

Секция III

БИОЛОГИЯ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ, РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ

Экспрессия UCP-1, ароматазы и маркеров макрофагальной инфильтрации в жировой ткани больных раком эндометрия с различными фенотипами ожирения

Л.М. Берштейн, М.С. Мухина, А.Г. Иевлева, Д.А. Васильев
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Избыточная масса тела является одним из известных факторов риска развития рака эндометрия (РЭ). Эндокринные и паракринные факторы, продуцируемые жировой тканью (включая ее стромальные клетки, происходящие из мезенхимальных предшественников), могут способствовать индукции и поддержанию опухолевого роста. По имеющимся наблюдениям, ожирение гетерогенно; жировое депо большого сальника, локализующееся относительно недалеко от матки, может иметь с ней контакты за счет спаек и кровоснабжения, а экспрессия ассоциированного с термогенезом белка UCP-1 может быть более высока в оментальном жире по сравнению с подкожным, что позволяет отводить первому промежуточное положение между бурой и белой жировой тканью (Oberkofler et al., 1997).

Цель работы состояла в изучении особенностей оментального жирового депо у больных РЭ со «стандартным» (сопряженным с инсулинорезистентностью) (СО) и «метаболически здоровым» ожирением (МЗО).

Материалы и методы. В оментальной жировой ткани 50 нелеченых больных РЭ (средний возраст 60,1 года) иммуногистохимическим (ИГХ) методом оценивали экспрессию UCP-1, ароматазы и маркеров макрофагальной инфильтрации (CD68, CD163), а в выделенной тотальной РНК — относительную экспрессию мРНК UCP-1 и CYP19 (ароматазы) с помощью поли-

меразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в сравнении с экспрессией гена-рефери.

Результаты. По данным ИГХ установлено достоверное снижение экспрессии ароматазы и CD68 и тенденция к снижению экспрессии UCP-1 в оментальном жире при МЗО по сравнению СО (в группе с индексом массы тела $\geq 25,0$). В то же время экспрессия UCP-1 более выраженно коррелировала с клинической стадией заболевания в случае МЗО, а не СО. По результатам ПЦР в жировой ткани больных с МЗО на фоне заметного разброса индивидуальных данных выявлена лишь умеренная тенденция к более выраженной экспрессии гена ароматазы. Сравнение полученных результатов в группах больных с эндометриоидной аденокарциномой и неэндометриоидным подтипом РЭ не обнаружило каких-либо заметных различий.

Выводы. Фенотип ожирения при РЭ в большей степени определяет свойства жирового депо большого сальника, чем гистологический подтип заболевания. Не исключено, что свойства этого депо как элемента висцеральной жировой ткани могут преобладать над таковыми, присущими бурому жиру. Снижение, по данным ИГХ, интенсивности эстрогенообразования и макрофагальной инфильтрации жировой ткани у больных РЭ с МЗО может указывать на дополнительные механизмы более благоприятного в этом случае течения заболевания.

*Работа поддержана грантом
РФФИ № 15-04-00384.*

Экспрессионное профилирование различных морфологических структур опухоли молочной железы: маркеры инвазии, метастазирования и химиорезистентности

Т.С. Герашенко^{1,2}, Е.В. Денисов^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2},
В.М. Перельмутер¹, Н.В. Чердынцева^{1,2}

¹ФГБНУ «Томский НИИ онкологии»;

²ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность оказывает существенное влияние на опухолевую прогрессию и эффективность химиотерапии рака молочной железы. **Целью исследования** явилось изучение экспрессионных особенностей различных морфологических структур опухоли молочной железы, обуславливающих их дифференциальный вклад в инвазию, метастазирование и химиорезистентность заболевания. С помощью лазерной микродиссекции PALM из свежемороженых опухолевых срезов 3 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа были получены тубулярные, альвеолярные, солидные, трабекулярные морфологические структуры и дискретные группы клеток. Для проведения микроматричного экспрессионного анализа из структур была получена мРНК, выполнена ее обратная транскрипция и полнотранскриптомная амплификация. Образцы комплементарной ДНК метились с помощью красителя Cy3, гибридизовались на микроматрицах SurePrint G3 v28 × 60k, биоинформатическая обработка проводилась с помощью пакета программ R и расширения LIMMA. Результаты экспрессионного анализа нормализовались относительно нормального эпителия молочной железы. Экспрессионный анализ показал, что все структуры характеризовались экспрессией общего кластера генов: *FN1*, *SI00A7*, *COL3A1*, *KIT*, *CTSD*, *EGLN3* и др. Кластерный анализ показал, что все структуры одного типа от разных пациентов группировались вместе. Кроме того, различные морфологические структуры демонстрировали специфическую экспрессию генов, связанных с опухолевой инвазией (*DCN*, *CDH1*, *ZEB1*, *EPCAM* и др.), метастазированием (*LOXL2*, *VEGFA*, *MTSS1*, *CCL2* и др.) и химиорезистентностью (*NAT1*, *ABCA12*, *ABCC1*, *PIK3C3* и др.), валидация которых в настоящее время проводится на большей группе больных раком молочной железы. Таким образом, различные типы структур опухолей молочной железы являются не только морфологически, но и функционально обособленными опухолевыми популяциями со специфическими экспрессионными характеристиками, отражающими

ми их инвазивный, метастатический и химиорезистентный потенциал.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ (проект № 14-15-00318).

Роль Е-кадгерина в диссеминации неопластических клеток

Н.А. Глушанкова, С.Н. Рубцова, И.Ю. Житняк

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России, Москва

Трансмембранный белок Е-кадгерин обеспечивает стабильную межклеточную адгезию в эпителиальных тканях. Угнетение его экспрессии считается неблагоприятным прогностическим маркером течения заболевания у онкологических больных, хотя в последнее время работы, посвященные иммуногистохимическому исследованию экспрессии Е-кадгерина в опухолях, подвергаются критическому разбору.

Для исследования роли Е-кадгерина в миграционной активности неопластических клеток были использованы линии эпителиальных клеток IAR, трансформированных *in vitro* онкогеном *Ras* или химическими канцерогенами: линии IAR-6-1 и IAR1170D11, F9, H5, сохранившие Е-кадгерин, и линии IAR1162C4, D3, F4, утратившие Е-кадгерин. Были получены стабильные линии, экспрессирующие флуоресцентные белки GFP и mKate2, а также линии, экспрессирующие GFP-Е-кадгерин, распределение которого в клетках совпадало с распределением эндогенного Е-кадгерина. Видео-микроскопические исследования показали, что трансформированные клетки, сохранившие экспрессию Е-кадгерина, способны к индивидуальной, а также к более эффективной коллективной миграции. С помощью конфокальной микроскопии было проанализировано поведение трансформированных клеток IAR, различающихся по экспрессии Е- и N-кадгерина, на монослое нормальных эпителиальных клеток линии IAR-2. Было обнаружено, что трансформированные эпителиоциты IAR-6-1 и IAR1170 способны прикрепляться к эпителиальному монослою, образуя смешанные Е-кадгериновые контакты с нормальными эпителиальными клетками. Трансформированные эпителиоциты, сохранившие экспрессию Е-кадгерина, могли мигрировать по поверхности эпителиального монослоя, а также инвазировать монослой на границах между нормальными клетками. При разрушении адгезионных взаимодействий в результате экзогенной экспрессии в трансформированных эпителиоцитах доминантно-негативного мутанта Е-кадгерина или супрессии Е-кадгерина с помощью малых интерферирующих РНК наблюдалось резкое угнетение инвазивной активности неопластических клеток. Таким образом, опосредованные Е-кадгерином межклеточные адгезионные взаимодействия могут играть существенную

роль на этапах диссеминации опухолевых клеток в организме.

Роль эпителиальных кадгеринов в регуляции механизмов метастазирования рака молочной железы

Ю.М. Засадкевич, А.А. Бриллиант, С.В. Сазонов

ГИАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Введение. Метастазирование рака молочной железы сопровождается реализацией эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), что обеспечивает способность опухолевых клеток к подвижности и миграции. Считается, что в активации ЭМП участвует Р-кадгерин, трансмембранная экспрессия которого наблюдается при развитии злокачественной опухоли. Одним из начальных этапов ЭМП является снижение экспрессии Е-кадгерина, а также увеличение экспрессии виментина.

Материалы и методы. Изучена экспрессия эпителиальных кадгеринов и связанных с ними катенинов, а также виментина в группах с наличием и отсутствием регионарных метастазов. Исследовано 208 случаев инвазивного долькового рака молочной железы иммуногистохимическим методом. Для определения экспрессии Е-кадгерина использовались антитела E-cadherin Clone EP700Y (Cell Marque, США), β -катенина — β -catenin Clone 14 (Ventana, США), p120-катенина — p120-catenin Clone 98 (Ventana, США), Р-кадгерина — Р-cadherin Clone 56C1 (Monosan, Нидерланды), виментина — Vimentin Clone V9 (DAKO, Дания).

Результаты и выводы. Цитоплазматическая экспрессия β -катенина (67 %) и p120-катенина (84 %) в большей степени выявлена в опухолях при отсутствии регионарных метастазов. Активация ряда сигнальных путей (канонический сигнальный путь Wnt, сигнальный путь с участием RhoГТФаз) указанными молекулами приводит к увеличению подвижности, миграции, инвазии, резистентности, выживаемости и пролиферации опухолевых клеток, а также к реализации ЭМП, что сопровождается развитием метастазов. Изменение экспрессии β - и p120-катенинов предшествует развитию регионарных метастазов. Экспрессия Р-кадгерина клетками опухоли остается высокой на любой стадии регионарного метастазирования, но существенно увеличивается к стадии N2 (с 86 до 91 % случаев; $p < 0,05$). Таким образом, механизмы, приводящие к экспрессии Р-кадгерина, усиливаются по мере развития опухолевого процесса. Выявлено также, что количество опухолей, экспрессирующих виментин, увеличивается к стадии N2 (с 70 до 84 %; $p < 0,05$), что является подтверждением реализации ЭМП и при-

обретения опухолевыми клетками способности к миграции, являющейся одним из условий развития метастазов.

Анализ прогностического значения измерения экспрессии арпина в опухолях молочной железы

М.Е. Ломакина¹, С. Вашер², В.Д. Ермилова¹, И. Бешь³, А. Готро², А.Ю. Александрова¹

¹ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²Политехническая школа, Национальный центр научных исследований Франции, Палезо Седекс;

³отдел генетики Института Кюри, Париж, Франция

Изменение характера клеточного движения играет ключевую роль в приобретении опухолевыми клетками способности инвазировать окружающие ткани и формировать отдаленные метастазы в процессе развития онкологических заболеваний. Исследование изменений в молекулярных путях, регулирующих клеточную подвижность, возникающих в процессе канцерогенеза, нужно для поиска новых возможных терапевтических мишеней или маркеров опухолевого роста. В частности, при развитии опухолей показано изменение экспрессии многих компонентов Рас-зависимого сигнального пути. Так, например, повышение экспрессии WAVE1/2 во многих инвазирующих опухолях, таких как гепатоцеллюлярный рак, рак легкого, меланома, коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания и повышением вероятности образования метастазов (Kurisu S. et al., 2005; Yang L.Y. et al., 2006; Semba S. et al., 2006). Недавно был обнаружен новый компонент Рас-зависимого пути — арпин (Dang I. et al., 2013). Этот белок является ингибитором Arp2/3-комплекса, антагонистом WAVE и регулирует подвижность клеток в опытах *in vitro*. **Целью работы** являлось изучение возможности использования арпина в качестве прогностического маркера злокачественных новообразований.

Количественный анализ экспрессии мРНК в аденокарциномах молочной железы методом полимеразной цепной реакции в реальном времени показал, что снижение уровня экспрессии арпина сопряжено с достоверным увеличением частоты формирования метастазов. Иммунофлуоресцентное исследование замороженных срезов нормальной и опухолевой тканей молочной железы человека выявило снижение экспрессии арпина в клетках аденокарциномы относительно клеток протоковых структур здоровой ткани и доброкачественных новообразований молочной железы. Уровень арпина был также снижен в метастазах в лимфатические узлы и соответствовал уровню экспрессии в первичной аденокарциноме.

Таким образом, снижение арпина в опухолях молочной железы на уровне белка ассоциировано со зло-

качественным ростом, а измерение уровня мРНК ар-пина в образце первичной опухоли может служить прогностическим маркером развития заболевания.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ и НЦНИ_a (проект № 14-04-91056).

Различные типы опухолевых сосудов при раке молочной железы: морфологическая характеристика и клиническое значение

Н.В. Никитенко¹, М.А. Сеньчукова², О.Н. Томчук²,
А.М. Дегтярев¹, Д.В. Киртбая¹, Д.П. Удовица¹,
А.А. Стадников²

¹ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава
Краснодарского края, Сочи;

²ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Ключевым фактором опухолевой прогрессии является ангиогенез. Целью настоящего исследования было изучение морфологических особенностей опухолевых сосудов и их связей с клинико-морфологическими и биологическими особенностями рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Исследованы образцы опухоли 59 пациенток с инвазивным РМЖ стадий T1–2 неспецифического типа. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохимически с использованием антител к CD34. Оценивали морфологические особенности разных типов сосудов опухоли и сравнивали их количество с клиническими характеристиками РМЖ: стадиями T и N, степенью дифференцировки опухоли (G), статусом рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону (РП) и HER-2/неу, наличием лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ).

Результаты. В ткани РМЖ выделены следующие типы опухолевых сосудов: нормальные капилляры диаметром 5–40 мкм, дилатированные капилляры (ДК) перитуморальной стромы диаметром более 40 мкм и атипичные ДК (АДК) диаметром более 40 мкм, характеризующиеся хаотичным расположением эндотелиальных клеток. Количество ДК коррелировало с количеством АДК ($p = 0,0008$) и наличием ЛВИ ($p = 0,005$). При наличии множественных ДК чаще выявлялись множественные АДК (в 20,0; 28,6 и 57,9 % случаев соответственно при отсутствии единичных и множественных ДК; $p = 0,13$) и наблюдалась ЛВИ (в 40,0; 52,4 и 78,9 % случаев соответственно при отсутствии единичных и множественных ДК; $p = 0,12$). Наличие АДК коррелировало со степенью дифференцировки РМЖ ($p = 0,003$), содержанием РЭ ($p = 0,0007$) и РП ($p = 0,045$) в опухоли и наличием ЛВИ ($p = 0,0002$). Множественные АДК чаще встречались при степени дифференцировки G2–3 (0; 43,8 и 50 % случаев соответственно

при G1, G2 и G3; $p = 0,03$), негативном статусе РЭ (в 60,0 и 15,0 % случаев соответственно при негативном и позитивном статусе РЭ; $p = 0,008$) и РП (в 47,1 и 18,2 % случаев соответственно при негативном и позитивном статусе РП; $p = 0,22$). ЛВИ достоверно чаще встречалась при множественных АДК (в 30,0; 58,8 и 83,3 % случаев соответственно при отсутствии АДК, единичных и множественных АДК; $p = 0,02$). Связи плотности обычных капилляров с клиническими характеристиками РМЖ не выявлено.

Заключение. Опухолевые сосуды при РМЖ различаются по морфологии и клинической значимости. Наиболее значимыми в плане прогноза являются АДК и ДК перитуморальной стромы.

Клинические аспекты полостного типа ангиогенеза при раке желудка и молочной железы

М.А. Сеньчукова^{1,2}, О.Н. Томчук¹,
Н.В. Пучихина^{1,3}, Н.В. Зайцев^{1,2}

¹ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России;

²ГБУЗ «Оренбургский областной клинический
онкологический диспансер»;

³ГБУЗ ОД № 2 Минздрава Краснодарского края, Сочи

Ранее на примере рака желудка (РЖ) была предложена гипотеза «полостного» типа ангиогенеза (J Cancer 2014). Согласно этой гипотезе, образование опухолевых сосудов может быть связано с образованием полостных структур (ПС) в строме опухоли, последующей их выстилкой эндотелием и слиянием с сосудами органа. Мы предположили существование 2 основных механизмов образования описанных ПС. Первый механизм связан с отслойкой опухолевых клеток от подлежащей стромы и десквамацией их в просвет образовавшихся на их месте ПС, второй – с процессами образования и лизиса опухолевой стромы. Отмечено, что основным признаком «полостного» ангиогенеза 1-го типа является наличие ПС с частичной эндотелиальной выстилкой (ПС 1-го типа), 2-го типа – характерное «ячеистое» строение нежно-волокнутой соединительной ткани в перитуморальной области (ПС 2-го типа). Для оценки клинической значимости «полостного» типа ангиогенеза были исследованы образцы опухоли и прилежащих тканей 73 больных РЖ и 59 пациенток с раком молочной железы (РМЖ). Гистопрепараты окрашивали гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохимически с использованием антител к CD34. Установлено, что наиболее значимым фактором прогноза при РЖ является наличие множественных ПС 1-го типа (SpringerPlus 2015). При их наличии достоверно чаще выявлялись T3–4 ($p = 0,008$) и N2 ($p = 0,006$) стадии РЖ. При наличии и отсутствии множественных ПС 1-го типа 3-летняя общая выживаемость составила 60,0 и 96,6 % соответственно ($p = 0,0013$),

а безрецидивная вживаемость — 36,0 и 89,4 % соответственно ($p = 0,0001$). Наличие ПС 2-го типа было связано только с диффузным типом РЖ ($p = 0,07$). При РМЖ множественные ПС 1-го типа достоверно чаще встречались при негативном статусе рецепторов к эстрогенам ($p = 0,03$) и прогестерону ($p = 0,03$) и значимо чаще ($p = 0,08$) — при наличии лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ). Отмечена связь ПС 1-го типа с наличием атипичных дилатированных капилляров в интра-туморальной строме ($p = 0,0004$). Характерной особенностью таких капилляров было хаотичное расположение выстилающих эндотелиальных клеток. Их наличие было связано с негативным статусом рецепторов к эстрогенам ($p = 0,008$) и прогестерону ($p = 0,22$) и наличием ЛВИ ($p = 0,02$). В свою очередь, наличие ПС 2-го типа при РМЖ было связано с HER-2/neu-позитивным статусом ($p = 0,008$) и наличием ЛВИ ($p = 0,16$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли «полостного» типа ангиогенеза в опухолевой прогрессии.

Взаимосвязь Т-хелперов и моноцитов периферической крови у больных раком молочной железы и раком желудка

М.Н. Стахеева, Н.В. Чердынцева, С.А. Тузиков,
Е.М. Слонимская, М.Р. Патышева
ФГБНУ «Томский НИИ онкологии»

Исследования последних лет показали значение количественного и популяционного состава клеток иммунной системы, инфильтрирующих опухоль, для патогенеза злокачественных новообразований (ЗНО) (Galon J. et al., 2011, 2012; Stoll G. et al., 2015). Фенотипические и функциональные особенности клеток иммунной системы *in situ* определяются не только сигналами микроокружения, но и внутрисистемными влияниями, важное место среди которых занимает взаимодействие моноцитов/макрофагов и Т-хелперов ($CD4^+$ -лимфоцитов) (Zhu J., Paul W.E., 2010; Santarlasci V. et al., 2013). **Цель исследования** — сравнить структуру корреляционных связей между популяциями $CD4^+$ -лимфоцитов и моноцитов периферической крови (ПК) у больных ЗНО различного патогенеза — раком молочной железы (РМЖ) и раком желудка (РЖ).

Материалы и методы. В исследование включены 8 больных РЖ и 10 пациенток с РМЖ стадии T1N0–3M0, проходивших лечение в Томском НИИ онкологии. Диагноз верифицирован морфологически. Фенотипические особенности Т-лимфоцитов и моноцитов ПК оценивали методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител (BD Pharmingen) к поверхностным CD-маркерам и внутриклеточным цитокинам. Исследование проводили до на-

чала противоопухолевого лечения. Корреляционный анализ осуществляли с использованием программы Statistica.

Результаты. Ключевое место в структуре корреляционных связей между моноцитами и $CD4^+$ -лимфоцитами ПК у больных РМЖ занимает популяция $CD4^+$ -лимфоцитов, продуцирующих одновременно функциональные цитокины Th1- и Th2-клеток — IFN- γ и IL-4 соответственно. С данной популяцией коррелируют показатели абсолютного количества моноцитов ($r = 0,77$), а также доля моноцитов, экспрессирующих рецептор к IL-4 ($CD124$) ($r = 0,9$), что указывает на готовность к поляризации в M2-популяцию, обладающую свойствами содействия опухолевой прогрессии. У пациентов с РЖ выявлена более тесная связь исследуемых пулов клеток ПК, среди которых выделены 4 ключевые популяции, связанные в единый комплекс. Это провоспалительные M1- ($CD68^+$) и TLR2 $^+$ -моноциты, $CD4 + IFN-\gamma + IL4$ (Th1) лимфоциты и $CD4$ -лимфоциты, экспрессирующие рецептор к IL-4.

Заключение. У больных РМЖ и РЖ имеются выраженные различия в структуре корреляционных связей между важными регуляторными популяциями клеток иммунной системы (моноциты и $CD4^+$ -лимфоциты), что может определять особенности патогенеза злокачественных новообразований данных локализаций и, соответственно, выбор патогенетически обоснованных подходов к противоопухолевой терапии.

Коллагеназа MT1-ММП, ее эндогенные регуляторы и ангиотензинпревращающий фермент как факторы деструкции и ангиогенеза при плоскоклеточной карциноме шейки матки

О.С. Тимошенко, Е.В. Кугаевская,
Т.А. Гуреева, Н.И. Соловьева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва

В основе роста и развития опухоли, ее способности к инвазии и метастазированию лежат 2 основных процесса — деструкция и ангиогенез, в которые вовлечены матриксные металлопротеиназы (ММП), их эндогенные регуляторы и ренин-ангиотензиновая система (РАС). Мембраносвязанная коллагеназа MT1-ММП наряду с другими ММП участвует в разрушении компонентов соединительнотканного матрикса. Активация про-MT1-ММП осуществляется внутриклеточно в аппарате Гольджи с помощью сериновой протеиназы — фурина. Активность MT1-ММП ингибируется эндогенным тканевым ингибитором ТИМП-2, кото-

рый, кроме того, участвует в активации про-ММП-2 — желатиназы, гидролизующей фибриллярные коллагены и коллаген базальных мембран. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — ключевой фермент РАС — обнаружен в различных злокачественных опухолях человека. РАС-опосредованный сигналинг направлен на пролиферацию клеток и стимуляцию ангиогенеза. При злокачественной трансформации наблюдается активация опухолевых РАС, что выражается в повышенном образовании ангиотензина II под действием АПФ и экспрессии рецептора ангиотензина II.

Исследование проведено на 11 парах образцов плоскоклеточной карциномы шейки матки (ПКШМ), включающих опухоль и прилегающую к опухоли морфологически нормальную ткань, методами полимеразной цепной реакции в реальном времени, иммуногистохимии и энзимологии. Обнаружено, что в опухолевой ткани повышена как экспрессия МТ1-ММП, так и уровни активности фурина и АПФ, а также снижена экспрессия ингибитора ТИМП-2, что направлено на увеличение инвазивного потенциала опухоли. В прилегающей к опухоли морфологически нормальной ткани обнаружена существенная экспрессия МТ1-ММП и АПФ, которая вносит свой дополнительный вклад в увеличение деструктивного и ангиогенного потенциала опухоли. Данные важны для понимания механизма деструкции матрикса, ангиогенеза, развития процессов инвазии и метастазирования, имеют прогностическое значение при ПКШМ.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

Влияние Е-кадгерина на проявление фенотипа опухолевых стволовых клеток

М.Д. Фармаковская, Н.В. Хромова, В.А. Рыбко,
П.Б. Копнин

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Целью данного исследования является изучение влияния модуляции экспрессии гена Е-кадгерина на проявление черт фенотипа опухолевых стволовых клеток (ОСК) на модели аденокарциномы легкого человека.

Материалы и методы. Получены линии клеток аденокарциномы легкого человека (А549) с повышенным уровнем и с подавленной экспрессией гена Е-кадгерина. Показано, что утрата Е-кадгерина ассоциировалась с приобретением клетками аденокарциномы легкого мезенхимальных черт: веретеновидной формы и увеличенной миграционной активности. Также подавление экспрессии Е-кадгерина приводило к увеличению доли ОСК в популяции клеток аденокарциномы легкого: росту способности к колониеобразованию в неприкрепленных условиях, повышению количества клеток с увеличенной активностью АВС-транспортеров и уменьшению минимальной прививочной дозы при инъекции бестимусным мышам. Кроме того, для сублинии клеток, утратившей экспрессию гена Е-кадгерина, было показано увеличение экспрессии ряда маркеров плюрипотентности: Oct 3/4, Nestin и Sox2, что также указывает на повышение доли ОСК в популяции.

Заключение. Утрата экспрессии Е-кадгерина клетками аденокарциномы легкого человека может вызывать увеличение количества неопластических клеток, обладающих свойствами ОСК, и приводить к формированию более злокачественного фенотипа опухоли.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (соглашение № 14-15-00467).