

Пучинская М. В.

ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА БЕТА В РЕГУЛЯЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Летковская Т. А.

Кафедра патологической анатомии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Трансформирующий ростовой фактор β (ТРФ β) является одним из важнейших регуляторов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) – процесса, при котором опухолевые эпителиальные клетки приобретают свойства, необходимые для их последующего метастазирования, в частности мобильность, инвазивность, устойчивость к апоптозу. ЭМТ считается одним из необходимых для метастазирования опухоли процессов, поэтому в настоящее время изучению механизмов ее регуляции уделяется большое внимание.

ТРФ β – многофункциональный цитокин, участвующий в регуляции развития, дифференцировки и гомеостаза. В норме он обладает антиканцерогенными свойствами, однако в опухолях, напротив, способствует их прогрессированию. Этот эффект получил название «парадокса ТРФ β » и, как считают, является результатом активации различных сигнальных путей. Основным механизмом действия ТРФ β является связывание его с рецептором ТРФ β II типа и последующая передача сигнала на транскрипционные факторы Smad 2, 3 и 4. Неканонические сигнальные пути ТРФ β включают активацию MAP-киназ ERK1/2, p38, JNK, а также связанных с ростом и выживанием клеток киназ PI3K, Akt/PKB, mTOR, малых GTP-связывающих белков Ras, RhoA, Rac1, Cdc42. Такое многообразие сигнальных путей, отвечающих на ТРФ β , свидетельствует как о важности цитокина для регуляции клеточных функций, так и о сложности его взаимоотношений с другими сигнальными каскадами, что значительно затрудняет поиск терапевтических воздействий на данный фактор.

ТРФ β является наиболее сильным и хорошо изученным индуктором ЭМП *in vitro*. Действие его опосредовано как Smad-зависимыми, так и Smad-независимыми механизмами, в том числе с участием Akt/PKB. Воздействие цитокина повышает уровень транскрипционного фактора Snail, который, в свою очередь, тормозит экспрессию гена E-кадгерина и повышает экспрессию белков мезенхимальных клеток. Этот эффект достигается также путем подавления ТРФ β активности ЭМП-регулирующих микроРНК, что повышает экспрессию транскрипционных факторов ZEB1/2. Кроме того, ТРФ β может способствовать приобретению клетками свойств раковых стволовых клеток.

Таким образом, согласно данным литературы, в настоящее время понятно, что ТРФ β играет важную роль в прогрессии опухолей, и в частности в ЭМП, однако точные механизмы пока до конца не выяснены, в связи с чем в настоящее время не существует способов терапевтического воздействия на него.