

УДК 577

**РОЛЬ БЕЛКА NEDD9 В РЕГУЛЯЦИИ АУТОФАГИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО****А.Я. Денека, Ю.А. Топчу, З.И. Абрамова***Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

В настоящее время смертность от рака легкого занимает лидирующее место среди всех онкологических заболеваний и зачастую ассоциируется с рефрактерными к лечению дистальными метастазами [1]. Nedd9 является поддерживающим белком в множестве внутриклеточных белковых каскадов, таких как PI3K-AKT-mTOR, Ras-ERK, играющих ключевые роли в росте и прогрессировании множества опухолей [2]. Высокие уровни белка Nedd9 ассоциируются с метастазами и прогрессированием НМРЛ, а также рядом других онкологических заболеваний [2]. Наиболее частыми причинами возникновения НМРЛ являются активирующая мутация Kras (около 30%) и потеря аллеля p53 (около 60% случаев). Опухоли в легких мышей, трансгенных по Kras/p53 по своим свойствам схожи с аденокарциномой человека [3]. На основе этой модели нами была получена новая порода трансгенных мышей Kras/p53, у которых ген Nedd9 полностью «выключен» во всем организме животного. После индукции роста опухолей в легких мышей нами обнаружено, что у животных с «выключенным» Nedd9 опухоли достигали большего размера, а также росли быстрее по сравнению с контролем. В ходе анализа опухолевых лизатов с применением протеиновых тест-систем обратной фазы (RPPA) на предмет изменения уровней более 200 белков-маркеров мы обнаружили, что в результате полного «выключения» Nedd9 повысились уровни белков-маркеров аутофагии (BECN1, ATG3/5). Аутофагия является важным процессом, способствующим диссеминированию и метастазированию опухолевых клеток [4]. Таким образом, на основании собственных результатов и данных литературы нами было сделано предположение, что отсутствие активности белка Nedd9 на ранних этапах развития опухоли, включая момент опухолевой трансформации клетки, приводит к компенсаторному перестроению внутриклеточных белковых сигнальных путей и в конечном итоге к более злокачественному прогрессированию заболевания, в частности за счет активации аутофагии. Этот механизм регуляции аутофагии белком Nedd9 не описан в литературе и требует дальнейшего изучения. *Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-44-160008 и за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной программы поддержки конкурентоспособности КФУ.*

**Ключевые слова:** рак легкого, поддерживающие белки-регуляторы, маркеры злокачественности, метастазирование, аутофагия.

**Литература**

1. Howlader N.A. SEER Cancer Statistics Review 1975-2010. / N Howlader, AM Noone, M Krapcho, et al. // MD: National Cancer Institute. – 2013.
2. Tikhmyanova N, Little JL, Golemis EA. CAS proteins in normal and pathological cell growth control. Cellular and molecular life sciences : CMLS. 2010;67(7):1025-48.
3. Jackson EL, Olive KP, Tuveson DA, Bronson R, Crowley D, Brown M, et al. The differential effects of mutant p53 alleles on advanced murine lung cancer. Cancer research. 2005;65(22):10280-8.
4. Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. Mol Cell. 2010;40(2):280-93.