

Изучение роли экзосом в коммуникации клеток опухолевого микроокружения

Научный руководитель – Высоких Михаил Юрьевич

Рачкова Анастасия Александровна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: an.rachkova2002@gmail.com

Метаболическая гетерогенность опухолей - явление, при котором клетки в составе опухоли могут использовать различные пути получения энергии [n1]. В зависимости от локальной концентрации питательных веществ и кислорода, часть клеток в массиве опухоли преимущественно гликолитические, а часть активно используют окислительное фосфорилирование и цикл Кребса [n2]. Такие разнородные клетки могут метаболически соединяться, вызывая прогрессию роста опухоли [n3]. Окислительный стресс способствует установлению “метаболических контактов”, вызывая аутофагию, нарушение работы митохондрий, повышение скорости гликолиза в некоторых клетках опухоли, увеличивая высвобождение ими катаболитов. Целью данной работы является изучение экзосомально-опосредованного взаимодействия раковых клеток и стромальных фибробластов на модели мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток MMSC и линейных клеток рака молочной железы MCF7.

Клетки MMSC и линейные клетки MCF7 культивировали в течение 4 суток, затем к монослою добавляли либо среду exofree, либо экзосомы от клеток MCF7 или MMSC соответственно. Изменение экспрессии генов и белков, связанных с метаболизмом глюкозы, апоптозом, митохондриальным биогенезом определяли методами отПЦР в реальном времени и Вестерн-блоттинга.

В клетках MCF7 под действием экзосом от MMSC снижается количество переносчика глюкозы GLUT1 и повышается количество транспортера монокарбоксилатов MCT1, а также ключевого белка окислительного фосфорилирования MTCO1. Также повышается содержание транскрипционных факторов биогенеза митохондрий TFAM и NRF2 и регулятора деления митохондрий DRP1. Снижается уровень белка аутофагии ATG9A, но не меняется количество белков-регуляторов апоптоза BCL2 и BAX. В клетках MMSC под действием экзосом от MCF7 увеличивается количество переносчика глюкозы GLUT1 и транспортера монокарбоксилатов MCT1. Также увеличивается количество белков VDAC1 и SDHA.

Исходя из полученных данных можно предположить, что влияние экзосом от MMSC приводит к усилению импорта лактата и активации процессов окислительного фосфорилирования в раковых клетках. Действие экзосом от MCF7 возможно приводит к усилению гликолиза в MMSC и экспорту лактата в среду.

В дальнейшем планируется проверка полученных результатов: исследование функционального состояния митохондрий и аутофагии методом конфокальной микроскопии, изучение изменения метаболома клеток MCF7 и MMSC под действием экзосом.

Источники и литература

- 1) Martinez-Outschoorn, U. E., Peiris-Pagés, M., Pestell, R. G., Sotgia, F., & Lisanti, M. P. (2017). Erratum: Cancer metabolism: A therapeutic perspective. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(2), 113–113.

- 2) Pavlides, S., Tsigos, A., Vera, I., Flomenberg, N., Frank, P. G., Casimiro, M. C., Wang, C., Pestell, R. G., Martinez-Outschoorn, U. E., Howell, A., Sotgia, F., & Lisanti, M. P. (2010). Transcriptional evidence for the “Reverse Warburg Effect” in human breast cancer tumor stroma and metastasis: Similarities with oxidative stress, inflammation, Alzheimer’s disease, and “Neuron-Glia Metabolic Coupling.” *Aging*, 2(4), 185–199.
- 3) Sebestyén A, Dankó T, Sztankovics D, Moldvai D, Raffay R, Cervi C, Krencz I, Zsiros V, Jeney A, Petővári G. (2021) The role of metabolic ecosystem in cancer progression - metabolic plasticity and mTOR hyperactivity in tumor tissues. *Cancer Metastasis Rev*, 40(4), 989-1033.

Иллюстрации

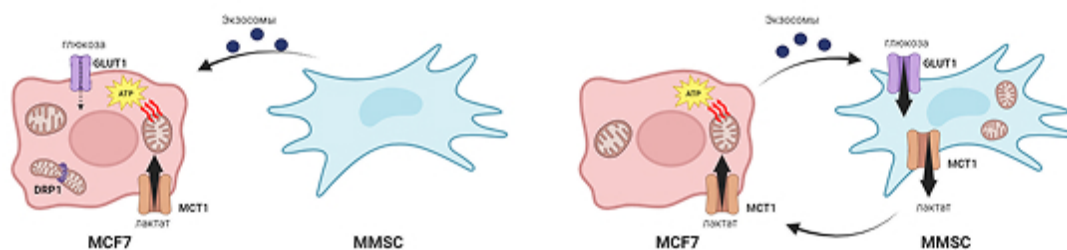


Рис. : Влияние экзосом от клеток MCF7 и MMSC на клетки MMSC и MCF7 соответственно.