

Resistance to Cisplatin in NSCLC is Related to Autophagy Induced by PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway Inhibition

Ling PENG¹, Ya-Fang MIAO², Hao CHEN²,
Qiu-Bo WANG², An WANG², Fei XUE² & Chao ZHOU^{2*}

¹ Guizhou Medical University, Guiyang, No. 9 Beijing Road, Yunyan District, Guiyang 550025, China

² Department of Respiratory Medicine, Zhoupu Hospital affiliated to Shanghai University of Medicine and Health Sciences, No. 1500 Zhouyuan Road, Pudong new District, Shanghai 201318, China

SUMMARY. Cisplatin is among the most widely used compound in chemotherapy for the treatment of many cancer types, including non-small cell lung cancer (NSCLC). Many patients with NSCLC relapse after cisplatin treatment because of resistance to this compound but the molecular mechanisms underlying cisplatin-resistance is still unknown. A549 cell lines were used and their molecular response to cisplatin treatment and in combinatory treatment with 3MA, LY294002 or TUDCA was explored through transmission electron microscopy, Western blotting and RT-qPCR. Cisplatin induced endoplasmic reticulum stress and autophagy but inhibited PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. These results show that cisplatin induces ERS response but inhibits the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inducing by the way autophagy that finally reduces the signal cascade of cell death.

RESUMEN. El cisplatino es uno de los compuestos más utilizados en la quimioterapia para el tratamiento de muchos tipos de cáncer, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Muchos pacientes con NSCLC recaen después del tratamiento con cisplatino debido a la resistencia a este compuesto, pero aún se desconocen los mecanismos moleculares subyacentes a la resistencia al cisplatino. Se utilizaron líneas celulares A549 y se exploró su respuesta molecular al tratamiento con cisplatino y en el tratamiento combinado con 3MA, LY294002 o TUDCA mediante microscopía electrónica de transmisión, transferencia Western y RT-qPCR. El cisplatino indujo el estrés del retículo endoplásmico y la autofagia, pero inhibió la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR. Estos resultados muestran que el cisplatino induce la respuesta de ERS pero inhibe la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR que induce así la autofagia que finalmente reduce la cascada de señales de muerte celular.

KEY WORDS: autophagy, cisplatin, cisplatin resistance, non-small cell lung cancer, PI3K/AKT/mTOR pathway

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zhou2000sh@163.com