

АКТИВНІСТЬ ПРОТЕЇНКІНАЗИ В ТА ПОЗАКЛІТИННОЇ СИГНАЛ-РЕГУЛЬОВАНОЇ КІНАЗИ-1/2 В ПУХЛИНАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, НОРМАЛІЗОВАНА ЩОДО ЕКСПРЕСІЇ ПРОТЕЇНКІНАЗ В ТКАНИНІ*

Гуда Б. Б., Пушкаръов В. М., Коваленко А. Є., Пушкаръов В. В.,
Тарашенко Ю. М., Ковзун О. І., Тронько М. Д.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна
pushkarev.vm@gmail.com

Проліферативні процеси у клітинах контролюються РІЗК/Akt (РКВ) та кіназами, що активуються мітогенами (МАРК). Мітогенний каскад Ret/Ras/Raf/MEK/ERK пов'язує сигнали факторів росту на рецепторах клітинної поверхні з транскрипційними факторами AP-1, NF-κB, Ets, що призводить до індукції наступних компонентів каскаду, c-Fos, цикліну D1 і c-Myc, які регулюють експресію генів, що контролюють такі важливі клітинні процеси, як апоптоз, ангиогенез, ріст і проліферацію клітин [1, 2]. Цей сигнальний шлях часто активований в деяких пухлинах в результаті хромосомних транслокацій *RET-PTC*, мутацій *BRAF (BRAV600E)*, *RAS*, генів деяких рецепторів цитокінів або надмірної експресії нормальних і мутованих рецепторів, таких як EGFR

[3–5]. В основі патогенезу раку ЩЗ також лежить неконтрольована активність різних сигнальних шляхів і, в першу чергу, — МАРК-каскаду [6, 7]. Пригнічення цього каскаду специфічними інгібіторами посилює чутливість ракових клітин (в тому числі і анапластичного раку ЩЗ) до хіміотерапії [5, 8, 9].

Протеїнкіназа В (РКВ, Akt) належить до підродини AGC. У ссавців були ідентифіковані три ізоформи РКВ (РКВа, РКВб і РКВγ або Akt-1, -2, -3, відповідно) [10]. Akt є внутрішньоклітинною кіназою, механізм активації якої пов'язаний з мобілізацією на клітинну мембрану у відповідь на активацію РІЗК. Мембранна асоціація Akt є тригером фосфорилування треоніну 308 (Thr308) в домені кінази, опосередкованим PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase-1),

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» «Вивчення ролі ядерних транскрипційних чинників у опосередкованні зовнішніх регуляторних механізмів в клітинах пухлин ендокринних органів», (державний реєстраційний № 0114U002155).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 8.06.2017.

а її біологічна активність посилюються при фосфорилуванні у регуляторній області серину 473 (Ser473) протеїнкіназою mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2) або ДНК-залежною протеїнкіназою (DNA-ПК). Akt вважається основним вузлом у трансдукції сигналів РІЗК, які контролюють важливі клітинні процеси. Генетичні дослідження з гіперекспресією конститутивно активованих ізоформ Akt, показали первинну фізіологічну роль кінази в регуляції клітинної проліферації і виживання [11]. РІЗК/Akt бере участь у регуляції білкового синтезу і постачанні клітин енергією. Крім того, цей сигнальний каскад пригнічує апоптоз, сприяє виживанню пухлинних клітин і є активованим у багатьох типах раку [12]. Більше того, мутації та ампліфі-

кація окремих компонентів РІЗК/Akt-каскаду є причиною злоякісної трансформації клітин різного походження, в тому числі і ЩЗ [7, 13], а пригнічення каскаду специфічними інгібіторами посилює терапевтичний ефект протипухлинних засобів [14].

Раніше нами було продемонстровано значне збільшення вмісту ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) у пухлинах ЩЗ, особливо в агресивних пухлинах з метастазами, що свідчить про суттєве посилення проліферативних процесів [15]. Метою роботи було визначення активації ERK1/2 та Akt, як основних ефекторних кіназ каскадів MAPK та РІЗК, пов'язаних з проліферативними процесами, в нормальних тканинах та доброякісних і злоякісних пухлинах ЩЗ людини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилися на післяопераційному матеріалі хворих, одержаному в хірургічному відділенні Інституту. Всі пацієнти перед оперативним втручанням підписали інформовану згоду на використання біоматеріалів для подальших досліджень. За умовно-нормальну тканину приймали незмінену тканину залози, яка за морфологічними критеріями не відрізнялася від нормальної. Одразу ж після видалення тканину ЩЗ поміщали на лід і швидко заморожували при -80°C . Гомогенізували тканину в гомогенізаторі TissueLyser II фірми Retsch (Німеччина) у спеціальному буфері з набору для іммуно-ферментного аналізу ab176660, що містить суміш інгібіторів протеаз та фосфатаз, для збереження інтактності та активності білків. Гомогенат зберігали до подальшого використання при -80°C .

Для визначення кількості та активації ERK1/2 використовували набори ab176660

для іммуно-ферментного аналізу фірми Abcam (Велика Британія). Дані набори дають можливість визначати як кількість ERK1/2 (загальна ERK1/2), так і кількість її фосфорформи, фосфорильованої по залишкам Thr202/Tyr204.

Для визначення кількості Akt1 та фосфо-Akt1/2/3 (фосфо-T308) в гомогенатах ЩЗ використовували набори для іммуно-ферментного аналізу ab176658 фірми Abcam. Дослідження проводили в триплетах. Концентрацію білка в лізаті визначали за допомогою наборів на основі бісінхонінової кислоти (BCA protein assay kit) фірми Novagen (США). Планшети з ERK1/2 та Akt1 читували на рідері фірми Bio-tek Instruments (США).

Одержані дані опрацьовані статистично з використанням *t*-критерію Стьюдента і представлені у вигляді $M \pm m$ або $M \pm \text{Std}$. Вірогідними вважали відміни при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як було показано нами раніше, рівень експресії PCNA — показника проліферативного потенціалу клітини, в пухлинній тканині фолікулярної аденоми та папілярної карциноми був вищим, ніж у нормальної тканині [15]. Слід також зазначити, що співвідношення вмісту PCNA в пухлин-

ній та умовно-нормальній тканинах в пухлинах з метастазами було значно вище ніж в інкапсульюваних пухлинах. Тому було важливо дослідити активність Ret/Ras/Raf/MEK/ERK, який вважається основним сигнальним каскадом, що контролює поділ клітин [1, 2], і встановити, як вміст PCNA

корелює з активністю головної ефекторної протеїнкінази цього сигнального шляху — ERK1/2.

При визначенні активності протеїнкіназ необхідно враховувати загальну кількість кінази в тканині, оскільки зміни активності можуть відображати не тільки власне активацію, але й більш глибокі зміни експресії, вмісту ферменту. Тому був вибраний набір для імуноферментного аналізу, який дозволяє визначати в кожному зразку тканини одночасно і загальну кількість протеїнкінази та її активацію. З рис. видно, що у всіх типах пухлин ЩЗ, крім неінкапсульованих пухлин папілярної карциноми (NPTC) активність ERK1/2, нормалізована щодо її вмісту, у пухлинній тканині була значно нижчою, ніж у нормальній. Особливо велика різниця між нормою та пухлиною спостерігалась у інкапсульованих пухлинах папілярної карциноми (IPTC) та при фолікулярній карциномі (FTC). Звертає на себе увагу той факт, що активність ERK в цих тканинах була близька до нуля. Рівень активності протеїнкінази у пухлинних тканинах фолікулярної аденоми і NPTC був дещо вищим, а в останньому випадку не відрізнявся від її активності у нормальній тканині (рис.).

Таким чином, підвищена експресія PCNA [15] не корелює з активацією ERK1/2 у до-

сліджених пухлинах ЩЗ. Виникає, також, протиріччя між проліферативною функцією ERK і низьким рівнем її активації у пухлинах. Вірогідне пояснення цих розбіжностей було одержане при вивченні активності і експресії MAPK у клітинах медулярної карциноми (MTC) ЩЗ людини [16, 17]. Було показано, що хоча онкогени Ras і Raf часто беруть участь у злоякісній трансформації клітин, у багатьох випадках конститутивна активація цього каскаду у пухлинних тканинах призводить до зупинки росту і сенесценсії. Так, у клітинах MTC активовані Ras чи c-Raf-1 індують зупинку росту шляхом синтезу і секреції аутокринно-паракринного чинника LIF (лейкемічний інгібіторний фактор) [17]. Тривала активація каскаду Raf/MEK/ERK індукуює зупинку поділу клітин з відповідними змінами регуляторів клітинного циклу (дефосфорилювання і, відповідно, інактивація пухлинного супресора pRb, пригнічення транскрипційного фактора E2F1 і зростання кількості інгібітора циклу — p21^{CIP1}) і специфічними змінами експресії транскрипційного фактора проліферації c-Myc чи рецепторної тирозинкінази RET у пухлинних клітинах ліній LNCaP, U251 та TT (медулярна карцинома ЩЗ людини) [18].

Припускають, що ракова клітина ініціює спеціальні захисні механізми, як, на-

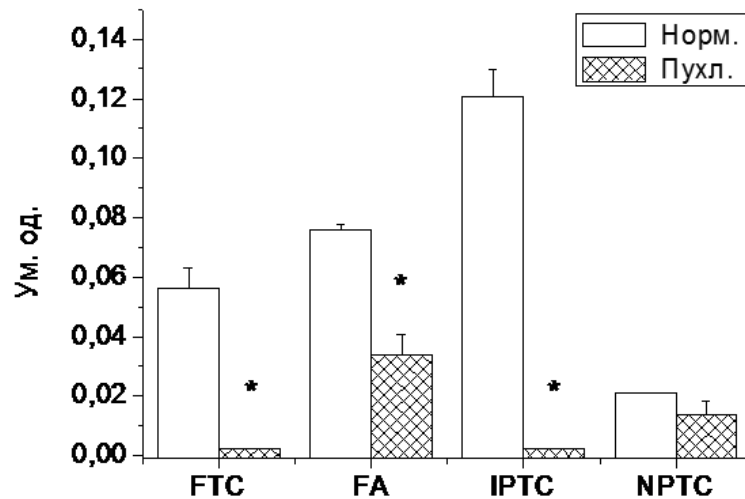


Рис. Активація ERK1/2 у різних типах пухлин щитоподібної залози, нормалізована щодо кількості кінази в тканині.

Визначали фосфорилювання залишків Thr202/Tyr204. FTC — фолікулярна карцинома, FA — фолікулярна аденома, IPTC — папілярна карцинома (інкапсульовані пухлини), NPTC — папілярна карцинома (неінкапсульовані, метастазуючі пухлини). $M \pm m$, $n = 3-6$; * — відміни між умовно-нормальною та пухлинною тканинами вірогідні, $p < 0,05$.

Активация Akt1/2/3 в різних типах пухлин ЩЗ

Тип пухлини	Умовно-норм. тканина	Пухлинна тканина	Норм./Пухл.
FTC (n = 3)	1,869444 ± 0,036	0,220896 ± 0,0265	8,463026
FA (n = 3)	1,131222 ± 0,034	0,379121 ± 0,0525	2,983802
ІРТС (n = 6)	3,828283 ± 0,008	0	–
NPTC (n = 6)	1,535088 ± 0,03	0,084135 ± 0,089	18,24561

Примітка.

Активация Akt, нормалізована щодо кількості кінази в тканині, в умовних одиницях. FTC — фолікулярна карцинома, FA — фолікулярна аденома, ІРТС — папілярна карцинома (інкапсульовані пухлини), NPTC — папілярна карцинома (неінкапсульовані пухлини). М ± Std, n = 3–6; відміни між умовно-нормальною та пухлинною тканинами вірогідні, p < 0,05.

приклад, збільшення експресії білка теплового шоку морталіну (HSPA9/GRP75/PBP74) [19], який пригнічує експресію та активацію ERK і, таким чином, захищає себе від сенесценції, зупинки клітинного циклу і апоптозу. Іншим механізмом, що пригнічує ERK може бути епігенетична регуляція деякими міРНК — міРНК-483-5р та кластер міРНК-124/214 [20]. Крім того, існує такий важливий механізм, як негативна регуляція ERK через ERK-залежну індукцію фосфатазу родини DUSP [21].

Таким чином, хоча сигнальний каскад Raf/MEK/ERK в основному відомий своїм сприянням виживанню клітин і прогресії клітинного циклу у відповідь на мітогенні сигнали, він також може опосередковувати пригнічення росту і клітинного циклу, а також сприяти смерті клітин, сенесценції та аутофагії у відповідь на різні сигнали [22, 23]. Більше того, зараз приділяється значна увага Raf/MEK/ERK-опосередкованій зупинці росту, як потенціальному механізму супресії розвитку пухлин [17].

Подібна картина спостерігалася щодо активації Akt1/2/3, нормалізованої до загальної кількості кінази в тканині (табл.). Рівень фосфо-Akt в умовно-нормальній тканині всіх пухлин був значно вищим ніж у пухлинній тканині, а в інкапсульованих папілярних карциномах фосфо-Akt була повністю відсутня.

Таким чином, всупереч очікуванням, активність Akt у пухлинах карцином та фолікулярної аденоми була або відсутня, або суттєво пригнічена, що свідчить

про відсутність зв'язку між активністю протеїнкінази і посиленими проліферативними процесами у пухлинах ЩЗ.

Відомо, що Akt в пухлинних тканинах через пригнічення каспази-9, проапоптичного білка Bad та транскрипційного фактора FKHR гальмує апоптоз; впливає на активність інгібіторів клітинного циклу p21, p27, на стан регулятора пухлинного супресора p53 — Mdm2, протеїнкіназу Gsk-3, що спричиняє порушення регуляції клітинного циклу та неконтрольовану проліферацію; активує ІКК та NF-κB-залежний сигнальний шлях, посилюючи виживання пухлинних клітин; через активацію mTOR посилює ріст пухлини [12]. Крім того, надмірна активація Akt зумовлює резистентність пухлин до опромінення та хіміотерапії [24, 25]. Тому факт значного пригнічення кінази у карциномах ЩЗ заслуговує особливої уваги. Можливим поясненням цього факту є дані, які свідчать, що у певних умовах Akt бере участь у реплікативній сенесценції пухлинних клітин [26], явищі, що поряд з апоптозом, є механізмом супресії пухлини. Як було показано, у багатьох випадках конститутивна активація MAPK каскаду у пухлинних тканинах призводить до зупинки росту і сенесценції [17]. Тому цілком можливо, що, як і у випадку з ERK [17, 19], клітини пухлин ініціюють спеціальні протектні механізми, які пригнічують активацію Akt і, таким чином, захищають себе від сенесценції і зупинки клітинного циклу.

Інше питання, яке виникає при аналізі одержаних даних, — яким чином пух-

линна клітина заміщає неактивну Akt — одну з найважливіших протеїнкіназ, які контролюють ріст та поділ клітин. Ймовірна відповідь на це питання міститься в роботах, які свідчать про можливість заміни Akt у сигнальному ланцюгу РІЗК іншими протеїнкіназами [27]. Існують три РІЗК-залежні, але Akt-незалежні, сигнальні механізми, які відіграють важливу роль у сприянні розвитку фенотипів, пов'язаних зі злоякісністю. По-перше, вісь PDK1-mTORC2-SGK (serum/glucocorticoid regulated kinase) може замінити Akt у процесах контролю виживання, міграції та росту і зараз розглядається як основний механізм, що забез-

печує стійкість до інгібіторів РІЗК і Akt. По-друге, передача сигналів Rac опосередковує реорганізацію цитоскелету, регулюючи міграцію злоякісних клітин, інвазивні процеси та метаболізм. І, нарешті, кіназа родини TEC — ВТК, відіграє критичну роль при злоякісних новоутвореннях В-клітин і є прикладом ефективної терапевтичної мішені при захворюванні. Розуміння РІЗК-залежних, але Akt-незалежних сигнальних механізмів, які спрямовують розвиток пухлини, матиме важливе значення для розробки нових, більш ефективних підходів щодо дії на РІЗК для посилення терапевтичного ефекту [27, 28].

ВИСНОВКИ

Активність ERK, нормалізована щодо загального вмісту протеїнкінази в тканині, була нижчою в пухлинах, порівняно з нормальною тканиною, що може свідчити про відсутність кореляції з проліферативними процесами в пухлинній тканині щитоподібної залози. Сумарна активність Akt1/2/3 також була пригнічена в пухли-

нах, порівняно з нормальною тканиною. Пригнічення активності головних ефекторних протеїнкіназ, що контролюють проліферацію клітин, може бути пов'язаним з явищем так званої онкогенної токсичності, яке спостерігається в пухлинах з надмірною експресією та активацією онкогенів.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. *Cancer* 2014; 120(22):3446-3456. doi.org/10.1002/cncr.28864
- Low HB, Zhang Y. *Immune Netw* 2016; 16(2):85-98. doi.org/10.4110/in.2016.16.2.85
- McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, et al. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773(8):1263-1284. doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.10.001
- Caronia LM, Phay JE, Shah MH. *Clin Cancer Res* 2011; 17(24):7511-7517. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1155
- Lake D, Corrêa SA, Müller J. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(23):4397-4413. doi.org/10.1007/s00018-016-2297-8
- Xing M. *Nat Rev Cancer* 2013; 13:184-199. doi.org/10.1038/nrc3431
- Tronko ND, Pushkarev VM. *Cytol Genet* 2016; 50(6): 366-371. doi.org/10.3103/S0095452716060098
- Montagut C, Settleman J. *Cancer Lett* 2009; 283(2):125-134. doi.org/10.1016/j.canlet.2009.01.022
- Milosevic Z, Pesic M, Stankovic T, et al. *Transl Res* 2014; 164(5): 411-423. doi.org/10.1016/j.trsl.2014.06.005
- Manning BD, Toker A. *Cell* 2017; 169(3):381-405. doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001
- Tang F, Wang Y, Hemmings BA, et al. *Semin Cancer Biol* 2017; S1044-579X(17):30117-30117.
- Kumar A, Rajendran V, Sethumadhavan R, Purohit R. *ScientificWorld Journal* 2013; 2013:756134.
- Xing M. *Thyroid* 2010; 20(7):697-706. doi.org/10.1089/thy.2010.1646
- Pushkarev VM, Kovzun OI, Popadiuk ID, et al. *Dopov Nac akad nauk Ukr* 2011; 3:169-171.
- Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, et al. *Dopov Nac akad nauk Ukr* 2015; 10:94-98.
- Park JI, Strock CJ, Ball DW, Nelkin BD. *Mol Cell Biol* 2003; 23(2):543-554. doi.org/10.1128/MCB.23.2.543-554.2003
- Park JI. *Front Biol (Beijing)* 2014; 9(2):95-103. doi.org/10.1007/s11515-014-1299-x
- Hong SK, Yoon S, Moelling C, et al. *J Biol Chem* 2009; 284(48):33006-33018. doi.org/10.1074/jbc.M109.012591
- Wu PK, Hong SK, Veeranki S, et al. *Mol Cell Biol* 2013; 33(20):4051-4067. doi.org/10.1128/MCB.00021-13
- Maslah-Planchon J, Garinet S, Pasmant E. *Oncotarget* 2016; 7(25):38892-38907. doi.org/10.18632/oncotarget.6476
- Rauch N, Rukhlenko OS, Kolch W, Kholodenko BN. *Curr Opin Struct Biol* 2016; 41:151-158. doi.org/10.1016/j.sbi.2016.07.019
- Cagnol S, Chambard JC. *FEBS J* 2010; 277(1):2-21. doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07366.x
- Mebratu Y, Tesfaigzi Y. *Cell Cycle* 2009; 8(8):1168-1175. doi.org/10.4161/cc.8.8.8147
- Shimura T. *J Radiat Res* 2011; 52(5):539-544. doi.org/10.1269/jrr.11098
- Wilks ST. *Breast* 2015; 24(5):548-555. doi.org/10.1016/j.breast.2015.06.002
- Xu Y, Li N, Xiang R, Sun P. *Trends Biochem Sci* 2014; 39(6):268-276. doi.org/10.1016/j.tibs.2014.04.004
- Bruhn MA, Pearson RB, Hannan RD, Sheppard KE. *Cancer Manag Res* 2013; 5:281-292.
- Lien EC, Dibble CC, Toker A. *Curr Opin Cell Biol* 2017; 45:62-71. doi.org/10.1016/j.ceb.2017.02.007

АКТИВНІСТЬ ПРОТЕЇНКИНАЗИ В ТА ПОЗАКЛІТИННОЇ СИГНАЛ-РЕГУЛЬОВАНОЇ КІНАЗИ-1/2 В ПУХЛИНАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, НОРМАЛІЗОВАНА ЩОДО ЕКСПРЕСІЇ ПРОТЕЇНКИНАЗ В ТКАНИНІ

Гуда Б. Б., Пушкар'єв В. М., Коваленко А. Є., Пушкар'єв В. В.,
Таращенко Ю. М., Ковзун О. І., Тронько М. Д.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна
pushkarev.um@gmail.com*

Вивчали активацію ефекторної кинази мітогенного каскаду — позаклітинної сигнал-регульованої кинази-1/2 (ERK1/2) та головної ефекторної протеїнкинази фосфатидилінозитол-3-киназного каскаду (PI3K) — протеїнкинази Акт в нормальних тканинах, доброякісних та злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини. Активність ERK, нормалізована щодо загального вмісту протеїнкинази в тканині, була нижче в пухлинах, порівняно з нормальною тканиною, що може свідчити про відсутність кореляції з проліферативними процесами в пухлинній тканині щитоподібної залози. Сумарна активність всіх трьох ізоформ Акт1/2/3 також була пригнічена в пухлинах, порівняно з нормальною тканиною. Можливо, одержані результати пов'язані з явищем так званої онкогенної токсичності. Обговорюються можливі механізми пригнічення активності мітогенного сигнального каскаду та сигнального каскаду PI3K/Акт в пухлинах ЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза, доброякісні та злоякісні пухлини, позаклітинна сигнал-регульована киназа-1/2, протеїнкиназа В (Акт).

АКТИВНОСТЬ ПРОТЕИНКИНАЗЫ В И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛ-РЕГУЛИРУЕМОЙ КИНАЗЫ-1/2 В ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НОРМАЛИЗОВАННАЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕИНКИНАЗ В ТКАНИ

Гуда Б. Б., Пушкар'єв В. М., Пушкар'єв В. В., Коваленко А. Е.,
Таращенко Ю. Н., Ковзун Е. И., Тронько Н. Д.

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина
pushkarev.um@gmail.com*

Изучали активацию эффекторной киназы митогенного каскада — внеклеточной сигнал-регулируемой киназы-1/2 (ERK1/2) и главной эффекторной протеинкиназы фосфатидилинозитол-3-киназного каскада (PI3K) — протеинкиназы В (Акт) в нормальных тканях, доброкачественных и злокачественных опухолях щитовидной железы человека. Активность ERK, нормализованная относительно общего содержания протеинкиназы в ткани, была ниже в опухолях, по сравнению с условно-нормальной тканью, что может свидетельствовать об отсутствии корреляции с пролиферативными процессами в опухолевой ткани щитовидной железы. Суммарная активность всех трех изоформ Акт1/2/3 также была подавлена в опухолях по сравнению с нормальной тканью. Возможно, полученные результаты связаны с явлением так называемой онкогенной токсичности. Обсуждаются возможные механизмы подавления активности митогенного сигнального каскада и сигнального каскада PI3K/Акт в опухолях щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, доброкачественные и злокачественные опухоли, внеклеточная сигнал-регулируемая киназа-1/2, протеинкиназа В (Акт).

THE ACTIVITY OF PROTEIN KINASE B AND EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATED KINASE-1/2 IN THYROID TUMORS NORMALIZED TO EXPRESSION OF PROTEIN KINASES IN TISSUE

B. B. Guda, V. M. Pushkarev, A. Ye. Kovalenko, V. V. Pushkarev,
Y. M. Tarachenko, O. I. Kovzun, M. D. Tronko

*SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine
pushkarev.um@gmail.com*

The activation of the effector kinase of the mitogenic cascade — extracellular signal-regulated kinase-1/2 (ERK1/2) and the main effector protein kinase of the phosphatidylinositol-3-kinase cascade (PI3K) — protein kinase B (Akt) in normal tissues, benign and malignant thyroid tumors. ERK activity normalized with respect to the total protein kinase content in the tissue was lower in tumors compared to conventionally normal tissue, which may indicate a lack of correlation with proliferative processes in tumor tissue of the thyroid. The total activity of all three isoforms of Akt1/2/3 was also suppressed in tumors compared to normal tissue. Perhaps the results are related to the phenomenon of so-called oncogenic toxicity. Possible mechanisms for suppressing the activity of the mitogenic signaling cascade and the signal cascade PI3K/Akt in thyroid tumors are discussed.

Key words: thyroid, benign and malignant tumors, extracellular signal-regulated kinase-1/2, protein kinase B (Akt).