

*О.И. Кит, Е.М. Францияни, И.В. Каплиева, Е.И. Сурикова,
И.В. Нескубина, В.А. Бандовкина, Л.К. Третиаки, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова,
Л.А. Немашкалова, Ю.С. Сидоренко*

Специфика аминергического статуса кожи и опухоли у мышей C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu с меланомой B16/F10

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Введение. Системы активации плазминогена и биогенных аминов участвуют в канцерогенезе, но их взаимосвязь не установлена.

Цель. Изучение количественной специфики биогенных аминов в коже и меланоме у мышей с нокаутом по урокиназе.

Материалы и методы. ИФА методом в коже и меланоме B16/F10 у мышей обоего пола с нокаутом по урокиназе (uPA) (n=24) определяли уровень катехоламинов, гистамина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК); контролем служили мыши линии C57BL/6 (n=64).

Результаты. Отличительными особенностями развития меланомы у мышей с нокаутом по uPA были: более ранний выход первичной опухоли и её медленный рост (больше — у самок), в сочетании с кровоизлияниями в лёгких у самцов и единичными метастазами в лёгких у самок. Этому способствовал больший уровень в коже самцов/самок норадреналина — в 4,8/4,9 раза, гистамина — в 3,6/1,7 (p<0,05) раза и серотонина — в 3,4/8,3 раза. В меланоме у всех мышей с нокаутом по uPA накапливался дофамин: у самок — в 1,6 раза (p<0,05), у самцов — в 2,1 раза больше, чем в интактной коже, на фоне редукции в 2,5 раза норадреналина у самок. Количество гистамина уменьшалось, но было больше, чем в контроле: у самок — в 1,8 раза (p<0,05), у самцов — в 3,5 раза. Содержание серотонина у самок с нокаутом по uPA оставалось таким же высоким, а у самцов было в 3,4 раза меньше, чем в интактной коже.

Выводы. Специфика аминергической системы кожи у мышей с нокаутом по uPA свидетельствовала об ингибировании локального стресса и способствовала уменьшению злокачественного потенциала меланомы путём увеличения иммунных свойств кожи.

Ключевые слова: биогенные амины, меланома, нокаут по урокиназе, мыши

Введение

Меланома — сложное заболевание, которое проявляет весьма неоднородные этиологические, гистопатологические и генетические особенности, а также терапевтические реакции. Модели генно-инженерных мышей предоставляют мощные инструменты для раскрытия молекулярных механизмов, важных для развития меланомы [1]. Мыши обеспечивают соответствующую платформу для проспективных исследований: изучения конкретных гипотез и причинных ассоциаций при заболеваниях человека. Более того, постоянный прогресс в генной инженерии позволяет более точно контролировать пространственные и временные гены, улучшая способность повторять события в канцерогенезе и прогрессировании заболевания.

Кожа и нервная ткань, имеют общее нейроэктодермальное происхождение, а уровень дофамина, который в них синтезируется, связан с частотой возникновения меланоцитарных или немеланоцитарных опухолей этих тканей [2].

Доказано участие системы урокиназы (uPA) и её рецептора (uPAR) в образовании опухолей. Показано, что у мышей с дефицитом uPA замедляется прогрессирование меланомы. В клетках рака молочной железы РНК-опосредованное ингибирование как uPA, так и uPAR одновременно запускает апоптоз через активацию каспазы [3].

Однако мы не встретили исследований о взаимовлиянии компонентов системы активации плазминогена и биогенных аминов, хотя обе системы отмечены в патогенезе меланомы.

Цель — изучение количественной специфики биогенных аминов в коже и меланоме у мышей с нокаутом по урокиназе.

Материалы и методы

Мыши линии C57BL/6 (n=64) 8-недельного возраста с начальной массой 21-22 г были получены из ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область). Эти животные составили 1 группу.

Мыши линии C57BL/6-Plautm.I.Bug-This Plau6FDhu/GFDhu (n=24) были получены из питомника лабораторных животных «Пушино» Филиала Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, расположенного в г. Пушкино Московской области. В работе использовали клеточную линию мышиной меланомы B16/F10, полученную из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва).

Мышам подкожно под правую лопатку вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, достаточно быстро растёт и на 12-16 сутки роста метастазирует преимущественно гематогенно в легкие (60-90%), реже — в печень и селезенку. Животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животных декапитировали, опухоль и кожу выделяли на льду. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли биогенные амины (Cusabio, Китай).

Статистическая обработка результатов выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). При соответствии полученных выборок нормальному распределению использовали параметрический критерий Стьюдента, при несоответствии — непараметрический критерий Манна-Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты

Приступая к работе с мышами линии C57BL/6-Plautm.I.Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu мы, прежде всего, убедились в подавлении у них урокиназы. Оказалось, что содержание uPA и активность uPA в коже мышей-самок линии C57BL/6 было равно $31,7 \pm 2,1$ нг/г тк и $1,6 \pm 0,1$ ед/г тк соответственно, у самцов — $31,72 \pm 2,1$ нг/г тк и $0,603 \pm 0,041$ нг/г тк соответственно. У мышей-самок линии C57BL/6-Plautm.I.Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu — $0,2 \pm 0,01$ нг/г тк и $0,1 \pm 0,0004$ ед/г тк соответственно, у самцов — $0,2 \pm 0,02$ нг/г тк и $0,1 \pm 0,0002$ ед/г тк соответственно. Это доказывало конститутивный нокаут этих мышей по гену урокиназы.

Результаты исследования уровней биогенных аминов и 5ОИУК представлены в табл. 1.

Найдено, что в интактной коже мышей с нокаутом по гену урокиназы уровень норадреналина был выше, чем у животных соответствующего пола линии C57BL/6 в 4,8 раза у самцов и в 4,9 раза у самок, уровень гистамина — в 3,6 раза у самцов и 1,6 раза ($p < 0,05$) у самок, серотонина — в 3,4 раза у самцов и 8,3 раза у самок (табл. 1). Интересное взаимоотношение отмечено между адреналином и дофамином в интактной коже мышей-нокаутов: у самцов уровень адреналина был сравним с показателями у мышей-самцов линии C57BL/6, а дофамин — снижен в 1,5 раза ($p < 0,05$); у самок, напротив, уровень адреналина был повышен

Таблица 1. Уровень биогенных аминов (нг/г тк) и 5-оксииндолуксусной кислоты (мкг/г тк) в коже и меланоме B16/F10 у мышей разного пола с нокаутом по урокиназе

	Самцы				Самки			
	Кожа интактных мышей		Меланома		Кожа интактных мышей		Меланома	
	К	нокаут uPA	К	нокаут uPA	К	нокаут uPA	К	нокаут uPA
A	2,9 ± 0,25	2,7 ± 0,2	5,1 ± 0,4 +↑	5,3 ± 0,5 +↑	3,2 ± 0,3	8,4 ± 0,70 *↑M↑	4,2 ± 0,4 +↑	6,3 ± 0,40 *↑
HA	3,7 ± 0,35	17,8 ± 1,2 *↑	12,7 ± 1,3 +↑	13,7 ± 2,4	5,8 ± 0,48 M↑	28,7 ± 2,1 *↑M↑	12,6 ± 1,2 +↑	11,4 ± 1,1 +↓
ДА	45,3 ± 4,2	31,1 ± 2,8 *↓	38,8 ± 4,1	65,9 ± 5,4 *↑+↑	30,9 ± 2,8 M↓	33,3 ± 2,8	64,3 ± 6,1 +↑M↑	53,6 ± 4,8 +↑ M↓
Г	564,6 ± 52,1	2047,2 ± 186,3 *↑	67,2 ± 9,1 +↓	238,4 ± 19,6 *↑+↓	1357,7 ± 105 M↑	2130,1 ± 195,2 *↑	109,3 ± 9,8 +↓ M↑	200,7 ± 18,3 *↑+↓
С	0,71 ± 0,06	2,4 ± 0,3 *↑	1,1 ± 0,2 +↑	0,70 ± 0,05 +↓	0,41 ± 0,04 M↓	3,4 ± 0,3 *↑ M↑	0,52 ± 0,05 M↓	3,2 ± 0,4 *↑ M↑
5ОИУК	0,36 ± 0,03	0,4 ± 0,02	0,25 ± 0,03 +↓	0,26 ± 0,03 +↓	0,32 ± 0,03	0,26 ± 0,01 M↓	0,23 ± 0,02 +↓	0,28 ± 0,02

Примечание: * — статистически значимая разница по сравнению с контролем, + — статистически значимая разница по сравнению с кожей интактных мышей, M — статистически значимое отличие самок от самцов. К — мыши линии C57BL/6

в 2,6 раза, а дофамина не имел отличий от мышцей контрольной группы. Уровень метаболита серотонина-5ОИУК в интактной коже двух линий животных не имел принципиальных различий в зависимости от пола (табл. 1).

В ткани меланомы самцов линии C57BL/6 отмечено увеличение относительно интактной кожи самцов этой линии уровня адреналина в 1,8 раза ($p<0,05$), норадреналина в 3,4 раза и серотонина в 1,5 раза ($p<0,05$) при снижении 5ОИУК в 1,4 раза ($p<0,05$) и гистамина в 8,4 раза. Не обнаружено изменения содержания дофамина (табл. 1). В ткани меланомы самцов линии C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu найдено повышение по сравнению с интактной кожей соответствующих контрольных животных уровня адреналина в 2,0 раза, дофамина в 2,1 раза и снижение содержания серотонина и его метаболита 5ОИУК в 3,4 раза и 1,5 раза ($p<0,05$) соответственно при резком падении уровня гистамина — в 8,6 раза (табл. 1). Таким образом, ткань меланомы самцов-нокаутов отличалась от соответствующей ткани самцов линии C57BL/6 повышенным содержанием ряда биогенных аминов: уровень дофамина был выше в 1,7 раза ($p<0,05$) и гистамина — в 3,5 раза. Не найдено отличий в содержании адреналина, норадреналина, серотонина и 5ОИУК (табл. 1).

В ткани меланомы самок линии C57BL/6 обнаружено повышение относительно показателей в интактной коже самок этой линии уровня катехоламинов: адреналина в 1,3 раза ($p<0,05$), норадреналина — в 2,2 раза, дофамина — в 2,1 раза на фоне снижения содержания гистамина в 12,4 раза и 5ОИУК — в 1,4 раза ($p<0,05$) при прежнем уровне серотонина (табл. 1). В ткани опухоли самок линии C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu обнаружено снижение уровня норадреналина — в 2,5 раза, гистамина — в 10,6 раза на фоне увеличения содержания дофамина в 1,6 раза ($p<0,05$) относительно показателей в коже интактных самок-нокаутов. Не найдено изменение уровней адреналина, серотонина и его метаболита. Опухоль самок нокаутов отличалась от меланомы самок линии C57BL/6

повышенным уровнем адреналина — в 1,5 раза ($p<0,05$), гистамина — в 1,8 раза ($p<0,05$) и серотонина — в 6,2 раза. Не найдено отличий в содержании норадреналина, дофамина и 5ОИУК (табл. 1).

Далее представляло интерес сравнить суммарное содержание катехоламинов в ткани интактной кожи и меланомы двух линий мышцей в зависимости от пола. Установлено, что в интактной коже самцов и самок мышцей линии C57BL/6-PlautmI.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu суммарное содержание катехоламинов составило 51,6±4,6 нг/г ткани и 70,4±5,8 нг/г ткани соответственно, а в ткани меланомы — 84,9±7,1 нг/г ткани и 71,3±6,8 нг/г ткани. Т.е. в ткани меланомы самок этой линии суммарное содержание катехоламинов не отличалось от показателей в интактной ткани, а у самцов было повышено в 1,6 раза ($p<0,05$). В интактной коже самцов и самок мышцей линии C57BL/6 суммарное содержание катехоламинов составило 51,9±4,4 нг/г ткани и 39,9±2,8 нг/г ткани соответственно, а в ткани меланомы — 56,6±5,1 нг/г ткани и 81,1±7,5 нг/г ткани. Т.е. в ткани меланомы самок этой линии суммарное содержание катехоламинов было повышено в 2,0 раза, а у самцов не отличалось от показателей в интактной ткани.

Анализируя полученные результаты, очевидно, что нокаут по гену урокиназы у мышцей линии C57DI/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu приводил к определенным изменениям уровня биогенных аминов в коже и ткани меланомы животных. В этой связи интерес представлял вопрос: как соотносится уровень биогенных аминов в коже и меланоме с ее ростом и развитием. Оказалось, что продолжительность жизни мышцей линии C57DI/6-PlautmI.IBug- This Plau6FDhu/GFDhu с меланомой не отличалась от животных линии C57DI/6: самки жили в 1,5 раза ($p<0,05$) дольше самцов, при этом меланома у всех мышцей-нокаутов появлялась на неделю раньше (табл. 2). Динамика роста опухоли имела резко выраженную гендерную зависимость: у самок линии C57DI/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu опухоль росла крайне медленно, и перед

Таблица 2. Особенности развития злокачественного процесса меланомы B16/F10 у мышцей разного пола с нокаутом по урокиназе

Линии мышцей	Продолжительность жизни (сутки)		Средний объем опухоли (см ³)								Метастазы		Кровоизлияние в лёгкие	
			1 неделя		2 неделя		3 неделя		4 неделя					
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
C57BL/6	22,15 ±1,82	30,25 ±1,67	нет	нет	1,27 ±0,37	0,85 ±0,12	5,91 ² ±1,48	2,75 ² ±0,73	7,94 ² ±2,10	4,69 ² ±0,86	лёгкие	селезёнка	нет	нет
C57BL/6-Plautm1.1Bug-This PlauGFDhu/GFDhu	23,33 ±3,18	34,67 ±0,67	0,017 ±0,008	0,008 ±0,008	2,72 ¹ ±0,78	0,33 ^{*.1} ±0,09	2,08 ^{*.1} ±0,64	0,04 ^{*.1.2} ±0,01	6,52 ^{1.2.3} ±0,40	1,05 ^{*.1.2.3} ±0,08	нет	легкие единичные	есть	нет

Примечание: * — статистически значимая разница по сравнению с мышцами линии C57BL/6, ^{1,2,3} — статистически значимая разница по сравнению с ростом меланомы ч/з 1, 2, 3 недели канцерогенеза

гибелью животных её объём не превышал 1,0 см³, у самцов опухоль характеризовалась активным ростом с двумя пиками увеличения объема на второй и четвертой неделе. Вне зависимости от пола меланомы у мышей-нокауты имела слабый метастатический потенциал — единичные редкие метастазы в лёгких у самок, у самцов в лёгких и сердце отмечались кровоизлияния. Т.е. нокаут по гену uPA по-разному изменял течение меланомы B16/F10 у самцов и самок мышей (табл. 2).

Обсуждение

Считается, что ингибирование uPA ограничивает или предотвращает рост опухоли и метастазирование, делая эту мишень привлекательной для применения в клинике [4]. Ингибирование протеолиза в ткани злокачественной опухоли обладает способностью не только ослаблять инвазию опухоли, но и влиять на ангиогенез и миграцию раковых клеток, что является наиболее фундаментальными свойствами злокачественных опухолей [5, 6]. При моделировании рака человека на протяжении последних десятилетий успешно используются модели генномодифицированных мышей, которые обеспечивают соответствующую платформу для проспективных исследований и изучения конкретных гипотез и причинных ассоциаций, улучшая способность повторять события в канцерогенезе и прогрессировании заболевания [1]. В исследованиях рака используют трансгенных мышей, у которых онкогены могут быть конститутивно или условно экспрессированы, а гены-супрессоры опухолей подавлены. Эти традиционные трансгенные модели очень важны в исследованиях канцерогенеза [7].

Мы использовали в своем исследовании мышей линии C57DI/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, нокаутированных по гену урокиназы, и получили подтверждение влияния его на опухолевый процесс, а именно — подавление роста опухоли и развитие метастазов у животных обоего пола.

Мы не встретили исследований о взаимовлиянии компонентов системы активации плазминогена и биогенных аминов, хотя обе системы отмечены в патогенезе меланомы. Поэтому можно только предполагать их совместное участие в процессах роста и развития опухоли.

Кожная нейромедиаторная система очень важна при множественных системных заболеваниях, так как она представляет собой огромный нейроэндокринный орган, способный к синтезу и высвобождению гормонов и нейромедиаторов, а координация между локальными и системными реакциями организма опосредуется нейроэндокринной системой кожи [8]. Катехоламины

вырабатываются в различных клетках кожи, их эффекты могут быть опосредованы как активацией дофаминергических и адренергических рецепторов, так и нерцепторно-опосредованными механизмами. Предполагается, что кожная катехоламинергическая система связана с мозгом через сенсорные нервы, а с другими тканями — через системное кровообращение или иммунные клетки, циркулирующие от кожи к другим органам [9].

Иммунная и сосудистая системы кожи являются традиционными мишенями для серотонина в биорегуляторных процессах. Считается, что он опосредует меланогенез-модулирующие эффекты стресса, рецепторы 5-HT1A/1B особенно важны в связи между мозгом и кожей [10].

Гистамин участвует в многочисленных физиологических и патологических состояниях кожи, он вырабатывается не только тучными клетками, но и другими клетками эпидермиса и дермы и действует локально в эпидермисе и дерме, а через H4-рецептор гистамин воздействует на клетки иммунной системы, влияя на их миграцию и паттерны секреции цитокинов. Кроме того, он модулирует иммунные ответы типа Th2 и экспрессию антимикробных пептидов. Таким образом, гистамин является важной частью нервно-иммуноэндокринной системы кожи [11, 12].

Заключение

Анализируя полученные в настоящем исследовании результаты, можно предположить, что изменение уровня и индивидуального состава биогенных аминов в коже мышей линии C57DI/6-PlautmI.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu, нокаутированных по гену урокиназы, связано с модуляцией иммунных свойств кожи животных, обусловленной как катехоламинами, так и гистамином и серотонином. Можно говорить о том, что нокаут по урокиназе приводит к повышению иммунной функции кожи животных. И такое состояние будет коррелировать с замедлением роста и прогрессирования злокачественной опухоли. Это, естественно, косвенное предположение. Рассматривая уровень норадrenalина и серотонина в интактной коже и опухоли мышей-нокауты в сравнительном аспекте с показателями у животных линии C57BL/6, складывается впечатление об ингибировании локального стресса, имеющего место быть в ткани меланомы мышей контрольной группы, так как известно, что ингибирование норадралин-зависимых ответов β-блокаторами нарушает миграцию раковых клеток [13]. Установлено также, что увеличенный оборот серотонина связан с острым стрессом, тогда как хронический стресс вызывает его снижение [14].

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pérez-Guijarro E., Day C.P., Merlino G., Zaidi M.R. Genetically engineered mouse models of melanoma. *Cancer*. 2017; 123(S11): 2089–2103. doi:10.1002/cncr.30684.
2. Tchernev G., Lozev I., Temelkova I. et al. Schizophrenia as Potential Trigger for Melanoma Development and Progression! The Psycho-Neuro-Endocrine-Oncology (P.N.E.O) Network! Open access Macedonian journal of medical sciences. 2018; 6(8): 1442–1445. doi:10.3889/oamjms.2018.276.
3. Shapiro R.L., Duquette J.G., Roses D.F. et al. Induction of primary cutaneous melanocytic neoplasms in urokinase-type plasminogen activator (uPA)-deficient and wild-type mice: cellular blue nevi invade but do not progress to malignant melanoma in uPA-deficient animals. *Cancer Res*. 1996; 56(15): 3597–3604.
4. Wyganowska-Swiątkowska M., Tarnowski M., Murtagh D., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically (Review). *International journal of molecular medicine*. 2018; 43(1): 15–25. doi:10.3892/ijmm.2018.3983.
5. Cathcart J., Pulkoski-Gross A., Cao J. Targeting matrix metalloproteinases in cancer: Bringing new life to old ideas. *Genes Dis*. 2015; 2: 26–34. doi: 10.1016/j.gendis.2014.12.002.
6. Shay G., Lynch C.C., Fingleton B. Moving targets: Emerging roles for MMPs in cancer progression and metastasis. *Matrix Biol*. 2015; 44–46: 200–206. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.019.
7. Lamprecht Tratar U., Horvat S., Cemazar M. Transgenic Mouse Modelsin Cancer Research. *Frontiersinoncology*. 2018; 8: 268. doi:10.3389/fonc.2018.00268.
8. Roman I.I., Constantin A.M., Marina M.E., Orasan R.I. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul medical (1957)*. 2016; 89(1): 11–18. doi:10.15386/cjmed-505.
9. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Skobowiat C. et al. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2012; 212: v, vii, 1–115.
10. Wu H., Zhao Y., Huang Q. et al. NK1R/5-HT1AR interaction is related to the regulation of melanogenesis. *FASEBJ*. 2018; 32 (6): 3193-3214. doi: 10.1096/fj.201700564RR.
11. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Rev*. 2000; 21: 457–487.
12. De Benedetto A., Yoshida T., Fridy S. et al. Histamine and Skin Barrier: Are Histamine Antagonists Useful for the Prevention or Treatment of Atopic Dermatitis? *J Clin Med*. 2015; 4: 741–755.

13. De Giorgi V., Grazzini M., Benemei S. et al. Propranolol for off-label treatment of patients with melanoma: results from a cohort study. *JAMA Oncology*. 2018; 4(2, article e172908). doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2908.
14. Wu H.L., Pang S.L., Liu Q.Z., Wang Q., Cai M. X., Shang J. 5-HT1A/1B receptors as targets for optimizing pigmentary responses in C57BL/6 mouse skin to stress. *PloS one*. 2014; 9(2): e89663. doi:10.1371/journal.pone.0089663.

Поступила в редакцию 05.06.2019 г.

*O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva,
E.I. Surikova, I.V. Neskubina, V.A. Bandovkina,
L.K. Trepitaki, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova,
L.A. Nemashkalova, Yu.S. Sidorenko*

Specificity of aminergic status in skin and tumor of C57BL/6-Plautm.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu mice with B16/F10 melanoma

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don

Background. Systems of plasminogen activation and biogenic amines are involved in carcinogenesis, but their relationship has not been established.

Aim — study of the quantitative specificity of biogenic amines in the skin and melanoma in urokinase-gene knockout mice.

Materials and methods. Levels of catecholamines, histamine, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid (HIAA) were determined by ELISA in the skin and B16/F10 melanoma of urokinase (uPA) -gene knockout mice of both genders (n=24); C57BL/6 mice (n=64) were controls (C).

Results. Differential characteristics of melanoma development in uPA-deficient mice included: an earlier onset of the primary tumor and its slow growth, more pronounced in females, in combination with hemorrhages in the lungs of males and solitary metastases in the lungs of females. This was facilitated by higher levels of norepinephrine in the skin of males/females — by 4.8/4.9 times, histamine — by 3.6/1.7 (p<0.05) times and serotonin — by 3.4/8.3 times. Dopamine accumulated in melanoma in all uPA-gene knockout mice: in females –1.6 times (p<0.05), in males — 2.1 times higher than in intact skin, with a 2.5 times reduction of norepinephrine in females. Levels of histamine decreased, but exceeded controls: in females — by 1.8 times (p<0.05), in males –by 3.5 times. Levels of serotonin in uPA-deficient females were as high, while in males they were 3.4 times lower than in intact skin.

Conclusions. The specificity of the aminergic system in the skin of uPA-gene knockout mice demonstrated the inhibition of local stress and contributed to the reduction of malignant potential of melanoma by increasing immune properties of the skin.

Key words: Biogenic amines; melanoma; urokinase-gene knockout; mice