

НАВИГАЦИОННЫЕ МОЛЕКУЛЫ И ХЕМОКИНЫ В ПРОЦЕССАХ РОСТА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ

© К. А. Рубина,¹ Е. В. Семина,^{1, 2} В. А. Ткачук^{1, 2}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

² РКНПК МЗ РФ, Институт экспериментальной кардиологии, Москва, Россия

E-mail: rkseiniya@mail.ru

В последнее время помимо основных молекул, участвующих в процессах ангиогенеза, таких как факторы роста, цитокины и хемокины, большое внимание уделяется изучению навигационных молекул, которые определяют направление роста вновь формирующихся сосудов (эфрины и их рецепторы, нейропилины и плексины — рецепторы семафоринов, Robo — рецепторы слит белков, и UNC5B рецепторы, связывающие нетрины, урокиназа и ее рецептор, Т-кадгерин). Навигационные рецепторы играют важную роль в процессах регуляции траектории роста сосудов в эмбриогенезе и при регенерации во взрослом организме. Помимо перечисленных молекул важную роль в процессах ангиогенеза и ремоделирования сосудистой стенки играют матриксные металлопротеиназы (ММР) и сериновые протеазы (урокиназа и плазмин). Нарушения экспрессии или сигнализации с участием вышеперечисленных белков может приводить к развитию различных патологий.

Ключевые слова: ангиогенез, навигационные рецепторы, факторы роста, хемокины, Т-кадгерин.

Введение

Восстановление кровоснабжения поврежденных тканей лежит в основе многих регенеративных процессов. Изучение механизмов регуляции роста кровеносных сосудов необходимо как для разработки современных подходов в регенеративной медицине, так и для создания лекарств, направленных на блокирование процессов ангиогенеза, которые выходят из-под контроля при онкологических и ряде других заболеваний.

Задачей фундаментальной биологии и медицины является изучение фундаментальных основ организации и функционирования органов и тканей, комплексных молекулярно-биологических, клеточных и биохимических механизмов, нарушение работы которых приводит к развитию патологий.

Навигационные рецепторы и их роль в процессах ангиогенеза

Ангиогенные факторы активируют сосудистые клетки и инициируют рост сосудов, основную роль в специализации «tip» клеток играет фактор роста эндотелия VEGF (vascular endothelial growth factor), он же определяет поляризацию клетки. Для формирования функционально зрелых сосудов в строго заданном месте в определенное время лишь одна эндотелиальная клетка становится «ведущей» («tip» cells), в соседних с ней клетках формируется фенотип «ведомых» клеток

(«stalk» cells). «Ведущая» клетка локализуется на конце растущего сосуда, формирует множественные филоподии, с помощью которых она «тестирует» микроокружение. «Ведущая» эндотелиальная клетка распознает комбинации навигационных сигналов микроокружения и реализует их в виде направленной миграции, формирования и роста сосудов. «Ведущая» клетка мигрирует по градиенту хемоаттрактанта и направляет рост всего сосуда [1]. Основную роль в специализации «ведущих» и «ведомых» клеток играет градиент VEGF. Начальная специализация и дальнейшее поддержание эндотелиальных клеток в состоянии фенотипа «ведущих» или «ведомых» клеток регулируются на уровне Dll4/NOTCH сигнализации [2].

Ангиогенные факторы активируют сосудистые клетки, однако существует целый класс различных по своей структуре навигационных молекул, определяющих траекторию роста вновь формирующихся сосудов [3, 4]. «Ведущие» клетки экспрессируют такие навигационные молекулы, как нейропилины (NRPs) и плексин D1 (PLEXIN-D1), эфрины и рецепторы эфринов (EPH), ROBO4 белки, взаимодействующие со слит белками (Slit), UNC5B рецептор, связывающий нетрины (netrins). Взаимодействие навигационных рецепторов с лигандами может приводить как к отталкиванию и как следствию к изменению направления роста сосуда, так и наоборот, может вызывать адгезию и служить аттрактивным сигналом для роста сосуда в данном направлении [4]. В основном перечисленные навигационные молекулы опосредуют свои эффекты через ак-

тивацию внутриклеточной сигнализации, приводящей к изменению организации цитоскелета клеток или модулированию внутриклеточной сигнализации, которая активируется при связывании VEGF с VEGFR [5]. Известно, что ряд морфогенов, таких как Wnts (wingless-type proteins), Sonic Hedgehog (Shh) и BMP (Bone Morphogenetic Protein), являются аттрактивными или, наоборот, сигналами отталкивания для растущих сосудов [5], однако прямого подтверждения экспрессии этих белков «ведущими» клетками в литературе пока нет.

Нейропилины (NRP1 и NRP2) в эндотелиальных клетках выступают либо как ко-рецепторы VEGFR (VEGFR1, 2, 3) и участвуют в морфогенезе и ветвлении сосудов, либо как рецепторы семафоринов (Sema3), регулируя траекторию роста сосудов за счет отталкивания и подавления миграции эндотелиальных клеток в область с высокой концентрацией Sema3 [1, 4]. Генетические исследования у мышей показали, что формирующиеся в заднем мозге сосуды в отсутствие NRP1 не ветвятся, а сливаются с формированием дефектного сосудистого сплетения; блокирование процесса связывания VEGF с NRP1 препятствует дальнейшему ремоделированию этого сплетения и формированию функционально зрелой сосудистой сети [6]. Дефекты ветвления сосудов и образование aberrантной сосудистой сети в отсутствие NRP1 вызваны нарушением формирования латеральных филоподий, которые важны для изменения направления миграции «tip» клетки в момент поворота и слияния растущих по направлению друг к другу сосудов [6].

Добавление антител к NRP1, которые блокируют связывание с VEGF, но не влияют на связывание с Sema3, не имеют существенного значения для морфогенеза сосудов в эмбриогенезе [6]. Однако Sema3 играет важную роль при опухолевом росте и является перспективной мишенью для подавления опухолевого ангиогенеза и метастазирования [3, 4].

Семафорины в сосудистой системе представлены как мембранно-связанными белками, так и секретируемыми. Семафорины помимо нейропилинов могут связываться с плексинами. Потеря экспрессии плексина D1 у мышей приводит к ошибкам навигации и формированию дефектной сосудистой сети, поскольку в отсутствие рецептора плексина D1 эндотелиальные клетки прорастающих сосудов не распознают сигнала отталкивания микроокружения — SEMA3E. Для многих семафоринов, таких как SEMA3A, SEMA3B, SEMA3D, SEMA3F и SEMA4A, описан антиангиогенный эффект при опухолевом росте. Однако известно, что семафорины SEMA3C и SEMA4D, наоборот, стимулируют опухолевый ангиогенез [3, 4].

Эфрины и их рецепторы за счет контактного взаимодействия между клетками и сигнализацией, которая при этом возникает, участвуют в формировании границ между сосудистыми структурами в эмбриогенезе. В «tip» клетках сигнализация, которая активируется при взаимодействии эфрина-B2 с рецептором, вызывает интернализацию VEGFR-2, последующий сигнальный каскад и формирование филоподий. Экспрессия эфрина-B2 также важна для привлечения эндотелиаль-

ных предшественников из костного мозга и рекрутировании муральных клеток в процессе стабилизации сосудов [3, 4]. Известно, что на ранних стадиях эмбриогенеза взаимодействие эфрина-B2 с EPHB4 также определяет артерио-венозную дифференцировку сосудов. При васкулогенезе в первичном сосудистом сплетении та часть клеток, которая экспрессирует эфрин-B2, будет дифференцироваться в артериальные эндотелиальные клетки, а клетки, экспрессирующие EPHB4, — в венозные [7]. Взаимодействие эфринов с рецепторами, как правило, вызывает отталкивание, поэтому две популяции эндотелиальных клеток при морфогенезе сосудистой системы не смешиваются, обособляются друг от друга и мигрирует сепаратно.

При опухолевом росте в целом EPHB4 играет проангиогенную роль, что позволяет рассматривать его как потенциальную терапевтическую мишень для антиангиогенной терапии. Другие эфрины, EPHA2 и эфрин-A1, важны для роста и созревания сосудов. Было обнаружено, что экспрессия эфрина-A1 повышается при применении антиангиогенной терапии с использованием блокаторов VEGF. При этом развитие резистентности связывают с увеличением экспрессии эфрина-A1 [3].

Цитокины и хемокины в процессах ангиогенеза

К важным регуляторам процессов ангиогенеза в норме и при патологии относят цитокины.

Цитокины. Цитокины включают интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы (TGF), фактор некроза опухолей (TNF α); интерлейкины и некоторые другие эндогенные медиаторы. Цитокины по своему биологическому действию делятся на провоспалительные (интерлейкины 1, 2, 6, 8 и др., TNF α , интерферон INF γ), противовоспалительные (интерлейкины 4, 10 и др., TGF β) и регуляторы клеточного и гуморального иммунитета. Цитокины влияют на межклеточные взаимодействия, регулируют выживаемость клеток, стимулируют или подавляют их пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз, а также координируют и обеспечивают согласованность действий иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [7—13]. Основными продуцентами цитокинов являются лимфоциты, их также секретируют макрофаги, гранулоциты, ретикулярные фибробласты, эндотелиальные клетки и другие типы клеток. Провоспалительные интерлейкины IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 и IL-17 и ряд других цитокинов обладают способностью стимулировать ангиогенез. В модельных экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что IL-1, IL-8, IL-15, IL-18 стимулируют выживание и пролиферацию эндотелиальных клеток, формирование ими капиллярноподобных трубочек, роста сосудов на Матригеле [13]. В зависимости от экспериментальных условий IL-6 может как стимулировать, так и ингибировать ангиогенез. Экспрессия ряда провоспалительных цито-

кинов оказывается повышена при аутоиммунных заболеваниях и вносит свой вклад в развитие заболевания. Повышенное содержание IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 и IL-17, а также G-CSF (гранулоцит колониестимулирующий фактор), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и oncostatinM обнаруживается при ревматоидном артрите [8]. Некоторые цитокины за счет своих ангиогенных свойств способствуют опухолевому росту, так, IL-17 стимулирует CXCR2-зависимую васкуляризацию немелкоклеточного рака легкого у SCID мышей [14]. Другие цитокины, такие как IFN- α , IFN- γ , IL-4, IL-12 и LIF (фактор ингибирования лейкемии), опосредованно способны ингибировать ангиогенез за счет подавления секреции клетками ангиогенных факторов роста, хемокинов и цитокинов [15]. Например, IL-4 блокирует ангиогенные эффекты TNF α и IL-1 [15], а IL-12 блокирует ангиогенез за счет индукции экспрессии IFN- γ и IP-10/CXCL10, который обладает ингибирующими ангиогенез свойствами [16].

Хемокины. Хемокины являются уникальным семейством цитокинов и представляют собой низкомолекулярные (8—10 кДа) гепарин-связывающие белки, о функции которых долгое время было известно, что они являются факторами, привлекающими лейкоциты в зону воспаления [17]. В настоящее время считается, что хемокины играют важную роль в регуляции ангиогенеза как в норме, так и при патологии. Семейство хемокинов включает как проангиогенные, так и антиангиогенные молекулы. В основе стимуляции ангиогенеза с участием хемокинов лежит рекрутирование проангиогенных гематопозитических и иммунных клеток, стромальных клеток и эндотелиальных клеток-предшественников, индукция миграции эндотелиальных клеток и формирования капилляров; хемокины также модулируют сигнализацию от рецепторов факторов роста, таких как VEGF и FGF [18]. Хемокины, ингибиторы ангиогенеза, связываясь с рецепторами на эндотелиальных клетках, вызывают их апоптоз или регрессию сосудов. Эти хемокины также могут формировать комплексы с факторами роста и тем самым препятствовать их связыванию со своими рецепторами, ингибировать тирозин-киназную сигнализацию от рецепторов факторов роста и вызывать хемотаксис Т-клеток, которые продуцируют ингибиторы ангиогенеза, в том числе и секрецию самих антиангиогенных хемокинов [17].

На сегодняшний день у человека известно около 20 рецепторов хемокинов и 50 лигандов, которые условно разделены на 4 подсемейства в зависимости от структуры (C, CC, CXC, CX₃C): так, CXC хемокины между первым и вторым цистеинами на N-конце содержат неконсервативную аминокислоту (X); CC хемокины, самое большое подсемейство, содержат два последовательных цистеина; C хемокины содержат один цистеин и представлены единственным хемокином lymphotactin (XCL1 и XCL2), CX₃C хемокины между цистеинами содержат 3 неконсервативные аминокислоты, имеют единственного представителя Fractalkine, который является уникальным мембранно-связанным хемокином [18, 19]. Далее, CXC хемокины разделяют на 2 подгруппы: ELR-позитивные хе-

мокины (ELR+) и ELR-негативные хемокины (ELR-), в зависимости от наличия консервативной аминокислотной последовательности (Glu-Leu-Arg) перед первым цистеином на N-конце. Наличие ELR определяет специфичность связывания с рецептором и биологическую функцию: ELR+ хемокины проангиогенны, ELR-хемокины — антиангиогенны [18].

Связывание хемокинов с GPCR рецепторами приводит к замене ГДФ на ГТФ в α -субъединице рецептора, диссоциации гетеротримерного белкового комплекса ($G\alpha\beta\gamma$) на α и $\beta\gamma$ субъединицы, которые в свою очередь активируют фосфолипазу C ($C\beta 1$ и $C\beta 2$), вызывают гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP_2), что приводит к образованию инозитолтрифосфата (IP_3) и диацилглицерола (DAG) с последующим увеличением содержания внутриклеточного кальция за счет его выхода из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму [20, 21]. Сами хемокиновые рецепторы не обладают тирозинкиназной активностью, однако в результате кросс-тока с другими рецепторами могут стимулировать фосфорилирование белков цитоскелета p130 Cas и paxillin [22] и активировать киназу фокальных адгезий (FAK), а также сигнальные пути Ras/Raf/MEK/JNK/p38/ERK1/ERK2 и сигнализацию с участием фосфоинозитид-3-киназы (PI3K/kinase)/AKT/mTOR с последующей активацией транскрипционных факторов и экспрессией генов [16, 20, 23—25]. Кроме того, имеются данные о том, что внутриклеточная сигнализация с участием рецепторов, сопряженных с G-белками, приводит к активации Rho и Ras сигнальных путей, полимеризации актина, сборке фокальных контактов и миграции клеток [26].

Хемокины ингибиторы ангиогенеза. В физиологических условиях при формировании необходимого количества сосудов ангиогенез прекращается за счет индукции соответствующих ингибиторов. При патологии, например при хроническом воспалении, опухолевом росте и других заболеваниях, этот баланс нарушается, что приводит к неконтролируемому ангиогенезу с формированием aberrантных и нефункциональных сосудов. В норме в ответ на стимуляцию ангиогенеза факторами роста и ангиогенными хемокинами параллельно начинает продуцироваться определенный спектр антиангиогенных хемокинов [27]. Среди них интерферон (IFN)-индуцируемые ELR-хемокины CXC подсемейства, которые являются важными ингибиторами ангиогенеза, включая CXCL4/фактор тромбоцитов 4 (PF4), CXCL10/интерферон- γ -индуцируемый белок 10 (IP-10), CXCL9/ γ -индуцируемый монокин (MIG), CXCL11/интерферон-индуцируемый α -хемоаттрактант Т-клеток (I-TAC) и CXCL4L1 аналог CXCL4 [28—33]. В основном все эти антиангиогенные хемокины связываются рецепторами с CXCR3a и CXCR3b на эндотелиальных клетках, которые представляют собой сплайсинг варианты одного и того же гена [34]. У мышей, у которых отсутствует CXCR3, отмечается избыточное формирование сосудов при заживлении ран, что указывает на важную функцию этих хемокинов в регуляции сосудистого гомеостаза.

Такие хемокины, как CXCL4, CXCL9, CXCL10 и CXCL11 напрямую ингибируют индуцированный фак-

торами роста хемотаксис эндотелиальных клеток и формирование капиллярноподобных трубочек *in vitro*, а также ангиогенез на моделях хориоаллантоисной мембраны и бляшек Матригеля при подкожном введении мышам *in vivo* [28—33]. CXCL10 может вызывать регрессию уже сформированных сосудов при заживлении ран и апоптоз эндотелиальных клеток даже в присутствии факторов роста [35]. CXCL4 тормозит FGF-индуцированный ангиогенез за счет прямого формирования комплекса CXCL4-bFGF, что физически препятствует связыванию FGF с рецептором, димеризации и активации FGFR2 [36]. Аналогичный механизм реализуется при блокировании VEGF/VEGFR сигнального пути в присутствии CXCL4 [37]. CXCL4 также может взаимодействовать с интегринами и блокировать интегрин-опосредованную адгезию эндотелиальных клеток, что приводит к подавлению ангиогенеза и апоптозу [38]. По-видимому, хемокиновая система особенно важна для регуляции индукции ангиогенеза, поскольку только активированные пролиферирующие эндотелиальные клетки реагируют на лиганды CXCR3 рецепторов, а сам CXCR3 рецептор обнаруживается в эндотелиальных клетках только в S-фазе клеточного цикла [32]. Данные *in vivo* о специфическом связывании CXCL4 с рецепторами на эндотелиальных клетках только в зоне активного ангиогенеза свидетельствуют о том же [39].

Известно, что хемокиновые рецепторы экспрессируются на нескольких типах иммунных клеток, которые мигрируют по градиенту лигандов-хемокинов, сопрягая процессы регуляции иммунного ответа и ангиогенеза. Существует взаимная регуляция активности IFN-индуцируемых ELR-хемокинов и индукции иммунного ответа Th1 типа [27]. Хемокины связываются с CXCR3 рецептором на поверхности Т-клеток Th1 типа, натуральных (NK) киллеров и моноцитов, что стимулирует продукцию этими клетками IFN- γ . IFN- γ вызывает в клетках экспрессию CXCL9, CXCL10 и CXCL11 хемокинов, которые стимулируют еще большее рекрутирование CXCR3-экспрессирующих клеток и увеличивает их секреторную активность. Непосредственное взаимодействие между моноцитами и эндотелиальными клетками также повышает экспрессию CXCL10 в эндотелии [10]. Это петля положительной обратной связи может приводить к феномену «иммуноангиостаза», при котором иммунный ответ по 1-му типу и подавление ангиогенеза происходят одновременно.

Концепция хемокин-зависимого «иммуноангиостаза» предполагает, что IFN- γ индуцирует экспрессию ELR-хемокинов, что в сочетании с рекрутированием иммунных клеток Th1-типа может вызывать ингибирование опухолевого роста. На экспериментальных животных моделях у SCID мышей было показано, что подавление экспрессии CXCL10 или его нейтрализация антителами увеличивает рост, метастазирование и васкуляризацию немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) [40]. Генотерапевтические подходы с использованием вирусных конструкций для экспрессии CXCL4 показали блокирование роста и васкуляризации глиом у мышей и увеличение выживаемости животных [41]. В целом эти данные позволяют рас-

сматривать терапию с использованием антиангиогенных хемокинов в качестве перспективного подхода к лечению онкологических заболеваний.

Ангиогенные хемокины. В условиях *in vivo* хемокины подгруппы ELR+CXС стимулируют ангиогенез за счет привлечения полиморфноядерных нейтрофилов в зону повреждения, а также за счет активации, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [7, 8]. Первым среди этих хемокинов был выявлен CXCL8/IL-8, затем были обнаружены CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6 и CXCL7 [28]. Общим рецептором для всех ELR+ хемокинов, опосредующим их ангиогенные эффекты, является CXCR2; исключение составляют CXCL8 и CXCL6, которые также связываются с CXCR1 [42]. На экспериментальных моделях васкуляризации роговицы глаза у крысы было показано, что блокирование CXCR2 с использованием антител подавляет ангиогенез [43]. У нокаутных по гену CXCR2 мышей наблюдается нарушение заживления ран за счет отсутствия необходимой васкуляризации, что обусловлено недостаточным рекрутированием нейтрофилов в зону повреждения и нарушением миграции эндотелиальных клеток [44].

Исследования, проведенные на животных моделях роста меланомы *in vivo*, свидетельствуют о том, что экспрессия хемокинов CXCL1, CXCL2 и CXCL3 стимулирует пролиферацию опухолевых клеток и васкуляризацию в таких опухолях, как карцинома легкого и меланома человека [16]. Иммутизированные мышинные меланоциты после трансфекции генами CXCL1, CXCL2 и CXCL3 человека приобретают способность расти независимо от прикрепления к субстрату *in vitro* и формировать опухоли у иммунодефицитных мышей *in vivo* [16]. В случае подавления экспрессии CXCL1, CXCL2 и CXCL3 в клетках мышинной меланомы B16, которая в стандартных условиях быстро растет и метастазирует в легкие, отмечалось существенное снижение степени васкуляризации, уменьшение размеров первичного узла и способности формировать метастазы [16]. Эти данные позволяют предполагать, что ELR+ хемокины стимулируют опухолевую прогрессию меланомы и как аутокринные стимуляторы пролиферации опухолевых клеток, и как паракринные медиаторы неоангиогенеза.

Проангиогенные хемокины влияют на внутриклеточные сигнальные пути, которые активируются от рецепторов факторов роста. Часто это происходит по аутокринному механизму. Так, в некоторых опухолях мозга VEGF, секретируемый эндотелиальными клетками сосудов, прорастающих в опухоль, стимулирует секрецию CXCL8 [45]. CXCL8 через активацию NF- κ B стимулирует экспрессию VEGF в этих же клетках, что в свою очередь приводит к связыванию VEGF с VEGFR2 и активации внутриклеточной сигнализации [46]. Более того, CXCL8 может напрямую взаимодействовать с компонентами VEGF-сигнального пути и стимулировать фосфорилирование и активацию сигнализации от VEGFR2, независимо от присутствия VEGF. Кроме того, увеличение экспрессии CXCL8 приводит к повышению выживаемости и защите от апоптоза эндотелиальных клеток [13].

Единственным проангиогенным хемокином, у которого отсутствует ELR мотив, является CXCL12/SDF-1 (stromal cell-derived factor-1). У мышей, нокаутных по CXCL12 или CXCR4/CXCR7, выявляются серьезные аномалии формирования сердечно-сосудистой системы в эмбриогенезе, что подтверждает важность этой лиганд-рецепторной системы для морфогенеза сердца и сосудов [47—49]. *In vitro* связывание SDF-1 с рецепторами CXCR4 и CXCR7 на «tip» эндотелиальных клетках необходимо для направленной миграции и формирования капилляроподобных структур [9, 50—52]. Считается, что *in vivo* ангиогенные эффекты CXCL12 в основном обусловлены рекрутированием стволовых и прогениторных клеток в зону ишемии или повреждения. CXCL12 экспрессируется во многих типах клеток, его экспрессия повышается при повреждении и гипоксии, что приводит к мобилизации CXCR4+ гематопозитических и эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга и их рекрутированию в ишемизированные ткани [53, 54].

Благодаря своим проангиогенным свойствам, CXCL12 известен как мощный стимулятор опухолевого роста и метастазирования [18, 55—58]. Известно, что фибробласты, ассоциированные с опухолью, секретруют значительные количества CXCL12, что способствует росту и васкуляризации опухоли. Ингибирование CXCL12/CXCR4 сигнализации приводит к подавлению опухолевой прогрессии. Так, у CXCR4-дефицитных мышей наблюдается замедление опухолевого роста на экспериментальной модели почечно-клеточной карциномы (RENCA), что связано с блокированием неоангиогенеза [59]. Введение клеток меланомы человека, экспрессирующих CXCL8, мышам линии Nude, дефицитным по CXCR2 рецептору, приводит к снижению инфильтрации опухоли нейтрофилами и как следствие к подавлению роста, васкуляризации и метастазирования [18]. Трансгенная экспрессия CXCR2 в эндотелиальных клетках у таких мышей стимулирует опухолевый неоангиогенез и рост меланомы, клетки которой экспрессируют функциональный гомолог человеческого CXCL8/CXCL1 [60], что еще раз напрямую подтверждает роль CXС хемокинов и их рецепторов в васкуляризации и опухолевой прогрессии [61].

Подсемейство CCL хемокинов является самой крупной подгруппой хемокинов, участвует в воспалительных реакциях при различных инфекциях и повреждениях органов и тканей, а также при инфильтрации и хоуминге лимфоцитов. На клеточных моделях было показано, что некоторые CCL хемокины, например CCL1 и CCL2, стимулируют ангиогенез за счет активации миграции, инвазии эндотелиальных клеток и формирования ими капилляроподобных трубочек [61—63]. На этих же моделях *in vitro* было показано, что CCL15, CCL16 и CCL23 хемокины стимулируют ангиогенез, а *in vivo* — васкуляризацию Матригелей при подкожном введении мышам и ангиогенез на хориоаллантоисной мембране [64—66].

Принято считать, что ангиогенез *in vivo* с участием CCL хемокинов в основном обусловлен рекрутированием лейкоцитов и секрецией ими различных факто-

ров. CCL1 участвует в рекрутировании Т-клеток Th2 типа и моноцитов и, как было показано на моделях роговицы кролика и хориоаллантоисной мембраны, стимулирует ангиогенез *in vivo* [67]. При воспалении CCL3 стимулирует ангиогенез опосредованно, за счет привлечения макрофагов и секреции ими проангиогенных факторов [68, 69]. Однако в зоне активного опухолевого ангиогенеза, как это было показано на модели гепатокарциномы у мышей, CCL3 может аутокринно стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток за счет связывания с CCR5 рецептором на поверхности клеток [61, 70].

Продукция CCL хемокинов новообразованными опухолевыми сосудами также способствует рекрутированию циркулирующих CCR2+ и CCR5+ эндотелиальных прогениторных клеток из периферической крови и неоангиогенезу в опухоли [61, 71]. Для CCL хемокинов характерен «кросс-ток» (cross-talk) с другими ангиогенными сигнальными путями. Так, например, при связывании CCL16 с CCR1 рецептором происходит активация экспрессии CXCL8 и CCL2 хемокинов, которые в свою очередь повышают чувствительность эндотелиальных клеток к VEGF и другим митогенным сигналам [66].

Подсемейство CCL хемокинов регулирует не только ангиогенез, но и ангиогенез. Так, CCL2/MCP-1 является хемоаттрактантом для моноцитов [61]. В ответ на связывание CCL с CCR2 на поверхности моноцитов последние мигрируют в сосудистую стенку, где экспрессируют цитокины, факторы роста и мембранно-связанные матриксные металлопротеиназы (MTI-MMP — membrane type-1 matrix metalloproteinase), которые в свою очередь стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов [72—74]. Рекрутирование моноцитов оказывается особенно важно для формирования коллатеральных сосудов при окклюзии или ишемии тканей. В отсутствие CCL2 или CCR2 у мышей, дефицитных по этим генам, миграция моноцитов нарушается, что приводит к патологическим реакциям воспаления и недостатку функционально зрелых сосудов [75].

CX3CL/Fractalkine является единственным известным членом подсемейства CX3C-хемокинов и экспрессируется как трансмембранный белок, в определенных условиях он может расщепляться с образованием растворимой формы. CX3CL стимулирует хемотаксис и формирование капилляроподобных структур эндотелиальными клетками на моделях *in vivo* и *in vitro* [76—78]. Ангиогенные эффекты CX3CL обусловлены индукцией HIF транскрипционных факторов, экспрессия/стабилизация которых приводит к увеличению секреции VEGF [77].

Биологически активный липид сфингозин-1-фосфат (S1P), который связывается с семейством S1P рецепторов, сопряженных с G-белками (S1PRs), также участвует в регуляции процессов ангиогенеза, барьерной функции эндотелия и стабильности сосудов. S1P стимулирует процессы ангиогенеза за счет непосредственного взаимодействия с рецепторами PDGF и VEGF и их активации [79].

В последнее время накапливаются данные о том, что агонисты некоторых рецепторов, сопряженных с G-белками, включая гормоны, нейромедиаторы и другие вещества, способны активировать сигнализацию от рецепторов факторов роста (growth factor receptor tyrosine kinases — RTKs), таких как рецепторы нейротрофинов, PDGF и FGF, в отсутствие самих факторов роста. Этот феномен называется трансактивацией и представляет собой дополнительный механизм регуляции пролиферации, роста и миграции клеток с участием GPCR-лигандов. С другой стороны, рецепторы факторов роста, обладающие собственной тирозинкиназной активностью, могут использовать сигнальные молекулы, такие как G-белки и аррестины, которые обычно участвуют в GPCR сигнализации для передачи сигнала, а сами факторы роста могут трансактивировать GPCRs рецепторы [80]. Взаимодействия между разными типами рецепторов создают дополнительные «кросс-токи» и уровни регуляции в рамках комплексной сети сигнализации от рецепторов факторов роста, рецепторов гормонов и хемокинов, а также других рецепторов, сопряженных с G-белками. В настоящее время проходят клинические исследования эффективности и безопасности использования ингибиторов CXCL12, CXCR4 и S1P для лечения онкологических заболеваний [52].

Роль интегринов в процессах ангиогенеза

Внеклеточный матрикс является связующим звеном между сосудистыми клетками и окружающими их тканями. Эндотелиальные клетки взаимодействуют с компонентами внеклеточного матрикса и способны его моделировать в зависимости от сигналов микроокружения. Интегрины представляют собой гетеродимеры и функционируют как рецепторы, опосредующие взаимодействие с молекулами семейства иммуноглобулинов и адгезию клеток к внеклеточному матриксу [81, 82]. Гетеродимерная организация интегринов позволяет им взаимодействовать с несколькими типами внеклеточного матрикса (фибронектином, коллагенами, витронектином, остеопонтином, тромбоспондином, фибриногеном и другими) [83]. Взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом с участием интегринов приводит к активации внутриклеточного сигнального каскада, необходимого для выживания. Следует отметить, что внеклеточный матрикс играет важную роль в специализации «ведущих» клеток, поскольку взаимодействие ламинина с интегринными приводит к активации внутриклеточной сигнализации и экспрессии Dll4 в эндотелиальных клетках [5].

Среди наиболее распространенных интегринов в сосудистых клетках следует назвать $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha 1 \beta 1$, $\alpha 2 \beta 1$, $\alpha 4 \beta 1$, $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha 6 \beta 1$, $\alpha 9 \beta 1$ и $\alpha 6 \beta 4$ [3]. Интегрины $\alpha v \beta 3$ и $\alpha v \beta 5$ характерны для ангиогенных эндотелиальных клеток (но не обнаруживаются в покоящемся эндотелии), они участвуют в заживлении ран, ремоделировании тканей и в таких патологических процессах, как ревматоидный артрит и опухолевая прогрессия [84].

Помимо обеспечения клеточной адгезии на внеклеточном матриксе интегрины могут взаимодействовать с факторами роста и цитокинами (VEGF, bFGFs, Ang-1, TNF- α , TGF- β (трансформирующий ростовой фактор бета) или их рецепторами (VEGFR-2 и FGFRs) и регулировать внутриклеточную сигнализацию, которую те активируют. Так, для индукции ангиогенеза с участием bFGF или TNF- α необходима функциональная активность $\alpha v \beta 3$, в то время как для стимуляции ангиогенеза с участием VEGF или TGF- β необходима экспрессия $\alpha v \beta 5$. Такое различие обусловлено разными сигнальными путями, которые активируют эти интегрины. Сигнализация от VEGF с участием $\alpha v \beta 5$ активирует FAK (киназа фокальных адгезий), Src киназу и приводит к фосфорилированию Raf-1 по серинам 338/339, что защищает эндотелиальные клетки от активации внутреннего пути апоптоза; в то время как $\alpha v \beta 3$ активирует PAK (p21-активируемая киназа), фосфорилирует Raf по серинам 340/341 и MEK1, что обеспечивает защиту клеток от индукции внешнего пути апоптоза [83]. Некоторые интегрины способны напрямую связываться с факторами роста, например, $\alpha 9 \beta 1$ и $\alpha v \beta 3$ связываются с изоформами VEGF, $\alpha 5 \beta 1$ может формировать комплекс с Tie-2, рецептором Ang и усиливать ангиогенный сигнал этих факторов [83]. Многие сигнальные пути нормальных клеток используются опухолевыми клетками для адгезии, миграции и инвазии. Хотя сами по себе интегрины не являются онкогенными, их экспрессия часто ассоциирована или оказывается необходима опухолевым клеткам для роста и метастазирования. Известно, что экспрессия таких интегринов, как $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha v \beta 6$, $\alpha 2 \beta 1$, $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha 6 \beta 1$ и $\alpha 6 \beta 4$, повышается при опухолевом росте [83]. Экспрессия $\alpha v \beta 3$ в опухолевых клетках увеличивает их способность к трансэндотелиальной миграции и продукции металлопротеиназ, что повышает их метастатический потенциал. Интегрины важны для неоваскуляризации опухолей, так как необходимы для выживания, миграции и инвазии в опухоль эндотелиальных клеток, мигрирующих по градиенту хемоаттрактанта. Увеличение экспрессии $\alpha v \beta 3$ и $\alpha v \beta 5$ на эндотелиальных клетках, мигрирующих в опухоль, позволяет им адгезировать на компонентах временного матрикса, который продуцируют опухолевые клетки (витронектине, фибриногене и фибронектине) и способствует их выживанию в условиях опухолевого микроокружения [3]. Эффективность использования блокаторов интегринов для противоопухолевой терапии в настоящее время тестируется в клинических исследованиях [83].

Протеазы в процессах ангиогенеза

Важную роль в процессах ангиогенеза и ремоделирования сосудистой стенки играют матриксные металлопротеиназы (MMP) и сериновые протеазы (урокиназа и плазмин). Урокиназа (uPA) представляет собой белок, превращающий неактивный плазминоген в протеазу широкой специфичности — плазмин [85]. Плазмин запускает каскад реакций, связанных с деградацией внеклеточного матрикса, активацией матрикс-

ных металлопротеиназ (MMP), расщепляющих коллаген, фибронектин и ламинин, а также вызывает высвобождение из матрикса факторов роста и цитокинов (HGF, VEGF, bFGF, TGFb, PDGF и др.) [86, 87]. Изоформы VEGF, высвобождаемые из внеклеточного матрикса (растворимая форма VEGF), важны для увеличения просвета вновь формирующихся сосудов, в то время как устойчивый к протеолизу и остающийся связанный с матриксом VEGF необходим для ветвления сосудов [88]. При индукции ангиогенеза MMPs облегчают миграцию эндотелиальных клеток и формирование капиллярноподобных трубочек либо за счет того, что они располагаются на лидирующем краю и путем направленного протеолиза ремоделируют базальную мембрану, как в случае мембранно-связанной MMP-1 (MT1-MMP или MMP14), или за счет частичного протеолиза внеклеточного матрикса, приводящего к экспозиции определенных белковых сайтов. Макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки индуцируют ангиогенез за счет MMP-9 опосредованной активации VEGF. Ряд других протеаз, в том числе и MMP-9, участвуют в мобилизации клеток предшественников из костного мозга, миграция которых в опухоль создает премеастатическую нишу и способствует опухолевой прогрессии [89].

Нормальный ангиогенез невозможен без баланса между активностью протеаз и их ингибиторов. Например, потеря PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена) блокирует ангиогенез в силу того, что избыточная деградация внеклеточного матрикса приводит к нарушению адгезии и миграции клеток [90]. Поскольку активность матриксных металлопротеиназ приводит также к формированию антиангиогенных фрагментов, тумстатина и ангиостатина, важную роль при созревании сосудов и формировании базальной мембраны между эндотелиальными и муральными клетками играют ингибиторы протеаз TIMPs (тканевой ингибитор металлопротеиназ) [91].

Урокиназная система включает урокиназу (uPA — урокиназный активатор плазминогена), ее рецептор (uPAR) и ингибиторы. В норме uPA синтезируется многими клетками, в том числе сосудистыми (эндотелиальными и ГМК), эпителиальными, фибробластами, моноцитами/макрофагами, а также клетками различных опухолей [92—94]. В сыворотке крови урокиназа присутствует в следовых количествах, однако при острых состояниях, вызванных ишемией или повреждением сосудов, травмой, а также ростом и метастазированием опухолей, активность uPA значительно повышается [95]. Урокиназа, связываясь с uPAR на лидирующем крае мигрирующих клеток, обеспечивает локальный протеолиз белков внеклеточного матрикса. Экспрессия урокиназного рецептора возрастает на мигрирующих «концевых» клетках растущих сосудов [96, 97].

В строении uPA выделяют три домена: активирующий плазминоген протеолитический (PD) домен, связывающий урокиназный рецептор ростовой домен (GFD), и крингл домен (KD) [98, 99]. Урокиназный рецептор состоит из трех доменов (DI, DII, DIII), не имеет трансмембранного участка в своей структуре и закорен на плазматической мембране через гликозилфосфатидилинозитольный (GPI) якорь. Связываясь на

поверхности мембраны с uPAR, урокиназа превращается из одноцепочечного белка в двухцепочечный, и такая форма uPA имеет увеличенную протеазную активность по отношению к плазминогену в 200 раз [100]. Протеолитическая активность урокиназы в составе uPA/uPAR комплекса регулируется несколькими способами. Во-первых, она может подавляться ингибиторами uPA, PAI-1 и PAI-2. Во-вторых, существуют механизмы, регулирующие локализацию uPAR на мембране клеток. PAI-1 способен необратимо ингибировать активность урокиназы в uPA/uPAR комплексе за счет формирования ковалентной связи с uPA и интернализации всего комплекса uPA/uPAR/PAI-1 с поверхности мембраны [101]. В процессе интернализации важную роль играет рецептор LRP1 (известный также как рецептор альфа-2-макроглобулина) [102—104]. LRP1 — большой трансмембранный белок (синтезируемый предшественник — 600 кДа, зрелая трансмембранная форма представляет собой 2 пептида — 515 и 85 кДа), который помимо участия в процессах эндоцитоза способен запускать внутриклеточную сигнализацию, приводящую к активации хемотаксического ответа и миграции клеток [105]. Было показано, что после интернализации урокиназа деградирует в компартменте лизосом, а LRP1 и урокиназный рецептор могут рециркулировать на поверхность мембраны [104, 106]. LRP1 является не единственным рецептором, регулирующим экспонирование урокиназного рецептора на мембране. Известно, что даже в отсутствие протеолитически активной урокиназы uPAR может эндоцитироваться с поверхности мембраны, например, при связывании uPAR с ENDO180 рецептором, также известным как маннозный рецептор [107]. Связывание ENDO180 с uPAR активирует также процессы внутриклеточной сигнализации с участием Rho ГТФз Rac и Cdc42, что приводит к миграции клеток (хемотаксису) по градиенту протеолитически неактивной uPA [108].

ГФИ-заякоренный uPAR обладает высокой подвижностью в мембране и может латерально взаимодействовать с такими белками, как интегрины, рецепторные тирозинкиназы (EGFR, PDGFb), хемокиновые рецепторы, ассоциированными с G белками (FPR рецепторы) [109—111]. С одной стороны, такое взаимодействие uPAR с трансмембранными рецепторами стабилизирует активный uPA/uPAR комплекс на мембране, обеспечивая локальные процессы протеолиза по градиенту активируемых урокиназной факторов роста и цитокинов. С другой стороны, uPAR может взаимодействовать с интегринными, что приводит к конформационным изменениям и активации интегринов, реорганизации адгезивных контактов, перестройке цитоскелета и активации клеточной миграции [112]. Взаимодействие uPAR с трансмембранными рецепторами может вызывать активацию внутриклеточной сигнализации с участием митоген-активируемых киназ, STAT белков и ряда транскрипционных факторов (Nfkb, cFos, cJun), регулирующих клеточный цикл и апоптоз [113, 114].

На сегодняшний день накоплено большое количество данных о роли uPA в сосудах. Данные, полученные в нашей лаборатории на экспериментальных мо-

делях ишемии конечности и инфаркте миокарда, показывают, что экспрессия урокиназы стимулирует ангио-артериогенез и восстановление кровотока в той же степени, что и экспрессия VEGF [115]. Однако в отличие от VEGF сосуды, образованные под действием урокиназы, более стабильны, не подвергаются деградации и не отличаются повышенной проницаемостью [115]. Более того, обнаружен новый механизм uPA-зависимой активации ангиогенеза с участием рецепторов VEGFR1 и VEGFR2, при котором неактивная uPA, оказываясь в ядре, снижает активность транскрипционных факторов HHEX/PR, нивелируя их негативное влияние на промотеры VEGFR1 и VEGFR2 генов, что увеличивает экспрессию рецепторов VEGF на мембране, повышает миграцию эндотелиальных клеток и стимулирует рост сосудов [116].

Недавно обнаружены новые свойства урокиназной системы в сосудах. Показано, что uPAR может быть не только рецептором, который участвует в uPA-опосредованном протеолизе, но также функционирует как навигационный рецептор в мигрирующих сосудистых клетках [117]. Исследования, проведенные на мышах с нокаутом гена uPA (uPA^{-/-}) показали, что активность урокиназной системы необходима для выбора траектории роста и ветвления капилляров, а uPAR влияет на морфологию гладкомышечных клеток. В пользу предположения о навигационной роли урокиназной системы говорят также данные, полученные при изучении влияния растворимой формы uPAR на направленную миграцию (хемотаксис) активированных нейтрофилов в очаги воспаления [118—120]. При этом было обнаружено, что uPAR стимулирует хемотаксис как через взаимодействие с хемокиновым рецептором FPR, классически активируемым пептидом fMet-Leu-Phe [121], так и за счет латерального взаимодействия с интегринами и их активации [110, 111]. Взаимодействие FPR с uPAR становится возможным после ограниченного протеолиза uPAR урокиназой или рядом других протеаз (трипсином, MMP, плазмином). При этом отщепляется DI домен урокиназного рецептора, который способен с высокой аффинностью связываться с FPR, активировать внутриклеточную сигнализацию и хемотаксис клеток [109, 120].

Хорошо известно, что урокиназная система играет важную роль в развитии опухолей, их васкуляризации и метастазировании [122]. Урокиназа стимулирует пролиферацию многих типов клеток, в том числе эпителиальных клеток человека, нормальных и опухолевых клеток почки и клеток меланомы [87, 123]. В клинических исследованиях показано, что экспрессия урокиназного рецептора характерна для наиболее «агрессивных» клеток опухолей и сосудов, что может являться маркером активного опухолевого ангиогенеза и метастазов [87].

Т-кадгерин в процессах ангиогенеза

К навигационным молекулам также относят Т-кадгерин [4], который в отличие от «классических» кадгеринов не имеет трансмембранной и цитоплазматиче-

ской части и заякорен на мембране, так же как и урокиназный рецептор, через ГФИ якорь [124]. Т-кадгерин был клонирован в начале 90-х годов из эмбрионов цыпленка, где он функционирует как молекула «отталкивания» в развивающейся нервной системе [125]. Долгое время было неизвестно, экспрессируется ли Т-кадгерин в эмбриогенезе млекопитающих, а также какую роль он играет в сосудах во взрослом организме. Методы *in situ* гибридизации и иммунофлуоресцентного окрашивания в сочетании с конфокальной микроскопией позволили выявить стадии, соответствующие началу экспрессии Т-кадгерина на уровне мРНК и белка в раннем эмбриональном развитии у мыши *in vivo*. Морфологически и по времени экспрессия Т-кадгерина совпадает с активизацией процессов формирования и роста сосудов в развивающемся головном мозге и сердце, что позволяет предположить его участие в процессах направленного роста не только аксонов, но и сосудов [126]. На *ex vivo* модели эпибласта человека при трехмерном культивировании эмбриональных стволовых клеток было показано, что раннее развитие нервной системы происходит при непосредственном участии гладкомышечных и эндотелиальных клеток. При этом для дифференцировки клеток нервного гребня в направлении автономной нервной системы необходима секреция NO эндотелиальными клетками и непосредственное гомофильное взаимодействие между молекулами Т-кадгерина на контактирующих клетках нервного гребня и ГМК [127].

Сравнительный анализ экспрессии Т-кадгерина в органах и тканях человека во взрослом организме показал, что максимальная экспрессия этого белка наблюдается в крупных магистральных сосудах [128]. Впервые на высокий уровень экспрессии Т-кадгерина в сосудах обратили внимание в связи с поиском рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП), опосредующего сигнальные эффекты ЛНП [129—131]. В крупных сосудах Т-кадгерин экспрессируется в эндотелиальных, гладкомышечных клетках и перicyтах [128], его экспрессия в сосудистой стенке повышается и коррелирует с патологическим ангиогенезом при атеросклерозе и рестенозе [128, 132]. Было обнаружено, что Т-кадгерин является рецептором ЛНП, опосредующим активацию внутриклеточной сигнализации с участием $[Ca^{2+}]_{in}$ и миграцию клеток по градиенту ЛНП [133]. ЛНП не является единственным лигандом Т-кадгерина, высокомолекулярные комплексы (НМВ) адипонектина также специфически связываются с Т-кадгерином [134]. Адипонектин (30-кДа белок адипоцитов) является цитокином, который продуцирует жировая ткань и который регулирует обмен липидов и глюкозы [135]. Именно НМВ-адипонектин обладает защитным антиатерогенным действием в сосудистой стенке и кардиопротективным в миокарде, подавляя воспалительную реакцию, развитие гипертрофии миокарда и ишемическое повреждение сердца [136—138]. Существование двух лигандов Т-кадгерина, ЛНП и адипонектина позволяет предположить конкуренцию между ними за связывание с Т-кадгерином [139].

Многие патологические состояния, в том числе и атеросклероз, сопровождаются эндотелиальной дис-

функцией, для которой характерно нарушение барьерной функции эндотелия. Мы обнаружили, что повышение экспрессии Т-кадгерина снижает барьерную функцию эндотелия за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза VE-кадгерина с поверхности мембраны с его последующей деградацией в лизосомах. В основе этого лежит активация Rho ГТФаз, приводящая к фосфорилированию цитоплазматического домена VE-кадгерина по 731 тирозину. Активные Rho ГТФазы вызывают активацию нисходящих сигнальных посредников и киназ ROCK-II, LIMK и PAK1, а также сборку актиновых стресс-фибрилл [140].

На моделях *in vitro* показано, что Т-кадгерин принимает участие в регуляции роста, жизнеспособности и пролиферации сосудистых клеток. В эндотелиальных клетках локализация Т-кадгерина отличается от «классических» VE-, R- и N-кадгеринов, которые располагаются в зоне адгезивных контактов. Т-кадгерин локализуется диффузно на клеточной мембране, при миграции он перемещается на лидирующий край [141]. В культуре эндотелиальных клеток экспрессия Т-кадгерина повышается в условиях пролиферации, окислительного стресса и при индукции апоптоза, при этом Т-кадгерин активирует PIK3/Akt/mTOR-зависимые пути передачи сигнала, что приводит к подавлению про-апоптотического пути [142, 143]. Т-кадгерин опосредует свои эффекты по активации Akt и повышению выживаемости клеток через взаимодействие с Grp78, уровень которого часто повышен при онкологии [144—146]. В ГМК сосудов гиперэкспрессия Т-кадгерина вызывает дедифференцировку, которая выражается в разборке стресс фибрилл актина, увеличении экспрессии кальдесмона, потере экспрессии маркеров ГМК (h-калдесмона, гладкомышечного α -актина и тяжелой цепи гладкомышечного миозина) и происходит по GSK3 β -зависимому механизму [147].

Данные, полученные в нашей лаборатории на экспериментальных моделях ангиогенеза *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*, позволяют утверждать, что в нормальных физиологических условиях Т-кадгерин опосредует негативное регулирование роста кровеносных сосудов. В основе эффектов Т-кадгерина лежит гомофильное взаимодействие между молекулами Т-кадгерина, подавление миграции эндотелиальных клеток и формирования капилляроподобных структур [148]. Исходя из обнаруженной нами способности Т-кадгерина подавлять ангиогенез, было сделано предположение о возможном участии этого белка в регуляции процессов неоангиогенеза при опухолевом росте. Данные литературы о роли Т-кадгерина в васкуляризации различных опухолей противоречивы [149—155]. Известно, что экспрессия Т-кадгерина изменяется в кровеносных сосудах метастазов в легкие карциномы Льюиса и в сосудах F9 эндодермальной тератокарциномы, а также в сосудах при раке простаты PC-3 и A673 рабдомиосаркомы [149, 150]. При неоваскуляризации гепатоцеллюлярной карциномы человека наблюдается повышение экспрессии Т-кадгерина в эндотелиальных клетках внутриопухолевых капилляров, что коррелирует со степенью опухолевой прогрессии [156]. У мышей инактивация гена Т-кадгерина уменьшает рост

опухоли молочной железы и подавляет ее васкуляризацию, что было обнаружено на трансгенной мышинной модели рака молочной железы [mouse mammary tumor virus (MMTV) — polyoma virus middleT (PyV-mT)] [157]. Повышение экспрессии Т-кадгерина в эндотелиальных клетках потенцирует неоангиогенез на модели сфероидов меланомы при со-культивировании с эндотелиальными клетками *in vitro* [158]. Наши данные, полученные на модели гематогенно метастазирующей в легкие меланомы B16F10 у мышей, подтверждают тот факт, что Т-кадгерин является антиангиогенной молекулой и подавляет васкуляризацию первичного опухолевого узла. Однако гиперэкспрессия Т-кадгерина в клетках меланомы активирует компенсаторные механизмы, способствующие их большей выживаемости, миграции и инвазии. Клетки меланомы начинают секретировать хемокины, молекулы адгезии, протеазы и факторы роста, способствующие привлечению мезенхимных стромальных клеток, что способствует опухолевому росту и метастазированию. Эти данные не позволяют считать Т-кадгерин опухолевым «супрессором» [153]. Возможно, противоречивые данные, полученные при изучении роли экспрессии Т-кадгерина в опухолевой прогрессии на системах *in vitro* и *in vivo*, обусловлены сложностью и многоплановостью процессов опухолевого роста, включающих как нарушения регуляции пролиферации самих опухолевых клеток, так и взаимодействия между эндотелиальными и стромальными клетками внутри растущей опухоли.

Эндогенные ингибиторы ангиогенеза

Связывание интегринов с компонентами внеклеточного матрикса необходимо для адгезии и выживания клеток на субстрате, связывание интегринов с растворимыми фрагментами белков внеклеточного матрикса блокирует адгезию, выживание и пролиферацию клеток. Протеолитическая деградация компонентов внеклеточного матрикса с образованием целого спектра белковых фрагментов представляет собой эндогенный механизм регуляции ангиогенеза за счет блокирования функции определенных интегринов. Так, например, ангиостатин представляет собой фрагмент плазмينا, связывающийся с $\alpha v \beta 3$, канстатин — фрагмент коллагена IV, связывающийся с $\alpha v \beta 5$ и $\alpha v \beta 3$, эндостатин — фрагмент коллагена XVIII, связывающийся с $\alpha v \beta 5$, $\alpha v \beta 3$ и $\alpha 5 \beta 1$, тумстатин — фрагмент коллагена IV, связывающийся с $\alpha v \beta 3$ и $\alpha 5 \beta 1$ [83]. На основании данных об эндогенных ингибиторах ангиогенеза были созданы лекарства для антиангиогенной терапии в онкологии [91].

В последнее время также появились данные о том, что помимо растворимых белковых фрагментов активное участие в регуляции функциональной активности интегринов принимают микроРНК [83]. В настоящее время эта область активно развивается и формируются новые методы и подходы для управления процессами ангиогенеза с использованием микроРНК.

Работа поддержана грантом РФФИ № 14-24-00086.

Список литературы

- [1] *De Smet F., Segura I., De Bock K.* Mechanisms of vessel branching: filopodia on endothelial tip cells lead the way // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. V. 29. P. 639—649.
- [2] *Quaegebeur A., Lange C., Carmeliet P.* The neurovascular link in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic implications // *Neuron*. 2011. V. 71. P. 406—424.
- [3] *Carmeliet P., Jain R.* Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis // *Nature*. 2011. V. 473. P. 298—307.
- [4] *Рубина К. А., Ткачук В. А.* Навигационные рецепторы в нервной и сердечно-сосудистой системах // *Биохимия*. 2015. Т. 80. С. 1503—1521.
- [5] *Walchli T., Wacker A., Frei K., Regli L., Schwab M. E., Hoerstrup S. P., Gerhardt H., Engelhardt B.* Wiring the vascular network with neural cues: A CNS perspective // *Neuron*. 2015. V. 87. P. 271—296.
- [6] *Geretti E., Shimizu A., Klagsbrun M.* Neuropilin structure governs VEGF and semaphorin binding and regulates angiogenesis // *Angiogenesis*. 2008. V. 11. P. 31—39.
- [7] *Strieter R. M., Kunkel S. L., Elner V. M., Martonyi C. L., Koch A. E., Polverini P. J., Elner S. G.* Interleukin-8. A corneal factor that induces neovascularization // *Am. J. Pathol.* 1992. V. 141. P. 1279—1284.
- [8] *Koch A. E., Polverini P. J., Kunkel S. L., Harlow L. A., DiPietro L. A., Elner V. M., Elner S. G., Strieter R. M.* Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis // *Science*. 1992. V. 258. P. 1798—801.
- [9] *Gupta S., Lysko P., Pillarisetti K., Ohlstein E., Stadel J. M.* Chemokine receptors in human endothelial cells. Functional expression of CXCR4 and its transcriptional regulation by inflammatory cytokines // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 4282—4287.
- [10] *Kasama T., Muramatsu M., Kobayashi K., Yajima N., Shiozawa F., Hanaoka R., Miwa Y., Negishi M., Ide H., Adachi M.* Interaction of monocytes with vascular endothelial cells synergistically induces interferon gamma-inducible protein 10 expression through activation of specific cell surface molecules and cytokines // *Cell. Immunol.* 2002. V. 219. P. 131—139.
- [11] *Losordo D., Dimmeler S.* Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part I: angiogenic cytokines // *Circulation*. 2004. V. 109. P. 2487—2491.
- [12] *Kohgo Y., Lynch M., Rueda B., Chung D.* Induction of interleukin-8 preserves the angiogenic response in HIF-1 α -deficient colon cancer cells // *Nat. Med.* 2005. V. 11. P. 992—997.
- [13] *Li A., Dubey S., Varney M., Dave B. J., Singh R. K.* IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis // *J. Immunol.* 2003. V. 170. P. 3369—3376.
- [14] *Numasaki M., Watanabe M., Suzuki T., Takahashi H., Nakamura A., McAllister F., Hishinuma T., Goto J., Lotze M. T., Kolls J. K., Sasaki H.* IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis // *J. Immunol.* 2005. V. 175. P. 6177—6189.
- [15] *Koch A., Fong T., Volpert O.* Interleukin-4 is an inhibitor of angiogenesis // *Arthritis Rheum.* 1996. V. 39. P. 304.
- [16] *Strieter R. M., Burdick M. D., Gomperts B. N., Belperio J. A., Keane M. P.* CXC chemokines in angiogenesis // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005. V. 16. P. 593—609.
- [17] *Mehrad B., Keane M. P., Strieter R.* Chemokines as mediators of angiogenesis // *Thromb. Haemost.* 2007. V. 97. P. 755—762.
- [18] *Singh S., Sadanandam A., Rakesh K.* Chemokines in tumor angiogenesis and metastasis // *Cancer Metast. Rev.* 2007. V. 26. P. 453—467.
- [19] *Taub D.* Cytokine, growth factor, and chemokine ligand database // *Curr. Protoc. Immunol.* 2004. V. 29. P. 1—89.
- [20] *Thelen M.* Dancing to the tune of chemokines // *Nat. Immunology*. 2001. V. 2. P. 129—134.
- [21] *Salanga C., O'Hayre M., Handel T.* Modulation of chemokine receptor activity through dimerization and crosstalk // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2009. V. 66. P. 1370—1386.
- [22] *Dutt P., Wang J., Groopman J.* Stromal cell — derived factor-1 α and stem cell factor/kit ligand share signaling pathways in hemopoietic progenitors: a potential mechanism for cooperative induction of chemotaxis // *J. Immunol.* 1998. V. 161. P. 3652—3658.
- [23] *Ganju R., Brubaker S., Meyer J., Dutt P., Yang Y., Qin S., Newman W., Groopman J. E.* The α -chemokine, stromal cell-derived factor-1 α , binds to the transmembrane G-protein-coupled CXCR-4 receptor and activates multiple signal transduction pathways // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 23 169—23 175.
- [24] *Mellado M., Rodriguez-Frade J., Aragay A., del Real G., Martín A. M., Vila-Coro A. J., Serrano A., Mayor F. Jr., Martínez-A. C.* The chemokine monocyte chemoattractant protein 1 triggers Janus kinase 2 activation and tyrosine phosphorylation of the CCR2B receptor // *J. Immunol.* 1998. V. 161. P. 805—813.
- [25] *Takami T., Petruzzelli L.* Signaling pathways involved in IL-8-dependent activation of adhesion through Mac-1 // *J. Immunol.* 2002. V. 168. P. 4559—4566.
- [26] *Schraufstatter I., Chung J., Burger M.* IL8 activates endothelial cell CXCR1 and CXCR2 through Rho and Rac signaling pathways // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001. V. 280. P. 1094—1103.
- [27] *Balestrieri M., Balestrieri A., Mancini F., Napoli C.* Understanding the immunoangiostatic CXC chemokine network // *Cardiovasc. Res.* 2008. V. 78. P. 250—256.
- [28] *Strieter R., Kunkel S., Arenberg D., Burdick M., Polverini P.* Interferon [gamma]-inducible protein-10 (IP-10), a member of the CXC chemokine family, is an inhibitor of angiogenesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. V. 210. P. 51—57.
- [29] *Maione T., Gray G., Petro J., Hunt A. J., Donner A. L., Bauer S. I., Carson H. F., Sharpe R. J.* Inhibition of angiogenesis by recombinant human platelet factor-4 and related peptides // *Science*. 1990. V. 247. P. 77—79.
- [30] *Angiolillo A., Sgadari C., Taub D., Liao F., Farber J. M., Maheshwari S., Kleinman H. K., Reaman G. H., Tosato G.* Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo // *J. Exp. Med.* 1995. V. 182. P. 155—162.
- [31] *Sato Y., Abe M., Takaki R.* Platelet factor 4 blocks the binding of basic fibroblast growth factor to the receptor and inhibits the spontaneous migration of vascular endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990. V. 172. P. 595—600.
- [32] *Romagnani P., Annunziato F., Lasagni L., Lazzeri E., Beltrame C., Francalanci M., Uguccioni M., Galli G., Cosmi L., Maurenzig L., Baggiolini M., Maggi E., Romagnani S., Serio M.* Cell cycle-dependent expression of CXC chemokine receptor 3 by endothelial cells mediates angiostatic activity // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 107. P. 53—63.
- [33] *Struyf S., Burdick M., Proost P., Van Damme J., Strieter R. M.* Platelets release CXCL4L1, a nonallelic variant of the chemokine platelet factor-4/CXCL4 and potent inhibitor of angiogenesis // *Circ. Res.* 2004. V. 95 P. 855—857.
- [34] *Lasagni L., Francalanci M., Annunziato F., Lazzeri E., Giannini S., Cosmi L., Sagrinati C., Mazzinghi B., Orlan-*

- do C., Maggi E., Marra F., Romagnani S., Serio M., Romagnani P. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4 // *J. Exp. Med.* 2003. V. 197. P. 1537—1549.
- [35] Bodnar R. J., Yates C. C., Rodgers M. E., Du X., Wells A. IP-10 induces dissociation of newly formed blood vessels // *J. Cell Sci.* 2009. V. 122. P. 2064—2077.
- [36] Perollet C., Han Z., Savona C., Caen J. P., Bikfalvi A. Platelet factor 4 modulates fibroblast growth factor 2 (FGF-2) activity and inhibits FGF-2 dimerization // *Blood*. 1998. V. 91. P. 3289—3299.
- [37] Gengrinovitch S., Greenberg S., Cohen T., Gitay-Goren H., Rockwell P., Maione T. E., Levi B. Z., Neufeld G. Platelet factor-4 inhibits the mitogenic activity of VEGF121 and VEGF165 using several concurrent mechanisms // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 15 059—15 065.
- [38] Aidoudi S., Bujakowska K., Kieffer N., Bikfalvi A. The CXC-chemokine CXCL4 interacts with integrins implicated in angiogenesis // *PLoS One*. 2008. V. 3. P. 1—14.
- [39] Hansell P., Maione T., Borgstrom P. Selective binding of platelet factor 4 to regions of active angiogenesis in vivo // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 269. P. 829—836.
- [40] Arenberg D., Kunkel S., Polverini P., Glass M., Burdick M. D., Strieter R. M. Inhibition of interleukin-8 reduces tumorigenesis of human non-small cell lung cancer in SCID mice // *J. Clin. Invest.* 1996. V. 97. P. 2792—2802.
- [41] Tanaka T., Manome Y., Wen P., Kufe D. W., Fine H. A. Viral vector-mediated transduction of a modified platelet factor 4 cDNA inhibits angiogenesis and tumor growth // *Nat. Med.* 1997. V. 3. P. 437—442.
- [42] Keeley E. C., Mehrad B., Strieter R. M. Chemokines as mediators of neovascularization // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. V. 28. P. 1928—1936.
- [43] Addison C., Daniel T., Burdick M., Liu H., Ehlert J. E., Xue Y. Y., Buechi L., Walz A., Richmond A., Strieter R. M. The CXC chemokine receptor 2, CXCR2, is the putative receptor for ELR+ CXC chemokine-induced angiogenic activity // *J. Immunol.* 2000. V. 165. P. 5269—5277.
- [44] Devalaraja R., Nanney L., Du J., Qian Q., Yu Y., Devalaraja M. N., Richmond A. Delayed wound healing in CXCR2 knockout mice // *J. Invest. Dermatol.* 2000. V. 115. P. 234—244.
- [45] Charalambous C., Pen L., Su Y. S., Milan J., Chen T. C., Hofman F. M. Interleukin-8 differentially regulates migration of tumor-associated and normal human brain endothelial cells // *Cancer Res.* 2005. V. 65. P. 10 347—10 354.
- [46] Martin D., Galisteo R., Gutkind J. CXCL8/IL8 stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the autocrine activation of VEGFR2 in endothelial cells by activating NFkappaB through the CBM (Carm3/Bcl10/Malt1) complex // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 6038—6042.
- [47] Tachibana K., Hirota S., Iizasa H., Yoshida H., Kawabata K., Kataoka Y., Kitamura Y., Matsushima K., Yoshida N., Nishikawa S., Kishimoto T., Nagasawa T. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract // *Nature*. 1998. V. 393. P. 591—594.
- [48] Ara T., Tokoyoda K., Okamoto R., Koni P. A., Nagasawa T. The role of CXCL12 in the organ-specific process of artery formation // *Blood*. 2005. V. 105. P. 3155—3161.
- [49] Siervo F., Biben C., Martínez-Munoz L., Mellado M., Ransohoff R. M., Li M., Woehl B., Leung H., Groom J., Batten M., Harvey R. P., Martínez-A. C., Mackay C. R., Mackay F. Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/ SDF-1 receptor, CXCR7 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 14 759—14 764.
- [50] Salcedo R., Wasserman K., Young H. A., Grimm M. C., Howard O. M., Anver M. R., Kleinman H. K., Murphy W. J., Oppenheim J. J. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor induce expression of CXCR4 on human endothelial cells: In vivo neovascularization induced by stromal-derived factor-1 alpha // *Am. J. Pathol.* 1999. V. 154. P. 1125—1135.
- [51] Deshane J., Chen S., Caballero S., Grochot-Przeczek A., Was H., Li Calzi S., Lach R., Hock T. D., Chen B., Hill-Kapturczak N., Siegal G. P., Dulak J., Jozkowicz A., Grant M. B., Agarwal A. Stromal cell-derived factor 1 promotes angiogenesis via a heme oxygenase 1-dependent mechanism // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204. P. 605—618.
- [52] Duda D., Kozin S. V., Kirkpatrick N. D., Xu L., Fukumura D., Jain R. K. CXCL12 (SDF1?) — CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anti-cancer therapies? // *Clin. Cancer Res.* 2011. V. 17. P. 2074—2080.
- [53] Schioppa T., Uranchimeg B., Saccani A., Biswas S. K., Doni A., Rapisarda A., Bernasconi S., Saccani S., Nebuloni M., Vago L., Mantovani A., Melillo G., Sica A. Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia // *J. Exp. Med.* 2003. V. 198. P. 1391—1402.
- [54] Ceradini D., Kulkarni A., Callaghan M. J., Tepper O. M., Bastidas N., Kleinman M. E., Capla J. M., Galiano R. D., Levine J. P., Gurtner G. C. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1 // *Nat. Med.* 2004. V. 10. P. 858—864.
- [55] Guleng B., Tateishi K., Ohta M., Kanai F., Jazag A., Ijichi H., Tanaka Y., Washida M., Morikane K., Fukushima Y., Yamori T., Tsuruo T., Kawabe T., Miyagishi M., Taira K., Sata M., Omata M. Blockade of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis attenuates in vivo tumor growth by inhibiting angiogenesis in a vascular endothelial growth factor-independent manner // *Cancer Res.* 2005. V. 65. P. 5864—5871.
- [56] Orimo A., Gupta P. B., Sgroi D. C., Arenzana-Seisdedos F., Delaunay T., Naeem R., Carey V. J., Richardson A. L., Weinberg R. A. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion // *Cell*. 2005. V. 121. P. 335—348.
- [57] Yoon Y., Liang Z., Zhang X., Choe M., Zhu A., Cho H. T., Shin D. M., Goodman M. M., Chen Z. G., Shim H. CXC chemokine receptor-4 antagonist blocks both growth of primary tumor and metastasis of head and neck cancer in xenograft mouse models // *Cancer Res.* 2007. V. 67. P. 7518—7524.
- [58] Li M., Ransohoff R. The roles of chemokine CXCL12 in embryonic and brain tumor angiogenesis // *Semin. Cancer Biol.* 2009. V. 19. P. 111—115.
- [59] Mestas J., Reckamp K., Pantuck A., Figlin R. A., Strieter R. M. The role of CXCR2/CXCR2 ligand biological axis in renal cell carcinoma // *J. Immunol.* 2005. V. 175. P. 5351—5357.
- [60] Horton L., Yu Y., Zaja-Milatovic S., Strieter R. M., Richmond A. Opposing roles of murine duffy antigen receptor for chemokine and murine CXC chemokine receptor-2 receptors in murine melanoma tumor growth // *Cancer Res.* 2007. V. 67. P. 9791—9799.
- [61] Lim S. Y., Yuzhalin A. E., Gordon-Weeks A. N., Muschel R. J. Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis // *Oncotarget*. 2016. V. 7. P. 28 697—28 710.
- [62] Weber K., Nelson P., Grone H., Weber C. Expression of CCR2 by endothelial cells: implications for MCP-1 mediated wound injury repair and In vivo inflammatory activation

- on of endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. V. 19. P. 2085—2093.
- [63] Salcedo R., Ponce M., Young H. A., Wasserman K., Ward J. M., Kleinman H. K., Oppenheim J. J., Murphy W. J. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression // *Blood*. 2000. V. 96. P. 34—40.
- [64] Hwang J., Kim C. W., Son K. N., Han K. Y., Lee K. H., Kleinman H. K., Ko J., Na D. S., Kwon B. S., Gho Y. S., Kim J. Angiogenic activity of human CC chemokine CCL15 in vitro and in vivo // *FEBS Lett.* 2004. V. 570. P. 47—51.
- [65] Hwang J., Son K. N., Kim C. W., Ko J., Na D. S., Kwon B. S., Gho Y. S., Kim J. Human CC chemokine CCL23, a ligand for CCR1, induces endothelial cell migration and promotes angiogenesis // *Cytokine*. 2005. V. 30. P. 254—263.
- [66] Strasly M., Doronzo G., Cappello P., Valdembri D., Arese M., Mitola S., Moore P., Alessandri G., Giovarelli M., Bussolino F. CCL16 activates an angiogenic program in vascular endothelial cells // *Blood*. 2004. V. 103. P. 40—49.
- [67] Bernardini G., Spinetti G., Ribatti D., Camarda G., Morbidelli L., Ziche M., Santoni A., Capogrossi M. C., Napolitano M. I-309 binds to and activates endothelial cell functions and acts as an angiogenic molecule in vivo // *Blood*. 2000. V. 96. P. 4039—4045.
- [68] Barcelos L., Coelho A., Russo R. C., Guabiraba R., Souza A. L., Bruno-Lima G. Jr., Proudfoot A. E., Andrade S. P., Teixeira M. M. Role of the chemokines CCL3/MIP-1 alpha and CCL5/RANTES in sponge-induced inflammatory angiogenesis in mice // *Microvasc. Res.* 2009. V. 78. P. 148—154.
- [69] Wu Y., Li Y., Matsushima K., Baba T., Mukaida N. CCL3-CCR5 axis regulates intratumoral accumulation of leukocytes and fibroblasts and promotes angiogenesis in murine lung metastasis process // *J. Immunol.* 2008. V. 181. P. 6384—6393.
- [70] Ryschich E., Lizdenis P., Ittrich C., Benner A., Stahl S., Hamann A., Schmidt J., Knolle P., Arnold B., Hammerling G. J., Ganss R. Molecular fingerprinting and autocrine growth regulation of endothelial cells in a murine model of hepatocellular carcinoma // *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 198—211.
- [71] Spring H., Schuler T., Arnold B., Hammerling G. J., Ganss R. Chemokines direct endothelial progenitors into tumor neovessels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. P. 18 111—18 116.
- [72] Galvez B., Genis L., Matías-Román S., Oblander S. A., Tryggvason K., Apte S. S., Arroyo A. G. Membrane type 1-matrix metalloproteinase is regulated by chemokines monocyte-chemoattractant protein-1/ccl2 and interleukin-8/CXCL8 in endothelial cells during angiogenesis // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 1292—1298.
- [73] Stamatovic S., Keep R., Mostarica-Stojkovic M., Andjelkovic A. CCL2 regulates angiogenesis via activation of Ets-1 transcription factor // *J. Immunol.* 2006. V. 177. P. 2651—2661.
- [74] Niu J., Azfer A., Zhelyabovska O., Fatma S., Kolattukudy P. E. Monocyte chemotactic protein (MCP)-1 promotes angiogenesis via a novel transcription factor, MCP-1-induced protein(MCPIP) // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 14 542—14 551.
- [75] Charo I., Taubman M. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease // *Circ. Res.* 2004. V. 95. P. 858—866.
- [76] Volin M., Woods J., Amin M. A., Connors M. A., Harlow L. A., Koch A. E. Fractalkine: a novel angiogenic chemokine in rheumatoid arthritis // *Am. J. Pathol.* 2001. V. 159. P. 1521—1530.
- [77] Ryu J., Lee C., Hong K., Shin J. A., Lim S. H., Park C. S., Shim J., Nam K. B., Choi K. J., Kim Y. H., Han K. H. Activation of fractalkine/CX3CR1 by vascular endothelial cells induces angiogenesis through VEGF-A/KDR and reverses hindlimb ischaemia // *Cardiovasc. Res.* 2008. V. 78. P. 333—340.
- [78] You J., Yang C., Huang J. S., Chen M. S., Yang C. M. Fractalkine, a CX3C chemokine, as a mediator of ocular angiogenesis // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. V. 48. P. 5290—5298.
- [79] Visentin B., Vekich J., Sibbald B. J., Cavalli A. L., Moreno K. M., Matteo R. G., Garland W. A., Lu Y., Yu S., Hall H. S., Kundra V., Mills G. B., Sabbadini R. A. Validation of an anti-sphingosine-1-phosphate antibody as a potential therapeutic in reducing growth, invasion, and angiogenesis in multiple tumor lineages // *Cancer cell*. 2006. V. 9. P. 225—238.
- [80] Delcourt N., Bockaert J., Marin P. GPCR-jacking: from a new route in RTK signaling to a new concept in GPCR activation // *Trends. Pharmacol. Sci.* 2007. V. 28. P. 602—607.
- [81] Desgrosellier J., Cheres D. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities // *Nat. Rev. Cancer*. 2010. V. 10. P. 9—22.
- [82] Hodivala-Dilke K. alphaVbeta3 integrin and angiogenesis: a moody integrin in a changing environment // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2008. V. 20. P. 514—519.
- [83] Weiss S., Cheres D. Integrins in angiogenesis and cancer // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2011. V. 1. P. 6478.
- [84] Seed B., Walsh D. Angiogenesis in Inflammation: Mechanisms and Clinical Correlates. Springer, 2008.
- [85] Schultz R. L., Von Kaulla K. N. The effect of urokinase and fibrinolytic euglobulins on synthetic amino acid esters // *Biochem. J.* 1958. V. 68. P. 218—221.
- [86] Парфенова Е. В., Плеханова О. С., Меньшиков М. Ю., Степанова В. В., Ткачук В. А. Регуляция роста и ремоделирования кровеносных сосудов: уникальная роль урокиназы // *Рос. физиол. ж.* 2009. Т. 95. С. 442—464.
- [87] Ткачук В. А., Плеханова О. С., Белоглазова И. Б., Парфенова Е. В. Роль мультидоменной структуры урокиназы в регуляции роста и ремоделирования сосудов // *Укр. біохім. журн.* 2013. Т. 85. С. 18—45.
- [88] Iruela-Arispe M., Davis G. Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation // *Develop. cell*. 2009. V. 16. P. 222—231.
- [89] Kaplan R., Riba R. D., Zacharoulis S., Bramley A. H., Vincent L., Costa C., McDonald D. D., Jin D. K., Shido K., Kerns S. A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J. L., Altorki N., Port E. R., Ruggero D., Shmelkov S. V., Jensen K. K., Rafii S., Lyden D. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche // *Nature*. 2005. V. 438. P. 820—827.
- [90] Blasi F., Carmeliet P. uPAR: a versatile signaling orchestrator // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002. V. 3. P. 932—943.
- [91] Folkman J. Historical overview // Marme D, Fusenig N (eds) *Tumor Angiogenesis: From Bench to Bedside*. Springer-Verlag, Germany, 2008.
- [92] Clowes A. W., Clowes M. M., Au Y. P., Reidy M. A., Berlin D. Smooth muscle cells express urokinase during mitogenesis and tissue-type plasminogen activator during migration in injured rat carotid artery // *Circ. Res.* 1990. V. 67. P. 61—67.
- [93] Tkachuk V. A., Plekhanova O. S., Parfyonova Y. V. Regulation of arterial remodeling and angiogenesis by urokinase-type plasminogen activator // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009. V. 87. P. 231—251.

- [94] Калинина Н. И., Ефименко А. Ю., Старостина Е. Е., Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Гипоксия как основной активатор ангиогенеза и роста жировой ткани // *Рос. физиол. ж.* 2009. Т. 95. С. 283—289.
- [95] Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S., D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy // *Curr. Cancer Drug Targets*. 2009. V. 9. P. 32—71.
- [96] Uhrin P., Breuss J. M. uPAR: a modulator of VEGF-induced angiogenesis // *Cell Adh. Migr.* 2013. V. 7. P. 23—26.
- [97] Prager G. W., Breuss J. M., Steurer S., Olcaydu D., Mihaly J., Brunner P. M. Vascular endothelial growth factor receptor-2-induced initial endothelial cell migration depends on the presence of the urokinase receptor // *Circ. Res.* 2004. V. 94. P. 1562—1570.
- [98] Spraggon G., Phillips C., Nowak U. K., Ponting C. P., Saunders D., Dobson C. M., Stuart D. I., Jones E. Y. The crystal structure of the catalytic domain of human urokinase-type plasminogen activator // *Structure*. 1995. V. 3. P. 681—691.
- [99] Carriero M. M., Franco P., Vocca I., Alfano D., Longanesi-Cattani I., Bifulco K., Mancini A., Caputi M., Stoppelli M. P. Structure, function and antagonists of urokinase-type plasminogen activator // *Front. Biosci.* 2009. V. 14. P. 3782—3794.
- [100] Lijnen H., Van Hoef B., Nelles L., Collen D. Plasminogen activation with single-chain urokinase-type plasminogen activator (scu-PA). Studies with active site mutagenized plasminogen (Ser740-Ala) and plasmin-resistant scu-PA (Lys158-Glu) // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 5232—5236.
- [101] Degryse B., Sier C. F., Resnati M., Conese M., Blasi F. PAI-1 inhibits urokinase-induced chemotaxis by internalizing the urokinase receptor // *FEBS Lett.* 2001. V. 505. P. 249—254.
- [102] Nykjaer A., Petersen C. M., Møller B., Jensen P. H., Møestrup S. K., Holtet T. L., Etzerodt M., Thøgersen H. C., Munch M., Andreasen P. A. Purified alpha 2-macroglobulin receptor/LDL receptor-related protein binds urokinase plasminogen activator inhibitor type-1 complex. Evidence that the alpha 2-macroglobulin receptor mediates cellular degradation of urokinase receptor-bound complexes // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. P. 14 543—14 546.
- [103] Conese M., Nykjaer A., Petersen C. M., Cremona O., Pardi R., Andreasen P. A., Gliemann J., Christensen E. I., Blasi F. alpha-2 macroglobulin receptor/Ldl receptor-related protein(Lrp)-dependent internalization of the urokinase receptor // *J. Cell. Biol.* 1995. V. 131. P. 1609—1622.
- [104] Czekay R. P., Kuemmel T. A., Orlando R. A., Farquhar M. G. Direct binding of occupied urokinase receptor (uPAR) to LDL receptor-related protein is required for endocytosis of uPAR and regulation of cell surface urokinase activity // *Mol. Biol. Cell.* 2001. V. 12. P. 1467—1479.
- [105] Lillis A. P., Van Duyn L. B., Murphy-Ullrich J. E., Strickland D. K. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88. P. 887—918.
- [106] Nykjaer A., Conese M., Christensen E. I., Olson D., Cremona O., Gliemann J., Blasi F. Recycling of the urokinase receptor upon internalization of the uPA:serpin complexes // *EMBO J.* 1997. V. 16. P. 2610—2620.
- [107] Behrendt N., Jensen O. N., Engelholm L. H., Mortz E., Mann M., Dano K. A urokinase receptor-associated protein with specific collagen binding properties // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 1993—2002.
- [108] Sturge J., Wienke D., East L., Jones G. E., Isacke C. M. GPI-anchored uPAR requires Endo180 for rapid directional sensing during chemotaxis // *J Cell Biol.* 2003. V. 162. P. 789—794.
- [109] Sitrin R. G., Pan P. M., Harper H. A., Todd R. F. 3rd, Harsh D. M., Blackwood R. A. Clustering of urokinase receptors (uPAR; CD87) induces proinflammatory signaling in human polymorphonuclear neutrophils // *J. Immunol.* 2000. V. 165. P. 3341—3349.
- [110] Wei Y., Eble J. A., Wang Z., Kreidberg J. A., Chapman H. A. Urokinase receptors promote beta1 integrin function through interactions with integrin alpha3beta1 // *Mol. Biol. Cell.* 2001. V. 12. P. 2975—2986.
- [111] Wei Y., Lukashev M., Simon D. I., Bodary S. C., Rosenberg S., Doyle M. V., Chapman H. A. Regulation of integrin function by the urokinase receptor // *Science*. 1996. V. 273. P. 1551—1555.
- [112] Smith H. W., Marshall C. J. Regulation of cell signalling by uPAR // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010. V. 11. P. 23—36.
- [113] Dang J., Boyd D., Wang H., Allgayer H., Doe W. F., Wang Y. A region between 2141 and 261 bp containing a proximal AP-1 is essential for constitutive expression of urokinase-type plasminogen activator receptor // *Eur. J. Biochem.* 1999. V. 264. P. 92—99.
- [114] Wang Y., Dang J., Wang H., Allgayer H., Murre J. A. C., Boyd D. Identification of a novel nuclear factor-kappaB sequence involved in expression of urokinase-type plasminogen activator receptor // *Eur. J. Biochem.* 2000. V. 267. P. 3248—3254.
- [115] Traktuev D. O., Tsokolaeva Z. I., Shevelev A. A., Talitskiy K. A., Stepanova V. V., Johnstone B. H., Rahmat-Zade T. M., Kapustin A. N., Tkachuk V. A., March K. L., Parfyonova Y. V. Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle // *Mol. Ther.* 2007. V. 15. P. 1939—1946.
- [116] Stepanova V. V., Jayaraman P. S., Zaitsev S. V., Lebedeva T., Bdeir K., Kershaw R., Holman K. R., Parfyonova Y. V., Semina E. V., Beloglazova I. B., Tkachuk V. A., Cines D. B. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) promotes angiogenesis by attenuating Proline-rich homeodomain protein (PRH) transcription factor activity and de-repressing vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor expression // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. P. 15 029—15 045.
- [117] Семина Е. В., Рубина К. А., Сысоева В. Ю., Макаревич П. И., Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Участие урокиназной системы в миграции сосудистых клеток и в регуляции роста и ветвления капилляров // *Цитология*. 2015. Т. 57. С. 689—698.
- [118] Pliyev B. K., Menshikov M. Y. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis // *Inflammation*. 2010. V. 33. P. 1—9.
- [119] Slot O., Brunner N., Locht H., Oxholm P., Stephens R. W. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 1999. V. 58. P. 488—492.
- [120] Thuno M., Macho B., Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball // *Dis. Markers*. 2009. V. 27. P. 157—172.
- [121] De Paulis A., Montuori N., Prevete N., Fiorentino I., Rossi F. W., Visconte V., Rossi G., Marone G., Ragno P. Urokinase induces basophil chemotaxis through a urokinase receptor epitope that is an endogenous ligand for formyl peptide receptor-like 1 and -like 2 // *J. Immunol.* 2004. V. 173. P. 5739—5748.

- [122] Mekkawy A., Pourgholami M., Morris D. Involvement of urokinase-type plasminogen activator system in cancer: An overview // *Med. Res. Rev.* 2014. V. 34. P. 918—956.
- [123] Kirchheimer J., Wojta J., Christ G. Functional inhibition of endogenously produced urokinase decreases cell proliferation in a human melanoma cell line // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. V. 86. P. 5424—5428.
- [124] Yap A., Kovacs E. Direct cadherin-activated cell signaling: a view from the plasma membrane // *J. Cell. Biol.* 2003. V. 160. P. 11—16.
- [125] Ranscht B., Dours-Zimmermann M. T-cadherin, a novel cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region // *Neuron.* 1991. V. 7. P. 391—402.
- [126] Рубина К. А., Смутова В. А., Семенова М. Л., Поляков А. А., Gerety S., Wilkinson D., Суркова Е. И., Семина Е. В., Сысоева В. Ю., Ткачук В. А. Выявление экспрессии Т-кадгерина в эмбриогенезе у мыши // *Acta naturae.* 2015. Т. 7. С. 93—101.
- [127] Acevedo L. M., Lindquist J. N., Walsh B. M., Sia P., Cima-damore F., Chen C., Denzel M., Pernia C. D., Ranscht B., Terskikh A., Snyder E. Y., Cheres D. A. hESC differentiation toward an autonomic neuronal cell fate depends on distinct cues from the co-patterning vasculature // *Stem Cell Reports.* 2015. V. 4. P. 1075—1088.
- [128] Ivanov D., Philippova M., Antropova J., Gubaeva F., Iljinskaya O., Tararak E., Bochkov V., Erne P., Resink T., Tkachuk V. Expression of cell adhesion molecule T-cadherin in the human vasculature // *Histochem. Cell Biol.* 2001. V. 115. P. 231—242.
- [129] Bochkov V., Tkachuk V., Buhler F., Resink T. Phosphoinositide and calcium signalling responses in smooth muscle cells: comparison between lipoproteins, Ang II, and PDGF // *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1992. V. 188. P. 1295—1304.
- [130] Bochkov V., Tkachuk V., Hahn A., Bernhardt J., Buhler F., Resink T. Concerted effects of lipoproteins and angiotensin II on signal transduction processes in vascular smooth muscle cells // *Arterioscler. Thromb.* 1993. V. 13. P. 1261—1269.
- [131] Tkachuk V., Stepanova V., Little P., Bobik A. Regulation and role of urokinase plasminogen activator in vascular remodelling // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1996. V. 23. P. 759—765.
- [132] Kudrjashova E., Bashtrikov P., Bochkov V., Parfyonova Y., Tkachuk V., Antropova J., Iljinskaya O., Tararak E., Erne P., Ivanov D., Philippova M., Resink T. J. Expression of adhesion molecule T-cadherin is increased during neointima formation in experimental restenosis // *Histochem. Cell Biol.* 2002. V. 118. P. 281—290.
- [133] Rubina K., Talovskaya E., Cherenkov V., Ivanov D., Stambolsky D., Storozhevych T., Pinelis V., Shevelev A., Parfyonova Y., Resink T., Erne P., Tkachuk V. LDL induces intracellular signaling and cell migration via atypical LDL-binding protein T-cadherin // *Mol. Cell. Biochem.* 2005. V. 273. P. 33—41.
- [134] Hug C., Wang J., Ahmad N., Bogan J., Tsao T., Lodish H. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin // *PNAS.* 2004. V. 101. P. 10 308—10 313.
- [135] Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R., Kihara S., Matsuzawa Y., Zhiotovskiy B., Funahashi T., Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis // *PNAS.* 2004. V. 101. P. 2476—2481.
- [136] Denzel M., Scimia M. C., Zumstein P. M., Walsh K., Ruiz-Lozano P., Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. P. 4342—4352.
- [137] Parker-Duffen J., Nakamura K., Silver M., Kikuchi R., Tigges U., Yoshida S., Denzel M. S., Ranscht B., Walsh K. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 24 886—24 897.
- [138] Parker-Duffen J., Walsh K. Cardiometabolic effects of adiponectin // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 28. P. 81—91.
- [139] Рубина К. А., Калинина Н. И., Парфенова Е. В., Ткачук К. А. Т-кадгерин как рецептор, участвующий в регуляции ангиогенеза и ремоделировании кровеносных сосудов // *Биол. Мембр.* 2007. Т. 24. С. 65—72.
- [140] Semina E. V., Rubina K. A., Sysoeva V. Yu., Rutkevich P. N., Kashirina N. M., Tkachuk V. A. Novel mechanism regulating endothelial permeability via T-cadherin-dependent VE-cadherin phosphorylation and clathrin-mediated endocytosis // *Mol. Cell. Biochem.* 2014. V. 387. P. 39—53.
- [141] Philippova M., Ivanov D., Allenspach R., Takuwa Y., Erne P., Resink T. RhoA and Rac mediate endothelial cell polarization and detachment induced by T-cadherin // *FASEB J.* 2005. V. 19. P. 588—590.
- [142] Joshi M., Philippova M., Ivanov D., Allenspach R., Erne P., Resink T. T-cadherin protects endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis // *FASEB.* 2005. V. 19. P. 1737—1739.
- [143] Ivanov D., Philippova M., Allenspach R., Erne P., Resink T. T-cadherin upregulation correlates with cell-cycle progression and promotes proliferation of vascular cells // *Cardiovasc. Res.* 2004. V. 64. P. 132—143.
- [144] Philippova M., Ivanov D., Joshi M. B., Kyriakakis E., Rupp K., Afonyushkin T., Bochkov V., Erne P., Resink T. J. Identification of proteins associating with glycosylphosphatidylinositol-anchored T-cadherin on the surface of vascular endothelial cells: role for Grp78/BiP in T-cadherin-dependent cell survival // *Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 28. P. 4004—4017.
- [145] Philippova M., Joshi M., Kyriakakis E., Pfaff D., Erne P., Resink T. A guide and guard: the many faces of T-cadherin // *Cell Signal.* 2009. V. 21. P. 1035—1044.
- [146] Andreeva A., Han J., Kutuzov M., Profirovic J., Tkachuk V., Voyno-Yasenetskaya T. T-cadherin modulates endothelial barrier function // *J. Cell. Physiol.* 2010. V. 223. P. 94—102.
- [147] Frisantiene A., Dasen B., Pfaff D., Erne P., Resink T. J., Philippova M. T-cadherin promotes vascular smooth muscle cell dedifferentiation via a GSK3 β -inactivation dependent mechanism // *Cell Signal.* 2016. V. 28. P. 516—530.
- [148] Rubina K., Kalinina N., Potekhina A., Efimenko A., Semina E., Poliakov A., Wilkinson D. G., Parfyonova Y., Tkachuk V. T-cadherin suppressed angiogenesis in vivo by inhibiting migration of endothelial cells // *Angiogenesis.* 2007. V. 10. P. 183—195.
- [149] Wyder L., Vitaliti A., Schneider H., Hebbard L. W., Moritz D. R., Wittmer M., Ajmo M., Klemenz R. Increased expression of H/T-cadherin in tumor-penetrating blood vessels // *Cancer Res.* 2000 V. 60. P. 4682—4688.
- [150] Riou P., Saffroy R., Chenailler C., Franc B., Gentile C., Rubinstein E., Resink T., Debuire B., Piatier-Tonneau D., Lemoine A. Expression of T-cadherin in tumor cells influences invasive potential of human hepatocellular carcinoma // *FASEB.* 2006. V. 20. P. 2291—2301.
- [151] Pfaff D., Philippova M., Kyriakakis E., Maslova K., Rupp K., Buechner S. A., Iezzi G., Spagnoli G. C., Erne P., Resink T. J. Paradoxical effects of T-cadherin on

- squamous cell carcinoma: up- and down-regulation increase xenograft growth by distinct mechanisms // *J. Pathol.* 2011. V. 225. P. 512—524.
- [152] Rubina K., Sysoeva V., Semina E., Yurlova E., Khlebnikova A., Molochkov V., Tkachuk V. Malignant transformation in skin is associated with the loss of T-cadherin expression in human keratinocytes and heterogeneity in T-cadherin expression in tumor vasculature // *Tumor Angiogenesis* / Ed. S. Ran. 2012. P. 135—166.
- [153] Rubina K. A., Surkova E. I., Semina E. V., Sysoeva V. Y., Kalinina N. I., Poliakov A. A., Treshalina H. M., Tkachuk V. A. T-cadherin expression in melanoma cells stimulates stromal cell recruitment and invasion by regulating the expression of chemokines, integrins and adhesion molecules // *Cancers*. 2015. V. 7. P. 1349—1370.
- [154] Rubina K. A., Yurlova E. I., Sysoeva V. Yu., Semina E. V., Kalinina N. I., Poliakov A. A., Mikhaylova I. N., Andronova N. V., Treshalina H. M. T-cadherin stimulates melanoma cell proliferation and mesenchymal stromal cell recruitment, but inhibits angiogenesis in a mouse melanoma model // *Tumor Angiogenesis* / Ed. J. Chai. 2013. P. 143—174.
- [155] Wei B., Shi H., Lu X., Shi A., Cheng Y., Dong L. Association between the expression of T-cadherin and vascular endothelial growth factor and the prognosis of patients with gastric cancer // *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 12. P. 2075—2081.
- [156] Adachi Y., Takeuchi T., Sonobe H., Ohtsuki Y. An adiponectin receptor, T-cadherin, was selectively expressed in intratumoral capillary endothelial cells in hepatocellular carcinoma: possible cross talk between T-cadherin and FGF-2 pathways // *Virchows Archiv.* 2006. V. 448. P. 311—318.
- [157] Hebbard L., Garlatti M., Young L., Cardiff R., Oshima R., Ranscht B. T-cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model // *Cancer Res.* 2008. V. 68. P. 1407—1416.
- [158] Ghosh S., Joshi M., Ivanov D., Feder-Mengus C., Spagnoli G. C., Martin I., Erne P., Resink T. J. Use of multicellular tumor spheroids to dissect endothelial cell-tumor cell interactions: a role for T-cadherin in tumor angiogenesis // *FEBS Lett.* 2007. V. 581. P. 4523—4528.

Поступила 21 XII 2016

GUIDANCE MOLECULES AND CHEMOKINES IN ANGIOGENESIS AND VESSEL REMODELING

K. A. Rubina,¹ E. V. Semina,^{1,2} and V. A. Tkachuk^{1,2}

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Russian Cardiology Research Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

In addition to major molecules involved in angiogenesis, such as growth factors, cytokines and chemokines, great attention has been paid recently to guidance molecules that determine the growth trajectory of the newly forming vessels (ephrins and their receptors, neuropilins and plexins — receptors of semaphorins, Robo — receptor of slit proteins, UNC5B — receptor of netrins, urokinase and its receptor, T-cadherin). Guidance receptors play an important role in regulation of vascular growth trajectory in embryogenesis and regeneration in adults. Besides these molecules, matrix metalloproteinases (MMPs) and serine proteases (urokinase and plasmin) play an important role in angiogenesis and remodeling of the vascular wall. Disorders in expression profile or signaling pathways related to the above proteins can lead to various pathologies.

Key words: angiogenesis, guidance molecules, growth factors, chemokines, T-cadherin.