

*Шаметько Е.С., Мась К.С.*

## **РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА $\beta$ И ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Девина Е.А.*

*Кафедра биологической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Новообразование – патологический процесс, которому свойственна бесконтрольная пролиферация клеток, при этом нарушается их рост и дифференцировка в результате изменений генетического аппарата.

На данный момент в Беларуси зарегистрировано 56 тысяч новых случаев опухолей, это число постоянно растет. Чаще всего у мужчин диагностируют рак предстательной железы, рак легкого и колоректальный рак, у женщин – рак молочной железы, рак толстой кишки, рак яичников, тела и шейки матки.

Рост опухоли зависит от ее регулярного кровоснабжения, которое обеспечивают факторы роста, такие как TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста- $\beta$ ) и PDGF (тромбоцитарный фактор роста).

По строению TGF- $\beta$  и PDGF являются димерными полипептидами, образуя изоформы TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 (выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении обладает TGF- $\beta$ 1) и AA-, AB- и BB- для PDGF. Источником PDGF в крови являются  $\alpha$ -гранулы тромбоцитов, в соединительных тканях – макрофаги, в эпителиальных – эндотелиоциты, те же и для TGF- $\beta$ 1, но он распространен и в других клетках (нейтрофилы, гладкомышечные и тучные клетки). Это позволяет активировать факторы роста при повреждении тканей с участием протеаз и изменения pH и регулировать иммунный ответ. TGF- $\beta$ 1 и PDGF действуют по ауто-, пара- и эндокринному механизму, тем самым воздействуя на клетки-мишени, которые на своей поверхности содержат 1-TMS рецепторы к описываемым факторам роста.

Внутриклеточный домен рецептора к PDGF обладает тирозинкиназной активностью. Каскадный механизм начинается со связывания PDGF с внеклеточным доменом, после чего рецептор димеризуется и запускает перекрестное фосфорилирование, что приводит к активации других компонентов, участвующих в сигнальном пути. С фосфорилированным димером связан белок Grb2, который также связывается с SOS-белком, который активирует Ras-ГДФ с образованием Ras-ГТФ. Затем сигнал передается к белкам Raf, MEK, MAPK и связывается с геном, регулируя транскрипцию, усиливая рост опухоли.

В отличие от PDGF, внутриклеточный домен TGF- $\beta$ 1 обладает серин-треонинкиназной активностью. TGF- $\beta$ 1 связывается с вспомогательным рецептором типа III, который фосфорилирует рецептор типа II, в свою очередь он фосфорилирует рецепторы типа I в местах на домене, расположенном на его N-конце. Рецепторы типа I фосфорилируют R-Smads (Smad2, 3), освобождая его от белка SARA, способствуя ассоциации R-Smad с Co-Smad. Образующий комплекс SMAD поступает в ядро и с помощью TFE3 регулирует транскрипцию, воздействуя на ген, усиливая рост опухоли. Однако I-Smad, связываясь с рецептором типа I и R-Smads является репрессором транскрипции.

Чрезмерное связывание факторов роста с рецепторами ведет к пролиферации опухоли, для предотвращения используются ингибиторы передачи сигнала и PDGF: сложные эфиры форбола (вызывают кислородный взрыв макрофагов), сунитиниб и понатиниб - ингибитор тирозинкиназ. Что касается TGF- $\beta$ 1, его и каскадный механизм ингибируют антисмысловые молекулы (вызывают деграцию мРНК), моноклональные антитела (вызывают лизис лимфоцитов), препарат вактосертиб (ингибитор серин-треонинкиназ). Кальцитриол воздействует на рецепторы обоих типов, ингибируя их экспрессию.

Таким образом, TGF- $\beta$ 1 и PDGF участвуют в усилении пролиферации опухоли.