

Роль VEGF-C в формировании множественной лекарственной устойчивости клеток рака молочной железы

Научный руководитель – Моисеева Наталья Ивановна

Беляева Мария Олеговна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра клеточной биологии и гистологии, Москва, Россия

E-mail: belyaevamary@rambler.ru

Эндотелиальный фактор роста-C (VEGF-C) относится к семейству белков, стимулирующих ангиогенез при взаимодействии с собственными рецепторами (семейство VEGFR). VEGF-C функционирует как стимулятор лимфангиогенеза на эмбриональном этапе и в процессе роста опухоли, то есть косвенно способствует метастазированию [1]. При взаимодействии с рецептором VEGFR-3 он способен вызывать пролиферацию, миграцию и выживание эндотелиоцитов, а при связывании с VEGFR-2 - ангиогенез. Также он вовлечён в рост нейронов и мелких лимфатических капилляров через взаимодействие с рецепторами нейрофилинами (NRP), в прогрессирование опухоли (путём аутокринной регуляции) и модуляцию иммунного ответа. Подавление экспрессии VEGFR-3 в натуральных киллерах (NK) у пациентов с острым миелоидным лейкозом восстанавливало нормальный уровень цитотоксичности NK-клеток, а при ингибировании VEGF-C падает уровень мезенхимных маркёров и возрастает уровень эпителиальных, что говорит о вовлечении данного фактора в поддержании существования стволовых опухолевых клеток.

Известно, что при ингибировании сигналинга VEGF-C/VEGFR-3 падает устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии [3]. Также есть данные о корреляции уровней экспрессии VEGF-C/VEGFR-3 и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в клетках лейкозов [2]. В нашей лаборатории получены данные, что в клетках с приобретенной в процессе селекции на доксорубине множественной устойчивостью повышалась экспрессия VEGF-C. Опосредуемый им сигнальный путь слабо изучен, и если этот белок действительно важен для развития МЛУ, то в будущем может стать объектом таргетной терапии.

Удобной моделью являются клеточные линии с индуцированной лекарственной устойчивостью. В работе были использована линия клеток HBL-100 и их сублинии с приобретенной устойчивостью к доксорубину HBL-100/Dox. Паракринное влияние на пролиферацию, подвижность и устойчивость клеток было смоделировано добавлением к клеткам материнской линии рекомбинантного VEGF-C или кондиционированной среды от клеток устойчивой сублинии. Роль в формировании МЛУ исследовали, ингибируя экспрессию VEGF-C на уровне мРНК при помощи шпилечной конструкции РНК (esiRNA). При этом оценивали уровни экспрессии ответственных за формирование МЛУ белков. Было показано, что кондиционированная среда не оказывала влияние на устойчивость к лекарству, а в устойчивых сублиниях экспрессия VEGF-C повышалась на начальных этапах селекции, а потом падала. Дальнейшие исследования экспрессии на уровне белка позволят подробнее оценить полученные результаты.

Источники и литература

- 1) Almodovar C. R. et al. Role and Therapeutic Potential of VEGF in the Nervous System // Physiological reviews. 2009. Vol. 80. P. 607–649.
- 2) Su JL et al. The role of the VEGF-C/VEGFR-3 axis in cancer progression // British Journal of Cancer. 2007. Vol. 96. P. 541–545.

- 3) Wang CA, Tsai SJ. The non-canonical role of vascular endothelial growth factor-C axis in cancer progression // *Experimental Biology and Medicine*.