

Доклад к научно-квалификационной работе

Тема: «Роль галектина-1 в патогенезе EGF-опосредованной пролиферации опухолевых клеток при раке толстого кишечника»

Исследователь: Рейнгардт Глеб Вадимович

Научный руководитель: д-р мед. наук, доцент Колобовникова Юлия Владимировна

Специальность 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность темы исследования. Рак толстого кишечника (РТК) занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости [Siegel R.L. et al., 2023]. Для кишечных крипт важен баланс сигналов, поступающих от рецептора эпидермального фактора роста (EGF – epidermal growth factor) в ядро клетки посредством сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase). Точечные мутации генов *RAS* (*Retrovirus Associated DNA Sequences*) вызывают конститутивную активацию MAPK-зависимого пути, что способствует пролиферации и выживанию злокачественных клеток [Patelli G. et al., 2021]. Помимо мутации вторичных мессенджеров, причиной активации сигнального каскада может быть увеличение числа рецепторов к EGF (EGFR) на поверхности злокачественных клеток.

Галектины могут влиять на активацию ключевых сигнальных путей RAS/RAF/ERK/MEK, а также взаимодействовать непосредственно с самим EGFR, опосредуя инвазию и миграцию злокачественных клеток [Delacour D. et al., 2006; Ellina M.I. et al., 2014; Michael J.V. et al., 2016]. Учитывая множественные проканцерогенные эффекты галектина-1 при опухолях различных локализаций, можно предположить его возможное участие в реализации MAPK-сигнального пути. В литературе не представлены сведения о связи галектинов с наличием активирующих мутаций RAS-киназ при раке толстого кишечника, отсутствуют данные о влиянии галектина-1 на выраженность экспрессии EGFR в опухолевой ткани и концентрацию EGF в периферической крови у пациентов с колоректальным раком.

Цель исследования: установить роль галектина-1 в механизме EGF-опосредованной пролиферации опухолевых клеток у больных раком толстого кишечника с наличием/отсутствием мутаций в гене *KRAS*.

Задачи исследования:

1. Определить концентрацию EGF в плазме крови и экспрессию EGFR в опухолевой ткани у больных РТК в зависимости от плазменного уровня и опухолевой экспрессии галектина-1.
2. Выявить наличие активирующих мутаций в кодонах 12 и 13 гена *KRAS* у больных РТК с разным уровнем экспрессии галектина-1 в опухоли.

3. Проанализировать взаимосвязь галектина-1 (внутри опухоли и в крови) с плазменной концентрацией EGF и экспрессией в опухолевой ткани EGFR, и наличием мутаций в гене KRAS при РТК.

Научная новизна. Впервые при раке толстого кишечника изучено влияние галектина-1 на EGF-опосредованную пролиферацию опухолевых клеток толстого кишечника во взаимосвязи с наличием мутаций в гене *KRAS*. Установлено, что у больных раком толстого кишечника высокое содержание галектина-1 (внутри опухоли и в крови) сопряжено с гиперэкспрессией опухолевыми клетками рецептора к EGF. Продемонстрирована сопоставимая частота мутаций в кодонах 12 и 13 гена *KRAS* у больных раком толстого кишечника с высокой и низкой экспрессией галектина-1 в опухоли. При раке толстого кишечника показана взаимосвязь высокого содержания опухолевых галектин-1⁺-клеток и плазменной концентрации галектина-1 с гиперэкспрессией опухолевыми клетками EGFR, что указывает на вовлечение галектина-1 в механизмы EGF-опосредованной пролиферации злокачественно трансформированных клеток.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты расширяют современные представления о роли галектина-1 в механизмах пролиферации опухолевых клеток. Результаты исследования ключевых компонентов MAPK-сигнального пути (EGF, EGFR и KRAS) у больных раком толстого кишечника указывают на галектин-1 зависимую активацию пролиферативной активности опухолевых клеток, опосредованной EGF, при сопоставимой частоте встречаемости активирующих мутаций гена *KRAS*. Полученные новые данные о негативной роли галектина-1 в дисрегуляции EGF-зависимой пролиферативной активности опухолевых клеток толстого кишечника, проявляющейся увеличением экспрессии внутриопухолевого EGFR, позволяют рассматривать галектин-1 в качестве молекулярной мишени при лечении рака толстого кишечника.

Методология и методы исследования. Научно-исследовательская работа выполнена в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии кафедры патофизиологии и центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также патологоанатомическом отделении ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер».

Материалом исследования служили образцы тканей толстого кишечника, полученные при операционном вмешательстве, у больных раком и аденомами толстого кишечника, а также цельная периферическая кровь, полученная из локтевой вены у пациентов с раком толстого кишечника и здоровых доноров. Измерение концентрации галектина-1 и EGF в плазме крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оценку экспрессии галектина-1 и EGFR в опухолевой ткани проводили на парафиновых срезах методом

иммуногистохимии. Определение активирующих мутаций в гене *KRAS* производили с помощью полимеразной цепной реакции.

Положения, выносимые на защиту:

1. При раке толстого кишечника галектин-1, экспрессируемый в опухоли, модулирует EGF-опосредованную пролиферацию опухолевых клеток. Экспрессия галектина-1 в опухолевой ткани не связана с частотой мутаций в кодонах 12 и 13 гена *KRAS*.
2. Гиперэкспрессия внутриопухолевого галектина-1, ассоциированная с увеличением его плазменной концентрации, во взаимосвязи с повышением содержания опухолевых EGFR⁺-клеток у больных раком толстого кишечника обосновывает негативную роль галектина-1 в патогенезе злокачественных опухолей толстой кишки.

Заключение. У больных раком толстого кишечника повышение содержания галектина-1 (внутри опухоли и в крови) сопровождается увеличением экспрессии внутриопухолевого EGFR при сопоставимой частоте встречаемости активирующих мутаций гена *KRAS*. Повышение внутриопухолевой экспрессии галектина-1 при раке толстого кишечника может быть одним из патогенетических факторов EGF-опосредованной пролиферации опухолевых клеток толстого кишечника. Детальное изучение эффектов галектинов на компоненты MAPK-сигнального пути значимо ввиду актуальности поиска новых молекулярных мишеней в лечении рака толстого кишечника.

Выводы:

1. Повышение содержания опухолевых EGFR⁺-клеток у больных раком толстого кишечника коррелирует с гиперэкспрессией галектина-1 внутри опухоли и увеличением его концентрации в плазме крови.
2. Экспрессия галектина-1 на клетках опухоли не связана с мутациями в кодонах 12 и 13 онкогена *KRAS* злокачественно трансформированных клеток у пациентов с раком толстого кишечника.
3. Взаимосвязь высокой экспрессии галектина-1 и EGFR опухолевыми клетками свидетельствует об участии галектина-1 в реализации EGF-опосредованной пролиферации клеток новообразования при раке толстого кишечника вне зависимости от мутационного статуса гена *KRAS*.