

*Ю.С. Таскаева^{1,2}, А.Ю. Шатрук^{1,2}, Н.П. Бгатова¹***Роль аутофагии и везикулярного транспорта в развитии меланомы**¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск² ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

Роль аутофагии и везикулярного транспорта в канцерогенезе, в том числе меланомы, неоднозначна: с одной стороны, они способствуют поддержанию внутриклеточного гомеостаза и прогрессированию рака, с другой стороны, могут быть направлены на инициацию клеточной гибели. Данные процессы оказывают значительное влияние на метаболизм клеток меланомы и ассоциируются с метастазированием, ростом и прогрессированием опухоли. В обзоре рассматриваются механизмы аутофагии и везикулярного транспорта и представлены современные литературные данные, демонстрирующие роль внутриклеточной транспортной системы в онкогенезе и развитии меланомы. Поиск научной литературы был выполнен в базе данных PubMed.

Ключевые слова: обзор, аутофагия, везикулярный транспорт, эндоцитоз, меланома кожи, увеальная меланома

Введение

Меланомы представляют собой группу опухолей, возникающих из меланоцитов — пигментных клеток [1]. Меланомы различаются своей локализацией и гистологической характеристикой и могут быть классифицированы как меланомы кожной и внекожной локализации [2], последние включают в себя меланому глаза, слизистых оболочек и лептоменингеальную меланому. Меланома кожи является наиболее часто встречающимся типом рака кожи и составляет 91,2% всех случаев, в то время как меланома глаза — 5,2%, меланома слизистых оболочек — 1,3% и меланома с неустановленным первичным очагом — 2,2% [3].

Аутофагия и везикулярный транспорт — эволюционно заложенные процессы, направленные на поддержание гомеостаза клетки. Роль аутофагии и везикулярного транспорта в канцерогенезе, в том числе меланомы, неоднозначна: с одной стороны, они способствуют поддержанию внутриклеточного гомеостаза и прогрессированию рака, с другой стороны, могут быть направлены на активацию процессов, ведущих к клеточной гибели. При очевидной фундаментальной значи-

мости для жизнедеятельности клетки, взаимодействие аутофагии и эндо-лизосомальной системы, как единого функционального комплекса везикулярного внутриклеточного транспорта, и их влияние на прогрессию и метастазирование рака до сих пор являются достаточно малоизученными областями в клеточной биологии меланомы.

Аутофагия и везикулярный транспорт

Аутофагия — консервативный внутриклеточный механизм, обеспечивающий поддержание гомеостаза клетки за счет переработки поврежденных органелл [4]. Выделяют три типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и опосредованная шаперонами аутофагия. Известно, что аутофагию запускает истощение запасов питательных веществ, гипоксия, инфекция, стресс и аберрантный рост клеток во время онкогенеза [5]. Макроаутофагия (далее — аутофагия) состоит из следующих этапов: инициация и образование фагофора, секвестрация груза, созревание аутофагосомы и слияние ее с лизосомой, деградация поглощенного материала в лизосомах и его транспорт обратно в цитоплазму для последующего потребления клеткой. Аутофагия запускается в ответ на внешние клеточные сигналы и на начальном этапе включает в себя образование фагофора, который представляет собой первичную изолирующую структуру с двойной мембраной. Источником материала для формирования фагофора могут являться митохондрии, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум (ЭР) и плазматическая мембрана [6]. Растущий фагофор обволакивает цитоплазматический материал, предназначенный для деградации, до тех пор, пока не замкнется, образуя двумембранную структуру — аутофагосому [7]. Впоследствии аутофагосома сливается с лизосомой, содержащей гидролитические ферменты, с образованием аутолизосомы, где происходит дальнейшая деградация внутриклеточного материала [6].

Везикулярный транспорт — один из основных типов клеточной активности, обеспечивающий селективный трафик между различными

специфическими мембранно-закрытыми компартментами и играющий фундаментальную роль в поддержании клеточного и тканевого гомеостаза [8]. Селективность этой транспортной системы определяется избирательной упаковкой предполагаемого груза в везикулы, которые распознают и сливаются только с соответствующей целевой мембраной. Значимость везикулярного транспорта для клетки невероятно обширна: поглощение и участие в метаболизме или деградации питательных веществ и чужеродных патогенов, транспорт вновь синтезированных молекул и комплексов по различным внутриклеточным направлениям, секретирование сигнальных молекул и внеклеточных везикул, участие в формировании органелл, а также в аутофагических и апоптотических процессах [8]. Функционально везикулярный транспорт может быть направлен по двум взаимосвязанным путям: путь секреции (экзоцитоза), определяющий перенос груза из внутренней части клетки к плазматической мембране, и эндоцитарный путь, связанный с везикулярным переносом веществ из плазматической мембраны во внутреннюю часть клетки [8, 9].

Эндоцитоз — это многоуровневый процесс интернализации рецепторов, макромолекул и белков с плазматической мембраны. Существует множество механизмов, с помощью которых груз может проникнуть в клетки при эндоцитозе. Наиболее изученными из них являются эндоцитоз опосредованный кавеолами и клатрин-зависимый тип эндоцитоза [10]. Кроме того, существуют различные варианты клатрин-независимого эндоцитоза: макропиноцитоз, фагоцитоз, *arfb*- и флотилин-зависимый эндоцитоз и другие [10]. Рецепторы, интернализированные в процессе эндоцитоза, за счет повышения активности различных сигнальных молекул и путей, способствуют вовлечению эндоцитоза во множество патофизиологических процессов, включая рак [11].

Эндоцитоз инициируется образованием небольших колбовидных структур, возникающих из плазматической мембраны; данные структуры могут содержать комплекс адаптивных белков на своей внешней поверхности, включающий в себя белки адаптин, клатрин и др. [12]. После образования эти везикулы, содержащие в себе интернализированный груз, перемещаются в цитоплазму для слияния с тубуло-везикулярными структурами, называемыми эндосомами. Эндосомы подвергаются созреванию до поздних эндосом, которые впоследствии могут слиться с лизосомами, где полученный груз будет подвержен деградации [13]. Кроме того, поглощенный материал может быть возвращен обратно в плазматическую мембрану для повторного использования.

Предполагается, что пути аутофагии и везикулярного транспорта могут активно пересекаться между собой. Внутриклеточная везикулярная коммуникация между органеллами опосредована различными мембранными компартментами, обеспечивающими доставку и обмен мембран и белков. Известно, что мембраны ЭР являются источником и каркасом для биогенеза аутофагосом, белок *Rab1* участвующий в формировании специфических СОПВ-везикул на участках гладкого ЭР (доставляющих груз из ЭР в аппарат Гольджи) также, как и компоненты этих везикул, важны для образования аутофагосом [14]. Было также показано, что компартмент рециклирующего эндосом участвует на ранних стадиях биогенеза аутофагосом [15]. Несмотря на достигнутые в настоящее время успехи по исследованию взаимодействия процессов аутофагии и везикулярного транспорта до сих пор не ясно, какие эффекты на аутофагию будут оказывать пертурбации отдельных элементов или целых путей системы везикулярного транспорта [14].

Внутриклеточный транспорт и канцерогенез

Аутофагия регулирует клеточный гомеостаз, поддерживая баланс синтеза и деградации. Как дефицитная, так и чрезмерная аутофагия могут привести к патологическим состояниям. Нарушение регуляции процессов аутофагии тесно связано с развитием таких патологических состояний, как инфекции, нейродегенерация и рак. С одной стороны, аутофагия выполняет функцию подавления пролиферации раковых клеток, удаляя поврежденные органеллы, с другой стороны, может способствовать прогрессированию опухоли, обеспечивая клетки питательными веществами в неблагоприятных условиях; таким образом, аутофагия играет двойную роль в канцерогенезе [16].

Захват рецептора с клеточной поверхности посредством эндоцитоза и последующая его внутриклеточная сортировка регулируют силу и специфичность передачи внеклеточных сигналов, что, в свою очередь, модулирует ранний эндоцитарный трафик. Эта взаиморегуляция предоставляет возможности для создания петель обратной связи для усиления или подавления сигналов, происходящих из плазматической мембраны клетки [17]. Предполагается, что, пользуясь преимуществом перекрестного взаимодействия между передачей сигналов и эндоцитозом, раковые клетки вырабатывают механизмы усиления эндоцитоза и рециклирования отдельных рецепторов путем количественного или качественного изменения эндоцитозного трафика для повышения их выживаемости, пролиферативных и миграционных свойств [18].

Таким образом, учитывая взаимосвязь между передачей сигналов и эндоцитозом, вероятнее всего, перенос рецепторов в раковых клетках модифицируется для изменения путей передачи сигналов и повышения онкогенеза и метастазирования [19].

С точки зрения передачи сигналов эндоцитоз также, как и аутофагия, может играть двойную роль в канцерогенезе. С одной стороны, эндоцитоз может способствовать онкогенному пути, поддерживая передачу сигнала рециклированием рецепторов, с другой стороны, он является механизмом ослабления внеклеточных сигналов за счет деградации поверхностных рецепторов, выступая супрессором опухоли [20].

Значение процессов аутофагии и везикулярного транспорта в развитии меланомы

Литературные данные свидетельствуют об активной вовлеченности транспортных внутриклеточных процессов в патогенез меланомы. При развитии меланомы было показано, что экспрессия некоторых генов и белков, связанных с аутофагией, изменяется в процессе роста опухоли, так на ранних стадиях выявлялась низкая активность аутофагии, а на поздних — высокая, при этом данные об активности механизмов аутофагии на разных стадиях меланомы противоречивы [21].

Так, Giatromanolaki и соавт. [22], исследуя гистологические препараты увеальной меланомы, выявили, что аутофагия была повышена в 40–50% всех случаев и была связана с гипоксией опухоли, кроме того, сверхэкспрессия BECN1 в образцах коррелировала с плохим прогнозом для пациента. Однако Broggi и соавт. [23] показали, что высокие иммуногистохимические уровни Beclin-1 коррелируют с низким риском метастазирования и более длительным безрецидивным периодом у пациентов с увеальной меланомой, предполагая позитивную прогностическую значимость для Beclin-1. Lazova и соавт. [24] наблюдали связь высоких уровней LC3 (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3) с пролиферацией опухолевых клеток, метастазированием и худшим исходом для пациентов. Исследование Ma и соавт. [25] показало высокую гетерогенность развития аутофагии в клетках меланомы человека; авторы пришли к выводу, что пациенты с агрессивной меланомой с большей вероятностью будут иметь более высокий уровень аутофагии в опухоли и, вероятно, будут более восприимчивы к ингибированию аутофагии химиотерапевтическими препаратами. Mirasso и соавт. [26] выявили, что уровни Beclin1 и LC3 II снижались на поздних стадиях

меланомы; Tang и соавт. [16] продемонстрировали ступенчатое увеличение экспрессии белка p62 (sequestosome-1) в меланомах на ранней стадии (что отражает низкую активность аутофагии) и его последующее снижение в метастатических опухолях последних стадий. Ретроспективное исследование более 400 образцов меланомы кожи и нормальной кожи и анализ экспрессии генов, связанных с аутофагией в этих образцах, показали наличие сложной регуляции аутофагии в опухоли и ее участие в подавлении прогрессирования меланомы [27].

Неоднозначные данные были также получены при исследовании меланомы кожи с наиболее часто встречающейся мутацией BRAF^{V600E} [28, 29]. Предполагается, что аутофагия вовлечена в патогенез резистентности меланомы кожи с BRAF-мутацией к ингибиторам BRAF, комбинация ингибиторов BRAF и ингибиторов аутофагии может иметь потенциальную перспективу для лучшего клинического исхода пациентов [30].

Вероятно, что избыточная аутофагия может способствовать клеточной гибели и снижению миграции опухолевых клеток увеальной меланомы [31]. Онкогенные мутации в GNAQ и GNA11 генах, одни из самых часто встречаемых при увеальной меланоме, способствуют высокой активности сигнальных путей MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases) и PI3K/AKT/mTOR (phosphoinositide 3-kinases/protein kinase B/mechanistic target of rapamycin); комбинированное фармакологическое ингибирование данных путей снижало жизнеспособность опухолевых клеток и индуцировало аутофагическую клеточную гибель [32]. Схожие результаты были получены и для меланомы кожи: ингибирование пути PI3K/AKT/mTOR и запуск аутофагии уменьшали жизнеспособность, миграцию и инвазию опухолевых клеток [33]. При этом относительно редкая для увеальной меланомы мутация BRAF^{V600E} была ассоциирована с повышенным уровнем аутофагии; более того, было показано, что гиперактивация аутофагии наблюдалась в BRAF^{V600E}-мутантном типе увеальной меланомы после введения ингибитора BRAF, но не в диком типе BRAF, авторы исследования заключают, что применение вемурафениба (ингибитора BRAF) способствует аутофагической клеточной гибели [34].

Известно, что в клетках меланомы везикулярный транспорт обеспечивает секрецию цитокинов и факторов роста, способствующих росту опухоли, инвазии и ангиогенезу [20]. Было показано повышение уровней белка Rab7 (Ras-related protein Rab-7a, маркер поздних эндосом) на ранних стадиях развития меланомы и его взаимос-

вязь с пролиферацией опухолевых клеток; в то же время, в инвазивных первичных меланомах определялась прогрессивно снижающаяся экспрессия Rab7 и корреляция с повышенным риском метастазирования при низкой макропиноцитарной активности нормальных меланоцитов [35]. Предполагается, что клетки меланомы во время прогрессирования опухоли активно используют отдельные внутриклеточные механизмы для адаптации и поддержания пластичности в гораздо большей степени, чем нормальные меланоциты, такие как пути развернутого белкового ответа, везикулярного транспорта и лизосомальные пути (аутофагия) [36]. Несмотря на крайне ограниченное количество исследований в отношении транспортной системы клеток меланомы, накопленные данные свидетельствуют о том, что, хотя эндо-лизосомальная система вероятно не является прямым фактором прогрессирования меланомы, повышение ее активности может косвенно стимулировать онкопроцесс за счет ускорения и облегчения инвазии или метастазирования и путем предоставления дополнительных материалов, необходимых для роста и распространения меланомы [36].

Заключение

Из данных литературы следует, что процессы аутофагии и везикулярного транспорта оказывают значительное влияние на метаболизм клеток меланомы и ассоциируются с метастазированием, ростом и прогрессированием опухоли. Двойственная роль этих важнейших внутриклеточных процессов подтверждается противоречивыми данными различных исследований. Концепция комплексной оценки аутофагии и везикулярного транспорта в клетках меланомы представляет интерес с точки зрения патофизиологии опухоли: меланомы, в частности, несущие мутации BRAF, связаны с дезорганизацией фолдинга белков в ЭР и стрессом ЭР [37]. Дефектные белковые компоненты утилизируются путем лизосомальной деградации, что напрямую связано с аутофагией и везикулярным транспортом. Учитывая наличие такой сложной взаимосвязи и уже выявленных изменений в регуляции эндо-лизосомальной системы и аутофагии при меланоме, представляется актуальным исследование маршрутизации внутриклеточных везикул и изучение их контекст-зависимой роли в канцерогенезе меланомы. Результаты таких исследований могут быть использованы для разработки новых терапевтических подходов (включая таргетную и комбинированную химиотерапию), направленных на конкретные компоненты этих систем, а также для стратификации пациентов на группы, подходящие для такой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования в рамках государственного задания по теме № 0324-2019-0045.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kozar I, Margue C, Rothengatter S et al. Many ways to resistance: how melanoma cells evade targeted therapies // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1871(2):313–322. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.02.002>
2. Chopra A, Sharma R, Rao UNM. Pathology of melanoma // *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):43–9. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.004>
3. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and risk factors of melanoma // *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>
4. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms // *J Pathol*. 2010;221(1):3–12. <https://doi.org/10.1002/path.2697>
5. Hurley JH, Young L.N. Mechanisms of autophagy initiation // *Annu Rev Biochem*. 2017;86:225–244. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044820>
6. Takahashi Y, Meyerkord CL, Hori T et al. Bif-1 regulates Atg9 trafficking by mediating the fission of Golgi membranes during autophagy // *Autophagy*. 2011;7(1):61–73. <https://doi.org/10.4161/auto.7.1.14015>
7. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation // *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(3):460–473. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5371>
8. Muro S. Alterations in cellular processes involving vesicular trafficking and implications in drug delivery // *Biomimetics*. 2018;3(3):19–56. <https://doi.org/10.3390/biomimetics3030019>
9. Vassilieva EV, Nusrat A. Vesicular trafficking: molecular tools and targets // *Methods Mol Biol*. 2008;440:3–14. <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-178-9-1>
10. Doherty GJ, McMahon HT. Mechanisms of endocytosis // *Annu Rev Biochem*. 2009;78:857–902. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.081307.110540>
11. Elkin SR, Bendris N, Reis CR et al. A systematic analysis reveals heterogeneous changes in the endocytic activities of cancer cells // *Cancer Res*. 2015;75(21):4640–4650. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0939>
12. Smythe E, Warren G. The mechanism of receptor-mediated endocytosis // *Eur J Biochem*. 1991;202(3):265–275. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1991.tb16424.x>
13. Huotari J, Helenius A. Endosome maturation // *EMBO J*. 2011;30(17):3481–3500. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.286>
14. Zahoor M, Farhan H. Crosstalk of autophagy and the secretory pathway and its role in diseases // *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;337:153–184. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.12.004>
15. Puri C, Renna M, Bento CF et al. Diverse autophagosome membrane sources coalesce in recycling endosomes // *Cell*. 2013;154(6):1285–99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.044>

16. Tang DY, Ellis RA, Lovat PE. Prognostic impact of autophagy biomarkers for cutaneous melanoma // *Front Oncol.* 2016;6:236–257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00236>
17. Caswell PT, Vadrevu S, Norman JC. Integrins: masters and slaves of endocytic transport // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(12):843–853. <https://doi.org/10.1038/nrm2799>
18. Mellman I, Yarden Y. Endocytosis and cancer // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(12):345–351. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016949>
19. Barbieri E, Di Fiore PP, Sigismund S. Endocytic control of signaling at the plasma membrane // *Curr Opin Cell Biol.* 2016;39:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.ccb.2016.01.012>
20. Mahabeleshwar GH, Feng W, Reddy K et al. Mechanisms of integrin–vascular endothelial growth factor receptor cross-activation in angiogenesis // *Circ Res.* 2007;101(6):570–580. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.155655>
21. Rahmati M, Ebrahim S, Hashemi S et al. New insights on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of melanoma // *Mol Biol Rep.* 2020;47(11):9021–9032. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05886-6>
22. Giatromanolaki AN, Charitoudis GS, Bechrakis N.E et al. Autophagy patterns and prognosis in uveal melanomas // *Mod Pathol.* 2011;24(8):1036–45. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.63>
23. Broggi G, Ieni A, Russo D et al. The macro-autophagy-related protein Beclin-1 immunohistochemical expression correlates with tumor cell type and clinical behavior of uveal melanoma // *Front Oncol.* 2020;10:589849. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.589849>
24. Lazova R, Camp RL, Klump V et al. Punctate LC3B expression is a common feature of solid tumors and associated with proliferation, metastasis, and poor outcome // *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):370–379. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1282>
25. Ma X.H, Piao S, Wang D et al. Measurements of tumor cell autophagy predict invasiveness, resistance to chemotherapy, and survival in melanoma // *Clin Cancer Res.* 2011;17(10):3478–3489. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2372>
26. Miracco C, Cevenini G, Franchi A et al. Beclin 1 and LC3 autophagic gene expression in cutaneous melanocytic lesions // *Hum Pathol.* 2010;41(4):503–512. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.09.004>
27. Ren M, Wei CY, Wang L et al. Integration of individual prediction index based on autophagy-related genes and clinical phenomes in melanoma patients // *Clin Transl Med.* 2020;10(4):e132. <https://doi.org/10.1002/ctm2.132>
28. Xie X, Koh JY, Price S et al. Atg7 overcomes senescence and promotes growth of BrafV600E-driven melanoma // *Cancer Discov.* 2015;5(4):410–423. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1473>
29. Li S, Song Y, Quach C et al. Transcriptional regulation of autophagy-lysosomal function in BRAF-driven melanoma progression and chemoresistance // *Nat Commun.* 2019;10(1):1693. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09634-8>
30. Liu X, Wu J, Qin H, Xu J. The role of autophagy in the resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutated melanoma // *Target Oncol.* 2018;13(4):437–446. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0565-2>
31. Li P, He J, Yang Z et al. ZNNT1 long noncoding RNA induces autophagy to inhibit tumorigenesis of uveal melanoma by regulating key autophagy gene expression // *Autophagy.* 2020;16(7):1186–1199. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1659614>
32. Ambrosini G, Musi E, Ho AL et al. Inhibition of mutant GNAQ signaling in uveal melanoma induces AMPK-dependent autophagic cell death // *Mol Cancer Ther.* 2013;12(5):768–76. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1020>
33. Gong C, Xia H. Resveratrol suppresses melanoma growth by promoting autophagy through inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway // *Exp Ther Med.* 2020;19(3):1878–1886. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8359>
34. Zhao Y, Wang W, Min I et al. BRAF V600E-dependent role of autophagy in uveal melanoma // *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(3):447–455. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2317-y>
35. Alonso-Curbelo D, Soengas MS. Hyperactivated endolysosomal trafficking in melanoma // *Oncotarget.* 2015;6(5):2583–2584. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3141>
36. Demirsoy S, Martin S, Maes H, Agostinis P. Adapt, recycle, and move on: proteostasis and trafficking mechanisms in melanoma // *Front Oncol.* 2016;6:240–254. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00240>
37. Rather RA, Bhagat M, Singh SK. Oncogenic BRAF, endoplasmic reticulum stress, and autophagy: Crosstalk and therapeutic targets in cutaneous melanoma // *Mutat Res.* 2020;785:108321. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2020.108321>

Поступила в редакцию 15.02.2021 г.

Iu.S. Taskaeva^{1,2}, A.Iu. Shatruck^{1,2}, N.P. Bgatova¹

The role of autophagy and vesicular trafficking in melanoma development

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

² Novosibirsk State University

The role of autophagy and vesicular trafficking in carcinogenesis, including melanoma, is ambiguous: on the one hand, they contribute to the maintenance of intracellular homeostasis and the tumor progression, on the other hand, they can initiate cancer cell death. These processes have a significant impact on the metabolism of melanoma cells and could be associated with metastasis, tumor growth and progression. The review examines the mechanisms of autophagy and vesicular trafficking and presents the modern literature data demonstrating the role of the intracellular transport system in oncogenesis and melanoma development. A literature search was performed in the PubMed database.

Key words: review, autophagy, vesicular trafficking, endocytosis, malignant melanoma, uveal melanoma