

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мухамеджанов Рустам Хусанович

**ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИИ АТИПИЧНЫХ/ГИБРИДНЫХ  
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Доклад по результатам научно-квалификационной работы

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Завьялова Марина Викторовна

Томск – 2021

**Актуальность проблемы.** Рак молочной железы (РМЖ) является ведущим по частоте онкологическим заболеванием у женщин старше 40 лет. В структуре онкологической заболеваемости во всём мире РМЖ занимает пятое место по числу смертельных исходов (685 000 человек в 2020 году).

Одной из основных причин смерти при онкологических заболеваниях является развитие метастазов. Лидирующее место среди гипотез возникновения метастазов занимает концепция «семян и почвы» (“seed and soil” theory), предложенная ещё в 1889 г. Стивенем Педжетом, согласно которой для формирования метастаза должны совпасть процессы, обуславливающие появление клонов опухолевых клеток, способных метастазировать («семян») и формирование оптимального клеточного и молекулярного микроокружения в местах развития гематогенных метастазов («почвы») [Paget S., 1889]. В настоящее время отечественные и зарубежные учёные рассматривают в качестве «семян» циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК). Их изучению уделяется большое внимание. Помимо типичных ЦОК в крови пациентов с РМЖ были обнаружены клетки, экспрессирующие как общий лейкоцитарный маркер (CD45), так и эпителиальные маркеры (EpCAM и цитокератины) [Clawson G., Kimchi E., 2012; Lustberg M. et al., 2014]. Однако фактических данных об этих популяциях клеток очень мало, до сих пор не ясны их происхождение и роль в опухолевом процессе, а также клиническое значение.

Одним из главных механизмов образования гибридных клеток, как считается, является межклеточное слияние (гибридизация) опухолевых клеток между собой и с нормальными клетками организма [Aichel O., 1911]. Образующийся гибрид обладает свойствами всех родительских клеток и содержит их ДНК, в результате чего в нём запускаются механизмы клеточного репрограммирования, которое ведёт к приобретению ею новых свойств, благоприятствующих опухолевой прогрессии (ускоренной пролиферации, резистентности к химиотерапии, участия в образовании

опухолевых стволовых клеток и формировании метастазов) [Searles S., Santosa E., 2018].

Среди гетерогенной популяции ЦОК выявляются признаки эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и стволовости, которые, по-видимому, влияют на процессы метастазирования. В связи с этим значительный фундаментальный и клинический интерес представляет изучение экспрессии маркеров стволовости и ЭМП и атипичными/гибридными опухолевыми клетками.

Таким образом, выяснение механизма возникновения гибридных клеток у пациентов с РМЖ, а также их предназначение и связь с опухолевой прогрессией позволит увеличить точность прогностических и диагностических процедур и предложить новые мишени для противоопухолевой терапии.

**Цель исследования:** изучить связь субпопуляций атипичных/гибридных опухолевых клеток с морфологической гетерогенностью и прогрессией рака молочной железы.

**Задачи исследования:**

1. Оценить популяционный состав атипичных/гибридных опухолевых клеток в первичной опухоли и крови больных раком молочной железы.
2. Дать морфологическую характеристику стромальному компоненту опухоли: оценить фиброз и гиалиноз, выраженность и характер воспалительной инфильтрации в ней в зависимости от проведённой НАХТ и наличия лимфогенных метастазов.
3. Оценить наличие признаков стволовости и эпителиально-мезенхимального перехода в популяции атипичных/гибридных опухолевых клеток в первичной опухоли и в крови больных РМЖ.
4. Установить связь популяционного состава атипичных/гибридных опухолевых клеток в первичной опухоли и наличие у них признаков

стволовости и эпителиально-мезенхимального перехода с аналогичными параметрами циркулирующих атипичных/гибридных опухолевых клеток у больных РМЖ.

5. Изучить генетические нарушения и экспрессионные особенности в популяциях циркулирующих атипичных/гибридных опухолевых клеток у больных РМЖ.

6. Изучить влияние неоадьювантной химиотерапии на субпопуляционный состав атипичных/гибридных опухолевых клеток у больных РМЖ.

7. Разработать математические модели связи наличия различных субпопуляций атипичных/гибридных клеток в первичной опухоли и крови с лимфогенным метастазированием, а также прогнозирования риска развития гематогенных метастазов РМЖ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Популяция ЦОК характеризуется выраженной гетерогенностью, включая типичные опухолевые клетки и клетки с атипичным/гибридным фенотипом, которые имеют разные сочетания признаков стволовости и ЭМП. Атипичные/гибридные ЦОК изучены очень мало и требуют установления их фенотипических и генотипических особенностей, включая признаки, ассоциированные с инвазивными и метастатическими свойствами, такие как стволовость и ЭМП.

Неоадьювантная химиотерапия способствует отбору резистентных клонов не только типичных ЦОК, но и атипичных/гибридных клеток с признаками стволовости. По данным литературы стволовые свойства могут обуславливать химиорезистентность и повышенный метастатический потенциал опухолевых клеток, которые могут участвовать в метастатическом каскаде при раке молочной железы.

Наиболее вероятным механизмом образования атипичных/гибридных клеток является гибридизация в первичной опухоли макрофагов и опухолевых клеток. Это подтверждается данными экспрессии генов эпителиальных маркеров (ЕpCAM и цитокератинов) и генов, кодирующих маркеры макрофагов (CD163, CD11b). Гибрид обладает способностью лейкоцитов к миграции по всему макроорганизму и сохраняет способность к бесконтрольному делению первичной опухолевой клетки.

В пользу высокого метастатического потенциала атипичных/гибридных клеток свидетельствует активность в них TOLL-подобных рецепторов. В данных клетках также активны NF-каппа В и MAPK сигнальные пути. Кроме того, в этих клетках снижена экспрессия гена PLCD1, являющегося опухолевым супрессором и ингибитором миграции и инвазии РМЖ.

Таким образом, наличие у атипичных/гибридных опухолевых клеток стволовых и ЭМП-признаков может обуславливать их химиорезистентность и высокий метастатический потенциал при раке молочной железы.