

УДК 616-018.1-092:612.013  
© Коллектив авторов

## РОЛЬ ИНТЕГРИНА $\alpha v \beta 3$ В ИЗМЕНЕНИИ ИНВАЗИВНОГО ФЕНОТИПА В СР-ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

*Г.Е.Морозевич, Н.И.Козлова, А.Н.Чубукина, А.Е.Берман*

ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН,  
Москва, 119992. Россия, факс (095) 245-08-57

Линия онкотрансформированных фибробластов сирийского хомячка, обладающих резистентностью к нескольким цитостатикам, характеризуется существенно более низким уровнем экспрессии интегрина  $\alpha v \beta 3$  по сравнению с клетками родительской, чувствительной к цитостатикам, линии. Инвазивная активность *in vitro* резистентных фибробластов оказалась значительно ниже, чем клеток исходной линии. Обсуждается роль рецептора  $\alpha v \beta 3$  в изменениях злокачественного фенотипа и в приобретении клетками множественной лекарственной устойчивости.

**Ключевые слова:** интегрин, метастазирование, инвазия, множественная лекарственная устойчивость

**ВВЕДЕНИЕ** Приобретение опухолевыми клетками устойчивости к лекарственным средствам - одно из существенных препятствий при химиотерапии онкологических больных. Давно описан феномен множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), который заключается в том, что клетки, выживающие при действии одного лекарственного соединения, обладают устойчивостью к нескольким препаратам. Из механизмов, лежащих в основе МЛУ, наиболее детально исследована активация гена MDR1 (multiple drug resistance), который кодирует гликопротеин клеточной мембраны с молекулярной массой 170 (Pgp170), выполняющий ключевую роль в транспорте из клетки различных соединений, в том числе цитостатиков, используемых при химиотерапии опухолей [1-4].

Описаны и другие механизмы МЛУ, не основанные на Pgp-зависимом выведении из клетки противоопухолевых соединений [5,6]. В недавно опубликованных исследованиях были описаны опухолевые линии, у которых резистентность к цитостатическим средствам зависела от адгезии клеток на природных субстратах - белках внеклеточного матрикса [7-10]. Эти данные указывают на возможное участие в механизмах МЛУ

интегринов - матрикс-специфических рецепторов клеточной поверхности, которые являются основными посредниками во взаимодействии клеток с матриксом и в проведении сигналов, контролируемых различными внутриклеточными процессами, в том числе связанными с выживанием клеток [11,12].

В пользу этого предположения свидетельствуют результаты относительно небольшого числа исследований, в которых показано изменение экспрессии интегринов при развитии лекарственной устойчивости [7,13-15]. Однако эти сведения касаются лишь некоторых из многочисленного семейства интегринов и носят противоречивый характер, поскольку изменения экспрессии отдельных рецепторов в одних клеточных линиях не были обнаружены в других [13,15,16].

Во многих работах продемонстрировано значение интегринов в злокачественной прогрессии опухолевых клеток - усилении их метастатической и инвазивной активности [17,18]. В связи с этим важными для понимания механизмов МЛУ и роли интегринов являются сведения о том, приводит ли развитие лекарственной устойчивости к изменению злокачественного фенотипа опухолевых клеток. Результаты исследований, посвященных этой проблеме, также не однозначны [13, 19].

Ранее нами было установлено, что активно метастазирующая линия онкотрансформированных фибробластов отличается от родительской слабо метастазирующей линии резким усилением экспрессии витронектин- и коллаген-специфического интегрин  $\alpha v \beta 3$  и повышенной секрецией матрикс-специфической коллагеназы MMP-2 [20]. В настоящей работе проведено исследование экспрессии интегринов и инвазивного потенциала указанной активно метастазирующей линии и производной от нее линии, характеризующейся выраженной устойчивостью к нескольким цитостатикам.

**МЕТОДИКА.** *Линии клеток.* Линия HET-SR-2SC-LNM эмбриональных фибробластов сирийского хомячка, трансформированных вирусом саркомы Рауса (штамм Шмидт-Рупин), любезно предоставлена проф. ГИ. Дейчман (Всероссийский онкологический научный центр, Москва). Производная от нее линия 2SC/20-2, резистентная к колхицину, винбластину и фарморубицину любезно предоставлена проф. А.А.Ставровской (Всероссийский онкологический научный центр, Москва). Уровень резистентности (отношение концентраций цитостатика, вызывающих 50% ингибирование роста резистентной линии к таковым - родительской) составляет 20-30 [21]. Клеточные культуры поддерживали в среде RPMI-1640, содержащей 5% сыворотки эмбрионов коров, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 ед/мл пенициллина.

*Препараты.* Кроличьи антитела к цитоплазматическим доменам  $\alpha$ -субъединиц интегринов любезно предоставлены А.В.Любимовым (Всероссийский онкологический научный центр, Москва). Кроличьи антитела к полному димеру - интегрину  $\alpha v \beta 3$  получены от фирмы "Gibco/BRL". N-гидроксисукцинимид-биотинамидокапроат (NHS-биотин) и белок А-агароза получены от фирмы "Sigma" (США). Матригель получен от фирмы "Becton Dickinson" (США).

Для биотинилирования белков клеточной мембраны к суспензии клеток в культуральной среде ( $1 \times 10^6$  клеток/мл) добавляли раствор NHS-биотина в диметилсульфоксиде до конечной концентрации 100 мкг/мл и инкубировали 30 мин. при комнатной температуре, после чего клетки

лизировали неионным детергентом и получали клеточный экстракт по описанной методике [20].

Для иммунопреципитации биотинилированных интегринов, которую проводили по ранее описанной процедуре [20], использовали 1 мл клеточного экстракта, 25 мкл соответствующих антител и 50 мкл белок А-агарозы.

Адгезию клеток на белках внеклеточного матрикса определяли, как описано ранее [22].

Инвазию *in vitro* определяли в двухкамерных ячейках (transwells, фирма "Costar") с мембраной шириной 6,5 мм и размером пор 8 мкм. В верхней камере формировали гель из матригеля. Для этого в камеру вливали 50 мкл матригеля (3 мг/мл) и оставляли на 2 часа при 37°C до формирования гелей. На гели высевали  $3-5 \cdot 10^4$  клеток в 200-300 мкл той же среды, содержащей 0,5% эмбриональной сыворотки; в нижнюю камеру вливали 1 мл среды с сывороткой. Ячейки инкубировали при 37°C в течение 24 или 48 часов и определяли количество клеток, мигрировавших в нижнюю камеру.

Для энзимографического анализа секреции коллагенолитических протеиназ матрикса (ММР)  $(2-4) \times 10^4$  клеток в бессывороточной среде вносили в 96-луночные планшеты с иммобилизованными на пластике белками матрикса и инкубировали при 37° С в течение 24 часов. К 50 мкл культуральной жидкости добавляли 14,5 мкл раствора, содержащего 2,5% ДС-На, 1% сахарозу и 4 мкг/мл красителя фенолового красного, и проводили электрофорез в 10% ПААГ, содержащем 1,5 мг/мл желатина. После электрофореза гель промывали 0,05 М Трис-НСl буфером, рН 7,5, содержащем 0,005 М CaCl<sub>2</sub> и 2,5 % тритон X-100, и инкубировали в том же буфере, содержащем 1% тритон X-100 при 37° С в течение 3- 6 часов. Гель фиксировали, окрашивали Кумасси R-250, отмывали и фотографировали.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Чтобы определить, как влияет приобретение фибробластами МЛУ на их взаимодействие с внеклеточным матриксом, был проведен анализ адгезии родительских клеток и производных от них лекарственно-устойчивых фибробластов на субстратах, содержащих отдельные белки матрикса. Как видно из рис.1, резистентные клетки не отличаются от родительских по адгезии на основных белках матрикса - нативном коллагене, фибронектине и ламинине. Однако на субстрате из денатурированного коллагена клетки резистентной линии адгезируют значительно слабее по сравнению с клетками родительской линии.

Из семейства интегринов сродством к денатурированному коллагену обладает рецептор  $\alpha\beta 3$  [23]. Таким образом, различия между анализируемыми клетками в адгезии на этом субстрате можно было объяснить более низким уровнем экспрессии этого рецептора на поверхности (в плазматической мембране) клеток резистентной линии. Для проверки этого предположения был проведен т.н. "вестерн блот" - анализ иммунопреципитатов интегринов, меченых биотином в условиях, когда биотин связывается только с белками клеточной поверхности.

Данные, приведенные на рис.2, показывают, что обе линии экспрессируют широкий набор интегринов, которые в основном представлены рецепторами субсемейства  $\beta 1$  - интегринами, обладающими общей  $\beta 1$ -субъединицей и различными  $\alpha$ -субъединицами. Видно, что родительская и лекарственно-резистентная линии не различаются по

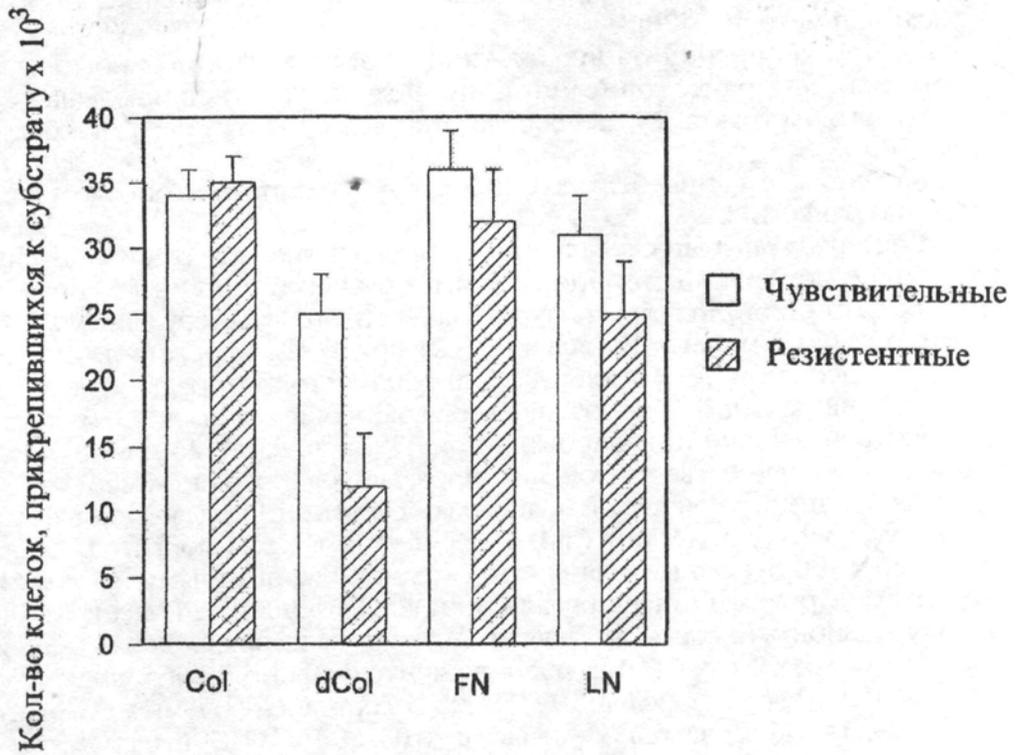


Рисунок 1.

Адгезия лекарственно-чувствительных и резистентных фибробластов на белках внеклеточного матрикса Col - нативный коллаген; dCol - денатурированный коллаген; FN - фибронектин; LN - ламинин. Представлены результаты ( $\bar{X} \pm m$ ) трех независимых опытов по 4 параллели в каждом.

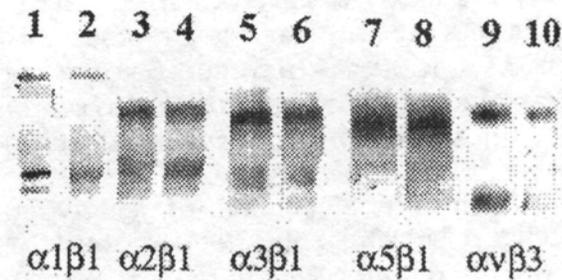


Рисунок 2.

Электрофорез в ПААГ иммунопреципитатов биотинилированных интегринов лекарственно-чувствительных (треки 1,3,5,7,9) и резистентных (дорожки 2,4,6,8,10) клеток; дорожки 1,2 - преципитация антителами к субъединице  $\alpha 1$ ; 3,4 - антителами к субъединице  $\alpha 2$ ; 5,6 - антителами к субъединице  $\alpha 3$ ; 7,8 - антителами к субъединице  $\alpha 5$ ; 9,10 - антителами к субъединице  $\alpha v$ .

уровню экспрессии рецепторов  $\alpha 1\beta 1$  и  $\alpha 2\beta 1$ , ответственных за связывание клеток с нативным коллагеном и ламинином, фибронектин-специфического интегрина  $\alpha 5\beta 1$ , а также рецептора  $\alpha 3\beta 1$ , характеризующегося сродством к ламинину и фибронектину. Однако по экспрессии интегрина  $\alpha\nu\beta 3$  клетки резистентной линии оказались значительно менее активными по сравнению с клетками, чувствительными к цитостатикам.

Таким образом, меньшую адгезию МЛУ-клеток на нативном коллагене можно объяснить сниженной экспрессией интегрина  $\alpha\nu\beta 3$ .

Исходная линия HET-SR-2SC-LNM характеризуется высоким уровнем спонтанного метастазирования и сама является производной от неметастазирующей линии (линии HET-SR) трансформированных ВСП фибробластов сирийского хомячка [24]. Ранее нами было показано, что клетки HET-SR-2SC-LNM отличаются от клеток родительской линии HET-SR высоким уровнем экспрессии интегрина  $\alpha\nu\beta 3$  [20]. Таким образом, приобретение клетками HET-SR-2SC-LNM лекарственной устойчивости привело к восстановлению фенотипа неметастазирующих клеток по конкретному признаку - экспрессии  $\alpha\nu\beta 3$ .

Учитывая установленное во многих исследованиях [12, 25, 26] участие рецептора  $\alpha\nu\beta 3$  в механизмах опухолевой прогрессии (в частности, в приобретении клетками способности к инвазии и метастазированию), мы предположили, что обнаруженное уменьшение экспрессии  $\alpha\nu\beta 3$  лекарственно-резистентными клетками отражает снижение инвазивной и метастатической активности этих клеток по сравнению с клетками родительской линии HET-SR-2SC-LNM.

Для проверки этого предположения был проведен анализ инвазии обоих типов клеток *in vitro*, которую оценивали по скорости их пенетрации в матригель - гель, сформированный из белков базальной мембраны. Данные, представленные на рис. 3, показывают, что клетки МЛУ-линии в 3 раза менее активны в инвазии *in vitro* по сравнению с клетками лекарственно-чувствительной линии.

Важную роль в механизмах прогрессии опухолевых клеток играют ферменты, расщепляющие белки внеклеточного матрикса, в частности, протеиназы, деградирующие коллагены различных типов [17, 27]. В исследованиях многих опухолей, растущих *in vivo*, и клеточных опухолевых линий четко показано, что установление инвазивного и метастатического фенотипа во многом зависит от синтеза и секреции матрикс-специфических металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9), деградирующих коллаген типа IV - один из основных компонентов базальных мембран [12, 17, 27]. Помимо коллагена типа IV оба фермента расщепляют денатурированный коллаген типа I (желатин). Чтобы определить, изменяется ли экспрессия этих ферментов в культуре фибробластов при приобретении ими лекарственной устойчивости и коррелирует ли это изменение с уменьшением их инвазии *in vitro*, был проведен энзимографический анализ активности ММР-2 и ММР-9 в культуральной среде обоих типов клеток.

Из данных, представленных на рис. 4, видно, что клетки родительской линии обладают существенно более высокой желатиназной активностью по сравнению с МЛУ-клетками. Оба типа клеток секретируют желатиназу, которая ассоциирована с белками с мол. массами 72 кДа и 62 кДа, что соответствует проформе и активной форме протеазы ММР-2. При этом активная форма (62 кДа) превалирует над проферментом (72 кДа). С другой

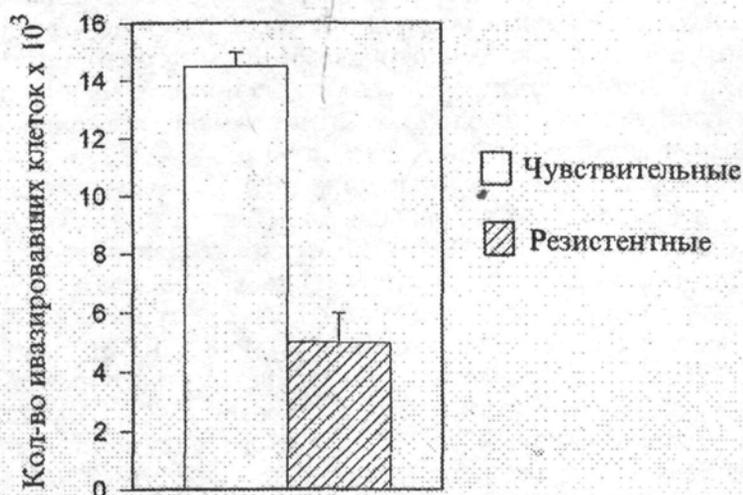


Рисунок 3.

Инвазия в матрикель лекарственно-чувствительных и резистентных фибробластов.  $5 \times 10^4$  клеток помещали в верхнюю камеру и определяли количество инвазивных клеток через 48 часов инкубации, как описано в разделе "Методика". Представлены результаты двух опытов ( $X \pm m$ ) по 3 параллели в каждом.

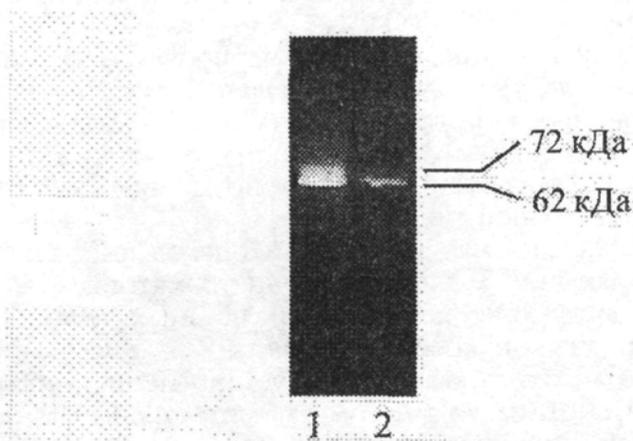


Рисунок 4.

Энзимогрaмма желатиназной активности, секретируемой лекарственно-чувствительными и резистентными фибробластами.  $30 \times 10^4$  клеток инкубировали в бессывороточной среде на иммобилизованном коллагене в течение 24 часов при 37°C. Желатиназную активность инкубационной среды определяли, как описано в разделе "Методика". 1 - чувствительные к лекарствам, и 2 - резистентные фибробласты.

стороны, в области энзимогрaммы, соответствующей локализации коллагеназы MMP-9, которая имеет мол. массу 92 кДа, желатиназная активность не была обнаружена в секретируемом продукте от обоих типов клеток. Таким образом, снижение способности МЛУ-фибробластов к инвазии *in vitro* четко коррелирует с уменьшением секреции этими

клетками одного из ключевых ферментов, ответственных за деградацию матрикса при метастазировании.

Полученные результаты подтверждают предположение о том, что низкому уровню экспрессии  $\alpha v \beta 3$  в МЛУ-фибробластах должна соответствовать их более слабая по сравнению с родительской линией способность к инвазии.

Как указывалось, это предположение основано на литературных сведениях о роли  $\alpha v \beta 3$  в прогрессии опухолевых клеток. Например, усиление экспрессии  $\alpha v \beta 3$  в клетках меланомы, характеризующихся изначально низким метастатическим потенциалом, существенно увеличивает их метастатическую активность [28]. Активация  $\alpha v \beta 3$  меланомных клеток агонистом (антителами к интегрину) приводит к увеличению как их инвазии *in vitro*, так и продукции ими MMP-2 [29]. Напротив, блокирование функции  $\alpha v \beta 3$  сопровождалось торможением метастазирования [28].

Для получения прямого доказательства роли  $\alpha v \beta 3$  в изменении свойств МЛУ-клеток исследовали влияние антиадгезивного агента - RGD-содержащего пентапептида на инвазию клеток в матригель. RGD-пептиды конкурируют с некоторыми интегринами (в том числе с  $\alpha v \beta 3$ ) за связывание с субстратом и тормозят взаимодействие клетки с белками матрикса. Как видно из рис. 5, RGD-пентапептид тормозил инвазию клеток лекарственно-чувствительной линии в 8 - 10 раз и практически не влиял на инвазию лекарственно-устойчивых клеток. Эта особенность указывает на участие RGD-зависимых интегринов исследуемых клеток в их инвазии. Среди интегринов, обнаруженных в этих клетках (рис. 2), RGD-зависимыми являются два:  $\alpha v \beta 3$  и фибронектин-специфический рецептор  $\alpha 5 \beta 1$ . Родительские клетки активны в экспрессии обоих интегринов, в то время как лекарственно-резистентные - только рецептора  $\alpha 5 \beta 1$ , и именно они не изменяют инвазии в присутствии ингибитора адгезии. Из этого следует, что действие RGD-ингибитора направлено на интегрин  $\alpha v \beta 3$ , низкий уровень которого на резистентных клетках объясняет отсутствие ингибирующего влияния на их инвазию.

Следует отметить, что литературные данные о том, как изменяется злокачественный фенотип опухолевых клеток с развитием лекарственной устойчивости, неоднозначны. Так, МЛУ-клетки карциномы яичника человека проявляли более высокую по сравнению с чувствительной линией активность в пенетрации в коллагеновый гель, чему соответствовал более высокий уровень экспрессии ими коллаген-специфического интегрин  $\alpha 2 \beta 1$  [13]. На адриамицин-резистентной и чувствительной линиях рака молочной железы было продемонстрировано, что характерный для резистентных клеток более высокий инвазивный потенциал обусловлен повышенной экспрессией этими клетками ламинин-специфического интегрин  $\alpha 6 \beta 1$  [15]. Как видим, прослеживается четкая связь между интегринным спектром и проявлениями опухолевой прогрессии при развитии МЛУ. Вместе с тем, лекарственно-резистентные клетки остеосаркомы человека обладали меньшей опухолеродностью и метастазированием в атимусных мышцах по сравнению с родительскими лекарственно-чувствительными клетками [19].

Если роль  $\alpha v \beta 3$  в установлении инвазивного фенотипа МЛУ-клеток вытекает из настоящего исследования и соответствует данным, полученным на других клетках, то вопрос о том участвует ли этот рецептор

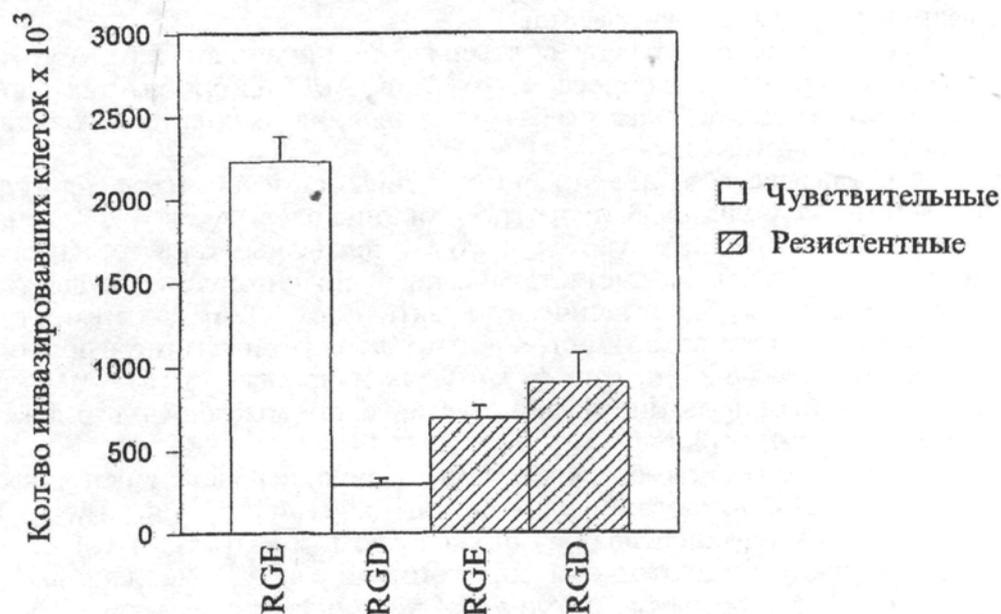


Рисунок 5.

Влияние RGD-пептида на инвазию в матригель лекарственно-чувствительных и резистентных клеток.  $3 \times 10^4$  клеток инкубировали 30 мин. при  $37^{\circ}\text{C}$  в среде RPMI-1640, содержащей 0,5% сыворотки и 500 мкг/мл пентапептида GRGDS или контрольного тетрапептида RGE, после чего клеточную суспензию наносили в верхнюю камеру. Количество инвазивных клеток определяли через 24 час инкубации, как описано в разделе "Методика". Представлены результаты двух опытов ( $\bar{X} \pm m$ ) по 3 параллели в каждом.

непосредственно в развитии лекарственной устойчивости остается открытым. Вместе с тем полученные в последнее время новые сведения о свойствах  $\alpha\upsilon\beta 3$  свидетельствуют о его возможном участии в механизмах развития МЛУ. Недавно нами (данные в печати) было показано, что в одной из линий клеток карциномы кишечника человека интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  стимулирует т.н. аноиксис - апоптогическую гибель клеток, лишенных связи с субстратом. Оказалось, что клетки с низким уровнем экспрессии  $\alpha\upsilon\beta 3$ , значительно жизнеспособнее в суспензии по сравнению с исходными клетками, для которых характерен высокий уровень экспрессии этого интегрина. На линии эмбриональных клеток почки было установлено, что  $\alpha\upsilon\beta 3$  в определенных условиях способен стимулировать другой тип апоптоза, отличный от аноиксиса [30]. Если подобной функцией этот интегрин обладает в исследуемых линиях трансформированных фибробластов, то можно думать, что в присутствии цитостатика выживают клетки с низким уровнем его экспрессии, которые формируют популяцию, резистентную к апоптозу, индуцируемому данным и другими цитостатиками. Снижение инвазивной активности является следствием низкой экспрессии  $\alpha\upsilon\beta 3$ . Эти допущения требуют экспериментальной проверки, которая в настоящее время проводится.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Juliano RL, Ling V.* (1976). *Biochim. Biophys. Acta.* **455**. 152-162
2. *Roninson I.B., Abelson H., Housman DE., Howell N., Varsbauskay A.* (1984). *Nature.* **309**. 626-628
3. *Biedler J.L.* (1994). *Cancer Res.* **54**. 666-678
4. *Roninson I.B.* (1997). *Encyclopedia of Cancer.* **2**. 1095-1107.
5. *Gjerest RA, Sobol RE.* (1997). *Encyclopedia of Cancer.* **3**. 1785-1791.
6. *Barzilay G., Hickson I.D.* (1997) *Encyclopedia of Cancer.* **1**. 532-548
7. *Damiano J.S., Cress AE., Hazlehurst LA., Shtil AA., Dalton W.S.* (1999). *Blood.* **93**. 1658-1667
8. *Damiano J.S., Dalton W.S.* (2000) *Leuk. Lymphoma.* **38**. 71-81.
9. *Sethi T., Rintoul R.C., Moore S.M., MacKinnon A.C., Salter D., Choo C., Chilvers E.R., Dransfield I., Donnelly S.C., Strieter R., Haslett C.* (1999). *Nature Medicine.* **5**. 662-668.
10. *Hazlehurst LA Damiano J.S., Buyuksal I., Pledger W.J., Dalton W.S.* (2000) *Oncogene.* **19**. 4319-4327
11. *Howe A, Aplin AE., Alabari S.K., Juliano RL.* (1998). *Curr. Opin. Cell Biol.* **10**, 220-231.
12. *Berman AE., Kozlova NI.* (2000) *Membr. Cell Biol.* **13**. 207-244.
13. *Sedlak J., Sedlakova O., Hlavcak P., Hunakova L, Bizik J., Grofova M., Chorvath B.* (1996) *Neoplasma.* **43**. 389-395.
14. *Nista A, Leonetti C, Bernardini G, Mattioni M, Santoni A* (1997).- *Int. J. Cancer.* **71**. 133-141.
15. *Narita T., Kimura N., Sato M., Matsuura N., Kannagi R.* (1998). *Anticancer Res.* **18**. 257-262.
16. *Duensing S., Brevis N.F., Meyer N., Anastassiou G., Nasarek A, Grosse J., Buer J., Probst M., Ganser A, Alzpodien J.* (1996). *Invasion Metastasis.* **16**. 65-72.
17. *Hetno J.* (1996). *Int. J. Cancer.* **65**. 717-722.
18. *Clezardin P.* (1998). *Cell Mol. Life Sci.* **54**. 541-548.
19. *Scotlandi K, Serra M, Nicoletti G, Vaccari M, Manara M.C, Niri G, Landuzzi L, Colacci A, Bacci G, Bertoni F, Picci P, Campanacci M, Baldini N.* (1996) *Cancer Res.* **56**. 2434-2439.
20. *Kozlova NI, Morozevich GE, Soloveyva NI, Vinokurova SV, Berman AE.* (1997). *Biochem. Mol. Biol. Intern.* **43**. 529-539.
21. *Erokhina M.V., Shtil AA, Shushanov S.S., Sidorova TA, Stavrovskaya AA* (1994) *FEBS Lett.* **341**. 295-298.
22. *Berman A, Morozevich G, Karmansky I, Gleiberman A, Bychkova V.* (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **194**. 351-357
23. *Eble JA.* (1997). In: *Molecular biology intelligence unit. Integrin-ligand interaction*, Eble JA, Kunn K (eds.), Chapman and Hall, N.Y, pp. 1-40.
24. *Deichman GI, Gurova KV, Dyakova NA* (1994) *Int. J. Cancer.* **59**. 530-537.
25. *Nip J, Brodt P.* (1995) *Cancer and Metas. Rev.* **14**. 241-252.
26. *Judware R, Culp LA.* (1997) *Encyclopedia of Cancer.* **1**. 660-679

27. Stetler-Stevenson W.G., Aznavoorian S., Liotta A. (1996) Ann. Rev. Cell Biol. **9**, 541-573.
28. Filardo E.J., Brooks P.C., Deming S.L., Damsky C., Cheresb D.A. (1995) J. Cell Biol. **130**, 441-450.
29. Seftor R.E.B., Seftor E.A., Geblsen K.R., Stetler-Stevenson W.G., Brown P.D., Ruoslahti E., Hendrix M.J.C. (1992) Proc. Natl. Acad Sci USA. **89**, 1557-1561.
30. Brassard D.I., Maxwell E., Malkowski M., Nagabhushan T.L., Kumar C.C., Armstrong L. (1999). Exp. Cell Res. **251**, 33-45.

Поступила 28.05.01

**ROLE OF THE INTEGRIN  $\alpha v \beta 3$  IN INVASIVE PHENOTYPE OF RSV-TRANSFORMED FIBROBLASTS POSSESSING MULTIPLE DRUG RESISTANCE**

**G.E. Morozevich, N.I. Kozlova, A.N. Chubukina, A.E. Berman**

Institute of Biomedical Chemistry by V.N. Orekhovich, RAMS, Moscow

A line of Syrian hamster RSV-transformed fibroblasts having resistance to a number of cytostatics was shown to differ from the parental drug-sensitive line by an extremely low expression of the integrin  $\alpha v \beta 3$ . *In vitro* invasive activity of the drug-resistant cells appeared to be lower than that of their drug-sensitive counterparts. The role of integrin  $\alpha v \beta 3$  in malignant phenotype and multiple drug resistance of tumor cells is discussed.

**Key words:** integrins, metastizing, invasion, multiple drug resistance