

Целенаправленное изменение экспрессии интегринов увеличивает холодovou чувствительность андроген-независимого рака простаты

Targeted Modulation of Integrin Expression Increases Freeze Sensitivity of Androgen-Insensitive Prostate Cancer

J. M. BAUST^{1,2,3}, D. P. KLOSSNER^{1,2,3}, R. G. VAN BUSKIRK^{1,2,3}, A. A. GAGE^{3,4}, V. MOURAVIEV⁵, T. J. POLASCIK⁵, J. G. BAUST^{1,2}

¹Institute of Biomedical Technology, State University of New York, Binghamton, New York, USA

²Department of Biological Sciences, Binghamton University, Binghamton, New York, USA

³CPSI Biotech, Inc., Owego, New York, USA

⁴Department of Surgery, SUNY Buffalo, Buffalo, New York, USA

⁵Division of Urology, Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

Криоабляция – эффективный метод первичной терапии при лечении рака предстательной железы. Однако предположение, что замораживание является неизбежным летальным стрессом, подвергается сомнению, исходя из клинического опыта и экспериментальных данных о зависимости гибели клеток от времени и температуры. Возрастная трансформация андрогензависимой (АЗ) в андроген-независимую (АН) форму является основной проблемой в терапии рака предстательной железы. АН-клетки отличаются морфологически и обладают устойчивостью ко многим видам терапии. Эту устойчивость связывают с гиперэкспрессией $\alpha\beta4$ -интегринов в результате потери андрогенного рецептора (АР). В этой связи мы исследовали влияние повышенной экспрессии интегринов в результате исчезновения АР на установленную повышенную холодovou толерантность АН – рака простаты. Кроме того, исследовано целенаправленное изменение экспрессии интегрин в сочетании с криоабляцией на гибель клеток рака простаты.

Изучение экспрессии интегрин $\alpha\beta4$ показало, что клетки АН-линии сверхэкспрессировали этот белок, при этом наблюдались морфологические изменения и увеличивались показатели адгезии. В частности, при замораживании до -15°C АН-клетки продемонстрировали повышенную устойчивость к холодovou повреждению по сравнению с АЗ-клетками (55 и 18% соответственно). Молекулярные исследования показали значительное снижение уровня каспаз 8, 9 и 3 в АН-клетках после замораживания. Ингибирование $\alpha\beta4$ -интегринов в АН-образцах приводило к увеличению активности каспаз и росту гибели клеток.

Установлено, что экспрессия интегринов существенным образом влияет на устойчивость клеток к криоабляции. Полученные данные показывают, что угнетение функционирования $\alpha\beta4$ -интегринов приводит к значительному увеличению холодovou чувствительности клеток рака простаты АН-формы. Результаты показали, что понимание роли андроген-рецептор – зависимой экспрессии интегринов в клеточном ответе на замораживание может быть основой разработки новых дополнительных подходов в лечении рака предстательной железы.

Cryoablation has emerged as a primary therapy to treat prostate cancer. While effective, the assumption that freezing serves as a ubiquitous lethal stress is challenged by clinical experience and experimental evidence demonstrating time-temperature related cell death dependence. The age-related transformation from an androgen-sensitive (AS) to an androgen-insensitive (AI) phenotype is a major challenge in the management of prostate cancer. AI cells exhibit morphological changes and treatment resistance to many therapies. This resistance has been linked with $\alpha\beta4$ integrin overexpression as a result of androgen receptor (AR) loss. As such, we investigated the influence of increased integrin expression as a result of AR loss, on the reported increased freeze tolerance of AI prostate cancer. Further, we evaluated the targeted modulation of integrin expression in combination with cryoablation on prostate cancer cell death.

Investigation into $\alpha\beta4$ integrin expression revealed that AI cell lines overexpressed this protein, thereby altering morphology and increasing adhesion characteristics. For instance, following freezing to -15°C , AI cells were found to exhibit increased resistance to freezing injury compared to AS cells (55% vs. 18%, respectively). Molecular investigations revealed a significant decrease in caspase 8, 9, and 3 levels in AI cells following freezing. Inhibition of $\alpha\beta4$ integrin in AI samples resulted in increased caspase activity and enhanced cell death.

These studies demonstrate that integrin expression significantly influences cell tolerance to cryoablation. The data demonstrate that the inhibition of $\alpha\beta4$ integrin function results in a significant increase in freeze sensitivity of AI prostate cancer cell. The results show that understanding the role of androgen-receptor related integrin expression in cell response to freezing may lead to novel options for neoadjuvant approaches to treat prostate cancer.