

**АКТИН-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ СИСТЕМНОГО КРОВотоКА:
СВЯЗЬ С ПРОРЕССИЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

И.В. Кондакова¹, Г.В. Какурина¹, И.А. Бахронов¹, О.В. Черемисина¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}

¹НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

²ГБОУ ВПО СибГМУ, Томск, Россия

kondakova@oncology.tomsk.ru

Опухолевая прогрессия, включающая инвазию и метастазирование, является главной причиной смертности от злокачественных новообразований. Один из основных механизмов опухолевой прогрессии – приобретение опухолевыми клетками подвижности. Клеточная подвижность необходима для инвазии опухолевых клеток в нормальные ткани и для диссеминации опухолевых клеток через лимфатическую или кровеносную систему. В настоящее время известно, что процесс клеточной подвижности регулируется актин-связывающими белками, осуществляющими ассоци-

ацию/диссоциацию актиновых филаментов между собой и с клеточной мембраной (Александрова А.Ю. 2014., Бочкарева Н.В., 2011).

К актинсвязывающим белкам относится мало изученный белок CAP1 - аденилилциклаза ассоциированный протеин 1, увеличение содержания которого в сыворотке крови нами было предварительно показано протеомными методами у больных раком гортани [Какурина Г.В., 2015]. CAP1 способен взаимодействовать с актином, в частности с гамма-актином, который характерен для мышечных клеток. CAP1 имеет N-концевой домен, требующийся для нормального функционирования аденилилциклазы, и C-концевой домен, связанный с актином, который регулирует реконструкцию актина в ответ на клеточные сигналы и требуется для нормальной клеточной морфологии, клеточного деления, роста и передвижения у эукариот [Какурина Г.В. 2018]. Известно, что CAP1 экспрессируется эпителиальными клетками дыхательных путей, причем низкая экспрессия этого белка связана с миграцией альвеолоцитов и высокой экспрессией MMP-9 при ХОБЛ [Xie S.S., 2014]. Функциональными партнерами для CAP1 являются актин-связывающие белки кофилин 1 и профилин 1 [Polachini G. M., 2012]. Так, протеомными методами показаны существенные различия между малоинвазивным и агрессивным типом плоскоклеточного рака полости рта в отношении белков, ассоциированных с организацией цитоскелета в том числе CAP1 и кофилином-1 [Polachini G. M., 2012]. Чрезмерная экспрессия кофилина 1 была обнаружена в различных типах злокачественных опухолей [Lee MH, 2019; Qin Y, 2019]. Было показано, что в некоторых солидных опухолях человека, таких как рак молочной железы, поджелудочной железы и рак печени экспрессия профилина 1 снижена, так как избыточная экспрессия этого белка может ингибировать пролиферацию и миграцию этих раковых клеток. Предполагается, что профилин 1 может выступать в качестве белка - супрессора опухолей. В противоположность этому, есть данные о сверхэкспрессии профилина 1 при почечно-клеточной карциноме и карциноме гортани [Ding Z, 2014; Adami GR, 2017]. Эзрин способствует метастазированию опухоли, однако молекулярные механизмы этого до сих пор до конца не изучены. Так, например, на клетках назофарингиальной карциномы *NGX6b* *in vitro* показано, что эзрин играет важную роль в процессах инвазии и метастазирования [Wang L, 2014].

В литературе представлены весьма скудные данные о возможности присутствия АСБ в сыворотке крови. Предполагается, что актиновый цитоскелет играет важную роль в выживании циркулирующих в кровеносных сосудах опухолевых клеток, поскольку он позволяет создавать продуктивные связи с клетками крови [Machesky L.M., 2008].

В представленной работе изучали уровень актин-связывающих белков: фасцина 1, CAP1, профилина 1, эзрина и кофилина в сыворотке крови в зависимости от метастазирования и инвазивного роста злокачественных опухолей гортани. Содержание актин-связывающих белков в тканях и сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. В исследование вошла сыворотка крови 42 больных, в группу контроля вошли практически здоровые волонтеры без клинически выявленных опухолевых процессов и хронических заболеваний в стадии обострения.

Сравнительный анализ содержания циркулирующих АСБ в системном кровотоке показал, что уровень CAP1 значимо был выше в группе больных раком гортани, чем в группе здоровых доноров (Табл. 1).

Таблица 1. – Содержание актин-связывающих белков в сыворотке крови больных раком гортани

Ng/ml	Контроль	рак	P	P
	N=15	N=41	U-test	Median Test
CFL1	0.84(0.77;0.93)	0.80(0.63;1.14)	0.41	0.053
FSCN1	5.46(3.65;6.9)	1,8(0.43;8.1)	0.07	0.08
CAP1	0.025(0.02;0.028)	0.11(0.08;1.15)	0.001	0.000
EZR	2.3(1.9;2.5)	2.1(1.69;2.56)	0.89	0.1
PFN1	0.26(0.22;0.29)	0.28(0.23;0.38)	0.06	0.08

Примечания: P – достоверность различий в группах. CFL1 – кофилин1, FSCN1 – фасцин1, CAP1 - аденилилциклаза ассоциированный протеин 1, EZR – эзрин, PFN1- профилин1.

Изучение уровня актин-связывающих белков в зависимости от стадии заболевания показало повышение уровня фасцина в 10 раз в группе больных раком гортани с лимфогенными метастазами по сравнению с неметастазирующими опухолями. Развитие лимфогенных метастазов приводило к повышению содержания CAP1 на 40% в ткани первичной опухоли по отношению к группе боль-

ных без метастазов (Табл. 2). Корреляционный анализ результатов также показал, что с наличием лимфогенных метастазов положительно коррелировал уровень фасцина ($r=0,4$, $p=0,04$) и уровень САР1 ($r=0,3$, $p=0,05$).

Полученные данные отражают положение о том, что формирование метастатического потенциала трансформированной клетки тесно связано с ремоделированием цитоскелета [Какурина Г.В., 2012]. Кроме того, нами показано, что такие циркулирующие актин-связывающие белки системного кровотока, как фасцин и САР1 связаны с метастазированием рака гортани.

Таблица 2. – Содержание актин-связывающих белков в сыворотке крови в зависимости от наличия лимфогенных метастазов

ng/ml	T2-4N ₀ M ₀ , N=27	T2-4N ₁ -2M ₀ , N=19	P, U-test
CFL1	0,83(0,60;1,03)	0,9(0,65;1,28)	0,42
FSCN1	0,64(0,34;7,43)	6,73(6,14;8,3)	0,02
CAP1	0,09(0,07;0,14)	0,14(0,07;0,20)	0,05
EZR	2,12(1,54;2,60)	2,2(1,89;2,50)	0,83
PFN1	0,34(0,28;0,41)	0,26(0,23;0,33)	0,06

Примечание: P – достоверность различий между группами

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о вовлечении САР1 в канцерогенез злокачественных опухолей и позволяют сделать фундаментальные выводы о важном вкладе актин-связывающих белков в инвазию и метастазирование опухолей. В этой связи, актуальны исследования новых сывороточных молекулярных маркеров для прогнозирования метастазирования рака, что позволит улучшить результаты лечения онкологических больных.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-015-00151 А).

Список использованных источников

1. Александрова А.Ю. 2014. Пластичность миграции опухолевых клеток: приобретение новых свойств или возврат к «хорошо забытым» старым? *Биохимия*. 79, № 9, 1169-1187.
2. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. Роль актин-связывающих белков в клеточном движении и при опухолевом росте. *Молекулярная медицина*. 2011. № 6. С. 14-18.
3. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Шишкин Д.А., Чойнзонов Е.Л. Аденилатциклаза-ассоциированный протеин 1 в развитии плоскоклеточных карцином головы и шеи. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 160. № 11. С. 648-651.
4. Какурина Г.В., Колегова Е.С., Кондакова И.В. Аденилатциклаза-ассоциированный протеин 1: структура, регуляция и участие в клеточных процессах. *Биохимия*. 2018. Т. 83. № 1. С. 127-136.
5. Xie SS, Hu F, Tan M, Duan YX, Song XL, Wang CH. *Relationship between expression of matrix metalloproteinase-9 and adenylyl cyclase-associated protein 1 in chronic obstructive pulmonary disease*. *J Int Med Res*. 2014. 42(6), P. 1272-84.
6. Polachini GM, Sobral LM, Mercante AM, Paes-Leme AF, Xavier FC, Henrique T, Guimarães DM, Vidotto A, Fukuyama EE, Góis-Filho JF, Cury PM, Curioni OA, Michaluart P Jr, Silva AM, Wünsch-Filho V, Nunes FD, Leopoldino AM, Tajara EH. Proteomic approaches identify members of cofilin pathway involved in oral tumorigenesis. *PLoS One*. 2012;7(12):e50517.
7. Lee MH, Kundu JK, Chae JI, Shim JH. *Targeting ROCK/LIMK/cofilin signaling pathway in cancer*. *Arch Pharm Res*. 2019. 6, 481-49.
8. Qin Y, Li W, Long Y, Zhan Z. *Relationship between p-cofilin and cisplatin resistance in patients with ovarian cancer and the role of p-cofilin in prognosis*. *Cancer Biomark*. 2019; 24(4), 469-475.
9. Ding Z, Joy M, Bhargava R, Gunsaulus M, Lakshman N, Miron-Mendoza M, Petroll M, Condeelis J, Wells A, Roy P. Profilin-1 downregulation has contrasting effects on early vs late steps of breast cancer metastasis. *Oncogene*. 2014; 33(16), 2065-74.
10. Adami GR, O'Callaghan TN, Kolokythas A, Cabay RJ, Zhou Y, Schwartz JL. A loss of profilin-1 in late-stage oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2017. 7, 489-495.

11. Wang L, Li X, Xiang B, Zhou M, Li X, Xiong W, Niu M, Wei P, Wang Z, Wang H, Chen P, Shen S, Peng S, Li G. NGX6a is degraded through a proteasome-dependent pathway without ubiquitination mediated by ezrin, a cytoskeleton-membrane linker. *J Biol Chem*. 2014. 289(52). 35731-42.

12. Machesky LM. Lamellipodia and filopodia in metastasis and invasion. *FEBS Lett*. 2008.582(14):2102-11.

13. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи. // *Вопросы онкологии*. 2012. Т. 58. № 1. С. 26-32.