

Влияние метилтрансферазы SET7/9 на сенсibilизацию EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) к терапии гефитинибом

Научный руководитель – Дакс Александра Александровна

Гненная Юлия Андреевна

Аспирант

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: gnenная1996@mail.ru

По клиническим оценкам рак легкого является вторым по распространенности онкозаболеванием, в то время как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 84% всех случаев рака легких [4]. С выяснением молекулярных механизмов патогенеза НМРЛ большие надежды возлагаются на ингибиторы тирозинкиназного рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такие как гефитиниб. EGFR относится к семейству трансмембранных рецепторов, способные к димеризации с подобными или гетеродимеризации с другими близкородственными рецепторами. Аутофосфорилирование и трансфосфорилирование рецепторов через их тирозинкиназные домены приводит к привлечению нижестоящих эффекторов и активации ряда aberrантных сигнальных путей, в том числе, MEK/ERK и PI3K/Akt/mTOR [2]. Мутации в гене EGFR способствуют конститутивной гиперактивации данных каскадов, и, как следствие, выживанию и прогрессии опухолевых клеток. Гефитиниб, в свою очередь, связывается с АТФ-связывающим доменом внутриклеточной части EGFR и блокирует нисходящие сигнальные пути. Однако раковые клетки могут развивать устойчивость к терапии гефитинибом. По литературным данным известно, что ингибирование фосфорилирования киназы ERK, ключевого игрока в передаче сигнала от EGFR, может способствовать подавлению аутофагии и возвращению сенсibilизации к гефитинибу, однако доподлинно неизвестно, какие именно белки вовлечены в данные процессы [3].

Сет-домен-содержащий белок 7 (SETD7, SET7/9) является лизин-метилтрансферазой, участвующей в метилировании как гистонов, так и негистоновых белков, включая факторы транскрипции и трансмембранные белки. Известно, что, в зависимости от молекулярного контекста и клеточной линии, SETD7 способен как направлять клетки на апоптоз, так и способствовать избежанию апоптоза, что говорит о двойственной роли SETD7 в регуляции клеточных процессов [1]. В ходе данного исследования мы проанализировали влияние статуса SET7/9 в клетках рака легкого H1299 на чувствительность к гефитинибу. В результате мы показали, что подавление Set7/9 повышает восприимчивость клеток рака легкого к ингибитору EGFR как при монотерапии, так и в сочетании с генотоксическим препаратом доксорубицином. Мы также продемонстрировали, что уровень фосфорилированной формы киназы ERK снижен в клетках H1299, обработанных гефитинибом, по сравнению с контрольными клетками, что, по крайней мере, частично может объяснять их повышенную чувствительность к данному препарату.

Работа поддержана грантом РФФИ №19-75-10059.

Источники и литература

- 1) Gu Y. et al. Opposite Effects of SET7/9 on Apoptosis of Human Acute Myeloid Leukemia Cells and Lung Cancer Cells // Journal of Cancer vol. 8,11. 2017. P. 2069-2078.
- 2) Miyamoto Y. et al. Recent Advances in Targeting the EGFR Signaling Pathway for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer // International Journal of Molecular Sciences vol. 18,4. 2017. P. 752.

- 3) Qi, M. et al. ERK inhibition represses gefitinib resistance in non-small cell lung cancer cells // Oncotarget vol. 9,15. 2018. P. 12020-12034.
- 4) Cancer.net: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics>