

ВПЛИВ МЕХАНОЧУТЛИВИХ КАНАЛІВ КАЛЬЦІЮ НА ОНКОГЕНЕЗ

Салацький Є.А., Горобець С.В.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, salatskiy.yevhen@iit.kpi.ua



Abstract

Mechanosensitivity of calcium channels affects oncogenesis, which includes both effects on tumor cells, and cells of environment, such as endothelial cells. Low-frequency magnetic field can be applied together with biogenic or artificially administrated magnetic nanoparticles for gating the mechanosensitive calcium ion channels in cancer cells as a novel approach for cancer therapy.

Keywords: cancer, TRP, Piezo1, calcium, mechanosensitivity.

Вступ. Для лікування раку використовують таргетні терапії, щоб мінімізувати вплив цитотоксичного терапевтичного агенту на весь організм. Відомо, що пухлинні клітини мають змінений вміст кальцію у клітинах відносно норми для організму. Механочутливі канали кальцію виглядають підходящими кандидатами для медіації впливу ззовні на пухлинні клітини з застосуванням зовнішніх низькочастотних магнітних полів [1, 2] та біогенних/штучних магнітних наночастинок [3]. Можливість неінвазивно керувати іонними каналами кальцію в пухлинних клітинах в магнітному полі дозволить створити альтернативний метод лікування раку, що може доповнювати інші вже наявні методи.

Матеріали та методи. Проведено літературний огляд наявної інформації щодо впливу напруження зсуву рідини на надходження кальцію до клітини, відношення дизрегуляції кальцію у клітинах до онкогенезу, та зв'язок напруження зсуву рідини з онкогенезом.

Результати та обговорення. Концентрація кальцію є медіатором сигналів для клітин. Встановлено [4], що пухлинні клітини мають змінену концентрацію кальцію, та здатні використовувати кальцій для утворення пухлинних мікросередовищ (як то стимулювання ангиогенезу навколо агломерації пухлинних клітин) [5]. Підвищена концентрація кальцію у клітині здатна призводити до впливу на MAPK метаболічний шлях, що призводить до контролю фаз G1/S клітинного циклу, що фактично призводить до проліферації клітини, навіть якщо клітина не є нормальною, чим можна пояснити позитивну кореляцію дизрегуляції кальцію у клітині з онкогенезом [5].

Злоякісні пухлини характеризовані здатністю до розповсюдження в організмі за рахунок відділення окремої пухлинної клітини, чи групи пухлинних клітин, від основної пухлини [6]. Циркуляційні пухлинні клітини перебувають у середовищах з тисками, що не притаманні для звичайних ракових середовищ [6], що впливає на активність механочутливих каналів, деякі з яких здатні до проведення кальцію. Встановлено [7], що зміни концентрацій кальцію мігруючих пухлинних клітин позитивно корелюють зі здатністю до міграцій, як то стимулювання рухів за рахунок циклічних змін у динамічній структурі цитоскелету відповідних клітин [8].

Встановлено [8], що пухлинні клітини, окрім дизрегуляції кальцію, можуть мати й порушення експресії механочутливих іонних каналів. Також встановлено

[9], що зміни в експресії механочутливих каналів більш за все корелюють з онкогенезом, коли відповідні канали здатні до проведення кальцію. Таким чином, наявна позитивна кореляція між змінами у концентраціях кальцію всередині пухлинних клітин, та зі змінами в експресії механочутливих каналів, що підтверджує висновки дослідження.

Встановлено [7], що надлишкова експресія механочутливих каналів з сімейства TRP корелює з пухлинними клітинами, та їх здатністю до метастазування. При цьому TRP канали беруть участь в регулюванні внутрішньоклітинного кальцію [10], та впливають на кальцій-залежні метаболічні шляхи, як то MAPK, чи на кальцій-залежні білки, як то кальмодулін (CaMKII) [11], тож отримуємо, що сімейство каналів TRP є додатковим доказом впливу механочутливості на онкогенез.

Встановлено [12], що надходження кальцію до клітин можливо стимулювати, використовуючи напруження зсуву мембрани клітини, на прикладі P2X4 пуринорецептора (механочутливість виникає за наявності АТФ у оточуючому середовищі). Таким чином, наявне експериментальне підтвердження того, що збільшення механочутливості клітини можна використати для зміни концентрації кальцію у клітині. Встановили, що за рахунок більшої експресії Piezo1 у пухлинній лінії з пухлинного середовища SW480, ніж пухлинної лінії лімфатичних вузлів SW620, був більший прояв апоптозу при збільшенні напруження зсуву [13], тобто збільшення надходження кальцію до пухлинних клітин можливо використовувати для знищення відповідних клітин. Було встановлено [14], що збільшена експресія Piezo каналів наявна у таких типах раку, як то рак шлунку, рак грудей, рак простати, гліома, та остеосаркома.

Вплив на надходження кальцію до клітин можливо використати для лікування раку. Наприклад, еріанін через вплив на кальмодулін здатен до індукування фероптозу за рахунок активації LVDCC каналів, що відповідають за надходження залізу та кальцію [15]. Пухлини утворюють середовище з підвищеним гідростатичним тиском, що впливає на надходження кальцію в ендотеліальні клітини, що призводить до ангіогенезу [16], який є необхідним для онкогенезу. Утворений гідростатичний тиск може сягати від 0,1 до 1,0 дим/см² [6]. Ендотеліальні клітини мають канали сімейства TRP (TRPV4, та інші), та Piezo1, а також наявні пуринорецептори P2X4 [17]. На основі аналізу літературних даних продемонстровано кореляцію між дизрегуляцією механочутливих каналів кальцію та онкогенезом.

Висновки. Механочутливі канали грають роль в онкогенезі за рахунок збільшення загальної концентрації кальцію клітини, що змінює роботу кальцій-залежних метаболічних шляхів, та впливає на здатність пухлинних клітин до метастазування. Впливаючи на механочутливі канали зовнішніми магнітними полями та магнітними наночастинками, можна регулювати надходження кальцію до клітин, що потенційно можливо використати для лікування раку.

Список використаної літератури:

1. Modulation of calcium signaling and metabolic pathways in endothelial cells with magnetic fields / O. Gorobets, S. Gorobets, T. Polyakova, V. Zablotskii. *Nanoscale advances*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1039/d3na01065a>.
- 2 Interaction of magnetic fields with biogenic magnetic nanoparticles on cell membranes: physiological consequences for organisms in health and disease / O. Gorobets, S. Gorobets, I. Sharai, T. Polyakova, V. Zablotskii. *Bioelectrochemistry*. 2023. P. 108390. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2023.108390>.
3. Gorobets O., Gorobets S., Koralewski M. Physiological origin of biogenic magnetic nanoparticles in health and disease: from bacteria to humans. *International journal of nanomedicine*. 2017. Volume 12. P. 4371–4395. URL: <https://doi.org/10.2147/ijn.s130565>.
4. Stewart T. A., Yapa K. T. D. S., Monteith G. R. Altered calcium signaling in cancer cells. *Biochimica et biophysica acta (BBA) - biomembranes*. 2015. Vol. 1848, no. 10. P. 2502–2511. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.08.016>.
5. A temporal examination of calcium signaling in cancer- from tumorigenesis, to immune evasion, and metastasis / M. Xu et al. *Cell & bioscience*. 2018. Vol. 8, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0223-5>.
6. Travelling under pressure - hypoxia and shear stress in the metastatic journey / E. S. Ildiz et al. *Clinical & experimental metastasis*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s10585-023-10224-8>.
7. A tr(i)p to cell migration: new roles of TRP channels in mechanotransduction and cancer / J. Canales et al. *Frontiers in physiology*. 2019. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00757>.
8. Canales Coutiño B., Mayor R. Mechanosensitive ion channels in cell migration. *Cells & Development*. 2021. Vol. 166. P. 203683. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2021.203683>.
9. Mechanosensitive ion channels push cancer progression / Z. Pethő et al. *Cell Calcium*. 2019. Vol. 80. P. 79–90. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2019.03.007>.
10. Nilius B., Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biology*. 2011. Vol. 12, no. 3. P. 218. URL: <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-3-218>.
11. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases / M. Zhang et al. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023. Vol. 8, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01464-x>.
12. Fluid shear stress activates Ca²⁺ influx into human endothelial cells via P2X4 purinoceptors / K. Yamamoto et al. *Circulation research*. 2000. Vol. 87, no. 5. P. 385–391. URL: <https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.385> (date of access: 25.04.2024).
13. Piezo1 mechano-activation is augmented by resveratrol and differs between colorectal cancer cells of primary and metastatic origin / J. D. Greenlee et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, no. 17. P. 5430. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27175430>.
14. De Felice D., Alaimo A. Mechanosensitive piezo channels in cancer: focus on altered calcium signaling in cancer cells and in tumor progression. *Cancers*. 2020. Vol. 12, no. 7. P. 1780. URL: <https://doi.org/10.3390/cancers12071780>.
15. Erianin, a novel dibenzyl compound in Dendrobium extract, inhibits lung cancer cell growth and migration via calcium/calmodulin-dependent ferroptosis / P. Chen et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020. Vol. 5, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0149-3>.
16. Plank M. J., Wall D. J. N., David T. Atherosclerosis and calcium signalling in endothelial cells. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006. Vol. 91, no. 3. P. 287–313. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2005.07.005>.
17. Gerhold K. A., Schwartz M. A. Ion channels in endothelial responses to fluid shear stress. *Physiology*. 2016. Vol. 31, no. 5. P. 359–369. URL: <https://doi.org/10.1152/physiol.00007.2016> (date of access: 25.04.2024).