательных веществ или метаболического стресса [2, с. 64]. Аутофагия начинается с образования двойных мембранных везикул, известных как аутофагосомы, которые поглощают цитоплазматические компоненты. Затем аутофагосомы сливаются с лизосомами, где содержимое подвергается деградации. Роль аутофагии заключается в удалении из клеток поврежденных белков и органелл. Нарушение механизмов аутофагии связано с восприимчивостью клеток к метаболическому стрессу, геномному повреждению; аутофагальный дефект индуцирует онкогенез у мышей, что указывает на роль аутофагии в опухолевой супрессии [7, с. 20].

Отсутствие основного гена аутофагии, *Beclin 1*, было выявлено в 40-75% опухолей грудной клетки, предстательной железы и яичников, что позволяет предположить роль аутофагии в предотвращении развития онкологического процесса в данных органах [6, с. 23].

Хотя аутофагия является механизмом подавления опухолевой прогрессии, она также обеспечивает стрессовую устойчивость, которая позволяет опухолевым клеткам выживать в неблагоприятных условиях. Стресс в опухолевых клетках усугубляется высокой метаболической потребностью, связанной с быстрой клеточной пролиферацией. Аутофагия индуцирована в онкоклетках зон опухоли с высоким уровнем гипоксии [5, с. 80]. Стресс-индуцированная аутофагия в опухолевых клетках может привести к метаболической гибернации («спячке» онкоклеток), с возможным возобновлением роста и развития опухоли [9, с. 16]. В доклинических моделях было показано торможение аутофагии генетическими или фармакологическими средствами, что приводит к индуцированию апоптоза в опухолевых клетках [3, с. 58]. Кроме того, данные ингибиторы аутофагии в комбинации с противоопухолевой химиотерапией подавляют опухолевую прогрессию в большей степени, чем монотерапия химиопрепаратами как *in vitro*, так и *in vivo* [1, с. 122]. Эти данные указывают на то, что аутофагия представляет собой новую терапевтическую мишень на пути лечения онкозаболеваний.

Роль аутофагии в опухолевой супрессии

Аутофагия — это гомеостатический механизм, нарушение которого может вызывать и

ускорять онкогенез. Аутофагия функционирует как механизм подавления опухоли путем удаления поврежденных органелл или белков, а также ограничивает рост клеток и геномную нестабильность. В основе данной супрессии лежит избыточная экспрессия Beclin 1, необходимого для индукции аутофагии. Имеется определенная связь между дефектной аутофагией и онкогенезом, которая включает в себя накопление белковых агрегатов, повреждение митохондрий и денатурацию белков, что ведет к образованию активных форм кислорода (ROS). Это приводит к повреждению ДНК, далее – к геномной нестабильности. Ликвидация белковых агрегатов в клетках с дефективным механизмом аутофагии предотвращает синтез ROS и, тем самым, повреждение ДНК [3, с. 58].

Аутофагия также может защищать от онкогенеза путем ограничения некроза и хронического воспаления, которые связаны с высвобождением провоспалительных цитокинов [8, с. 6]. Вышесказанное определяет аутофагию как один из механизмов подавления опухолевой прогрессии.

Роль аутофагии в опухолевой выживаемости

Имеются данные, что преобладающая роль аутофагии в онкоклетках отводится формированию стрессовой толерантности, которая увеличивает опухолевую выживаемость. Супрессия основного гена аутофагии потенцирует клеточную смерть [4, с. 72]. Усиление клеточной пролиферации приводит к возрастанию метаболических потребностей опухолевых клеток. Показано, что метаболический стресс снижает выживаемость опухолевых клеток, неспособных к аутофагии, по сравнению с клетками, обладающими аутофагальной активностью [7, с. 20]. Метаболический и цитотоксические типы стресса, включая дефицит питательных веществ и гипоксию, могут индуцировать процессы аутофагии для увеличения внутриклеточного АТФ, поддержания биосинтеза и выживания опухолевой клетки.

В онкоклетках, выживших после химио- и радиотерапии, механизмы аутофагии могут индуцировать состояние гибернации в остаточных опухолевых клетках, при последующей активации которых возможна опухолевая прогрессия. Ингибирование аутофагии в онкоклетках, как было сказано ранее, повышает эффективность противоопухолевых препаратов, что подтверждает роль данного процесса в цитопротекции.

Имеются данные, что линии опухолевых клеток человека с мутациями в H-Ras или K-ras имеют высокий базальный уровень аутофагии даже в присутствии обильного количества питательных веществ. Было показано, что при снижении экспрессии Beclin 1 в данных клетках отмечалось ингибирование роста клеток, тем самым, блокирование аутофагии в опухолевых клетках может быть эффективным методом лечения [6, с. 23].

Заключение

Аутофагия играет двойственную роль – в качестве механизма опухолевой супрессии и как адаптивная реакция онкоклеток на стресс, помогая опухоли выжить в условиях повышенных метаболических потребностей, гипоксического микроокружения и терапевтического воздействия. Поддержание выживаемости клеток путем аутофагии способствует росту опухолей. Обилие доклинических доказательств свидетельствует о том, что стрессовая аутофагия в опухолевых клетках является преимущественно цитопротективной и что ингибирование аутофагии может усиливать действие противоопухолевой терапии. Эти данные подтверждают значимость аутофагии в качестве терапевтической цели в программе лечения онкологических заболеваний.

Список литературы:

1. Carew JS, Nawrocki ST, Kahue CN, Zhang H, Yang C, Chung L, et al. Targeting autophagy augments the anticancer activity of the histone deacetylase inhibitor SAHA to overcome Bcr-Abl-mediated drug resistance. Blood 2007; 110:313.
2. Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, et al. Autophagy promotes

tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10:51.

3. Katayama M, Kawaguchi T, Berger MS, Pieper RO. DNA damaging agent-induced autophagy produces a cytoprotective adenosine triphosphate surge in malignant glioma cells. *Cell Death Differ* 2007; 14:548.

4. Matsushita M, Suzuki NN, Obara K, Fujioka Y, Ohsumi Y, Inagaki F. Structure of Atg5-Atg16, a complex essential for autophagy. *J Biol Chem* 2007; 282:6763.

5. Mazure NM, Pouyssegur J. Hypoxia-induced autophagy: cell death or cell survival? *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22:177.

6. Pattingre S, Espert L, Biard-Piechaczyk M, Codogno P. Regulation of macroautophagy by mTOR and Beclin 1 complexes. *Biochimie* 2008; 90:313.

7. Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, Hibshoosh H, Troxel A, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin-1 autophagy gene. *J Clin Invest* 2003; 112:1809.

8. Semenza GL. HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev* 2010; 20:51.

9. White E, DiPaola RS. The double-edged sword of autophagy modulation in cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5308.