

Rola mTOR-S6K w procesie autofagii indukowanym w komórkach nowotworowych przez sulforafan

Aleksandra Hać

Sulforafan (SFN) jest związkem występującym w jadalnych roślinach z rodziny kapustowatych, który wzbudził zainteresowanie ze względu na swe chemoprewencyjne i antynowotworowe właściwości. SFN hamuje proliferację komórek rakowych, indukuje apoptozę i uwrażliwia komórki nowotworowe na terapię. Badania przeprowadzone na linii komórek raka prostaty, PC3, wykazały, że SFN indukuje w nich również proces autofagii.

Autofagia jest procesem służącym do lizosomalnej degradacji długożyjących białek lub organelli poprzez zamknięcie ich w autofagosomie, którego zawartość, po fuzji z lizosomem, ulega degradacji. Defekty autofagii odnotowano w wielu stanach chorobowych. Negatywnym regulatorem autofagii jest białko mTOR, które integruje sygnały o dostępności czynników wzrostu i substancji odżywczych w komórce. Rola jego bezpośredniego substratu, kinazy S6K1, w tym procesie jest niejasna i kontrowersyjna.

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki wykazały, że indukcji autofagii przez SFN w komórkach raka prostaty PC3 towarzyszy zahamowanie syntezy białek, które zachodzi niezależnie od wzrostu poziomu reaktywnych form tlenu mitochondrialnego pochodzenia. Towarzyszy temu zahamowanie aktywności kompleksu mTORC1, głównego regulatora translacji i autofagii w komórce, oraz defosforylacja jego substratów, Ulk1 (regulator autofagii) i S6K1 (regulator translacji i autofagii). Zahamowanie syntezy białek chroni komórkę przed kryzysem energetycznym, gdyż pomimo dysfunkcji mitochondriów i zahamowania glikolizy przez SFN nie obserwuje się spadku ATP. Jednak długotrwałe zahamowanie translacji prowadzi do obniżenia poziomu krótkożyjącego białka, Surwiwiny, co przyczynia się do indukcji apoptozy w komórkach, jednak nie jest przyczyną indukcji autofagii przez SFN. Zahamowanie glikolizy oraz spadek poziomu Surwiwiny w wyniku zahamowania translacji są nowymi, nie opisanymi wcześniej mechanizmami antynowotworowego działania SFN.

Kinaza S6K1 odgrywa istotną rolę w przebiegu indukowanej przez SFN autofagii. Nadprodukcja konstytutywnie aktywnego wariantu S6K1 hamuje indukcję autofagii, podczas gdy obniżenie poziomu S6K1 w komórce powoduje zaburzenie degradacji autofagosomów. Efekt ten nie jest ograniczony do jednej linii komórkowej, gdyż w mysich embrionalnych fibroblastach pozbawionych kinaz S6K1/2 również obserwuje się zaburzenie końcowych etapów autofagii. Reintrodukcja kinazy S6K1 dzikiego typu lub jej wariantu pozbawionego

aktywności katalitycznej przywraca prawidłowy przebieg autofagii, co może wynikać z wpływu kinazy S6K1 na stopień acetylacji mikrotubuli.

Podsumowując, zaprezentowane w niniejszej pracy wyniki poszerzają dotychczasową wiedzę na temat antynowotworowego działania sulforafanu. Dostarczają także ważnych informacji dotyczących regulacji autofagii indukowanej przez SFN oraz roli białek mTOR i S6K1 w tym procesie. Uzyskana wiedza ma istotne znaczenie dla potencjalnego zastosowania sulforafanu w terapii antynowotworowej. Może także przyczynić się do lepszego zrozumienia patomechanizmu chorób związanych z zaburzeniem sygnalizacji mTOR-S6K1 oraz autofagii, a w konsekwencji zaowocować opracowaniem nowych metod terapii tych schorzeń.