

УДК 576, 616-006

РОЛЬ ЭКЗОСОМ В ИНВАЗИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Т.А. Штам**^{1,2,3}, **С.Н. Нарыжный**^{1,4}, **Р.Б. Самсонов**^{2,3}, **А. Копылов**⁴, **Е. Петренко**⁴, **Я.А. Забродская**¹, **Р.А. Камышинский**⁵, **А. Буздин**⁶, **А.В. Малек**^{2,3}

¹Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ “Курчатовский институт”, Гатчина; ²НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург; ³ООО «Онкосистема», Сколково; ⁴НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва; ⁵НИЦ “Курчатовский институт”, Москва; ⁶Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Среди многочисленных “участников” метастазирования в последнее время внимание исследователей привлекают различные внеклеточные везикулы, в том числе и экзосомы. Экзосомы — это частицы размером 30–150 нм, окруженные липидной мембраной, выделяемые клетками в межклеточное пространство и в биологические жидкости. В дополнение к феномену воздействия опухолевых экзосом на клетки здоровых тканей, определенное значение в патогенезе онкологических заболеваний имеет обратный эффект, который оказывают экзосомы, секретируемые клетками различных тканей на клетки опухоли. Представленное исследование направлено на оценку роли циркулирующих экзосом плазмы крови в метастатическом распространении рака молочной железы (РМЖ) и исследование молекулярных механизмов этого явления. В ряде *in vitro* (клеточная адгезия, инвазия, способность к миграции, темп пролиферации) и *in vivo* (модель zebrafish) экспериментов, было показано, что экзосомы, выделенные из плазмы крови здоровых доноров, повышают инвазивный потенциал клеток РМЖ. Для определения механизма, который лежит в основе стимулирующего действия экзосом на клетки РМЖ, использовали мягкую обработку экзосом трипсином для удаления поверхностных компонентов; сравнение инвазивных характеристик клеток РМЖ после инкубации с обработанными и необработанными экзосомами; идентификацию белков, участвующих в этих процессах, методами сравнительного протеомного анализа. В работе показано, что контакт с экзосомами плазмы крови здоровых доноров изменяет адгезивные характеристики и двигательную активность опухолевых клеток РМЖ, качества, прямо определяющие метастатический потенциал опухоли. Этот стимулирующий эффект имеет дозозависимый характер и опосредуется взаимодействием между поверхностными экзосомальными белками и клетками РМЖ. Поверхность экзосом, циркулирующих в плазме, экранирована белками плазмы, включая молекулы, которые являются стимуляторами запуска ряда сигнальных путей, среди которых сигнальный путь фокальной адгезионной киназы (FAK). Knock-down FAK-киназы в клетках РМЖ значительно ослабляло их реакцию на стимуляцию экзосомами плазмы крови. В целом, представленные результаты указывают на значимость наноразмерных компонентов внутренней среды организма на процесс развития онкологического заболевания. *Работа поддержана РФФИ 18-015-00289.*

Ключевые слова: экзосомы, внеклеточные везикулы, метастазирование, рак молочной железы.

Литература

1. Menard JA, Cerezo-Magana M, Belting M (2018) Functional role of extracellular vesicles and lipoproteins in the tumour microenvironment. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 373 (1737).
2. Green TM, Alpaugh ML, Barsky SH, Rappa G, Lorico A (2015) Breast Cancer-Derived Extracellular Vesicles: Characterization and Contribution to the Metastatic Phenotype. BioMed research international 2015:634865.
3. Khalyfa A, Almendros I, Gileles-Hillel A, Akbarpour M, Trzepizur W, Mokhlesi B, Huang L, Andrade J, Farre R, Gozal D (2016) Circulating exosomes potentiate tumor malignant properties in a mouse model of chronic sleep fragmentation. Oncotarget 7 (34):54676-54690.