

*М.В. Мнихович<sup>1</sup>, Т.В. Безуглова<sup>1</sup>, К.В. Буньков<sup>2</sup>, С.Н. Зорин<sup>3</sup>, А.В. Романов<sup>1</sup>,  
Е.С. Мишина<sup>4</sup>, К.Х. Скафи<sup>5</sup>*

## **Роль эпителиально-мезенхимального перехода в формировании метастатического потенциала злокачественной опухоли на примере рака молочной железы**

<sup>1</sup> ФГБНУ НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии»

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>5</sup> Медицинский центр Калалит, Иерусалим, Израиль

**В последние годы в онкологии отмечается значительный рост интереса к эпителиально-мезенхимальному переходу — процессу приобретения эпителиальными клетками свойств и признаков мезенхимальных клеток. В настоящее время получены убедительные доказательства того, что эпителиально-мезенхимальный переход играет важную роль в эмбриогенезе, при заживлении ран и формировании фиброза, а также он вовлечен в патогенез развития и прогрессирования злокачественных новообразований. В статье обсуждается роль эпителиально-мезенхимального перехода в метастазировании на примере рака молочной железы. Приведены современные данные о молекулярно-биологических механизмах эпителиально-мезенхимального перехода с обсуждением значимости важнейших индукторов и регуляторов этого процесса. Показана роль генетических факторов и опухолевого микроокружения в процессе эпителиально-мезенхимального перехода. Отдельно обсуждается проблема взаимосвязи эпителиально-мезенхимального перехода и формирования раковых стволовых клеток.**

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование, раковые стволовые клетки, трансформирующий ростовой фактор бета, E-кадгерин, опухолевая гетерогенность

### **Введение**

Понятие эпителиально-мезенхимального перехода, его роль в онкогенезе. Термином «эпителиально-мезенхимальный переход» (ЭМП) обозначается процесс функциональных и фенотипических изменений, сопровождающих приобретение эпителиальными клетками признаков и свойств мезенхимальных клеток, включая подвижность и способность к миграции. ЭМП является одним из фундаментальных биологи-

ческих механизмов, участвующих в эмбриональном развитии, созревании стволовых клеток, процессе заживления ран и регенерации [1–3]. Интенсивное изучение ЭМП, которое особенно активно осуществляется с конца XX века, позволило убедительно показать, что этот процесс играет важную роль не только в нормальных физиологических условиях, но и при развитии различных патологических состояний. При некоторых заболеваниях, сопровождающихся развитием фиброза, наблюдается ЭМП [4]. Особую роль ЭМП принимает в канцерогенезе и процессе метастазирования злокачественных опухолей [5–7]. Все это обуславливает значительный интерес к изучению ЭМП как в норме, так и при патологических состояниях для уточнения патогенетических механизмов развития различных заболеваний, разработки новых биомаркеров и методов терапии [8, 9].

При ЭМП происходит приобретение эпителиальными клетками целого ряда признаков мезенхимальных клеток, что отражается в изменениях, затрагивающих различные уровни клеточной организации [2]. При ЭМП наблюдаются многочисленные и до настоящего времени окончательно неизученные молекулярные изменения, включающие, в частности, перестройку цитоскелета и изменения экспрессии различных белков (транскрипционных факторов, матриксных металлопротеиназ, белков плотных контактов и других) [10]. При ЭМП наблюдается снижение экспрессии эпителиальных маркеров — E-кадгерина, окклюдина и цитокератина, а также приобретение клетками способности экспрессировать виментин, N-кадгерин и фибронектин [11]. Изменение экспрессии различных генов при ЭМП сопровождается сложной морфологической и функциональной перестройкой. Морфологические изменения включают нарушение связей клетки с базальной мембраной и соседними клетками, а также приобретение клетками вытянутой веретенообразной формы.

В контексте изучения роли ЭМП в канцерогенезе большое значение имеют функциональные изменения клеток, включающие способность отделяться от соседних клеток, повышенную инвазивность, формирование устойчивости к апоптозу и химиотерапии, а также приобретение признаков раковых стволовых клеток [1, 3, 7, 12]. Все это обуславливает большое значение ЭМП при канцерогенезе для опухолевой миграции и метастазирования.

Важно отметить, что ЭМП является транзитным процессом, что отражено в рекомендации использовать термин «транзикация (transiction)», принятой на первом заседании Международной Ассоциации по изучению ЭМП (The EMT International Association, TEMTIA) [13]. Описан обратный ЭМП процесс, названный мезенхимально-эпителиальным переходом (МЭП), который также может играть важную роль в канцерогенезе [14].

В настоящее время выделяют 3 типа ЭМП. 1-й тип ЭМП протекает во время эмбриогенеза в норме, в частности, на этапах гаструляции и миграции клеток нервного гребешка; он необходим для нормального формирования различных органов и тканей. В 1-м типе ЭМП вступают клетки первичного или вторичного эпителия зародыша с формированием мезенхимальных клеток. 2-й тип ЭМП наблюдается при заживлении и регенерации тканей, а также при развитии фиброза различных органов. Во 2-м типе ЭМП вступают зрелые эпителиальные клетки, а в его исходе образуются фибробласты и миофибробласты. Наконец, 3-й тип ЭМП наблюдается в процессе канцерогенеза при прогрессии эпителиальных опухолей различной локализации и сопровождается приобретением злокачественными клетками свойств раковых стволовых клеток и прометастатического потенциала. Важными отличительными особенностями 3-го типа ЭМП являются его неконтролируемость и агрессивность, что обусловлено его развитием на фоне генетической нестабильности, а также в условиях снижения экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста [1, 2, 13]. Необходимо отметить, что при канцерогенезе ЭМП не является механизмом злокачественной трансформации клеток, а скорее является следствием активации и/или супрессии различных генов вследствие озлокачествления клеток. Также разделяют частичный и полный ЭМП. Для частичного ЭМП характерны изменения профиля экспрессируемых маркеров, перестройка цитоскелета, однако при этом сохраняется связь клетки с соседними клетками. Не исключено, что частичный ЭМП играет роль в коллективной миграции опухолевых клеток [15].

Эпителиально-мезенхимальный переход и формирование метастатического потенциала при раке молочной железы. ЭМП считается одним из механизмов приобретения клетками прометастатического потенциала, что определяет важнейшую роль этого процесса для метастазирования злокачественных новообразований. Роль ЭМП при раке молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее хорошо изученных [16–18].

Важно отметить, что феномен ЭМП при РМЖ и опухолях другой локализации до настоящего времени изучен преимущественно в различных экспериментальных системах в условиях *in vitro* и *in vivo*, что существенно затрудняет уточнение роли ЭМП в метастазировании в клинических условиях. До настоящего времени отсутствуют специфичные молекулярные маркеры, которые могли бы позволить определить степень вовлечения эпителиальных клеток в ЭМП. При полном ЭМП клетки могут совершенно утрачивать экспрессию эпителиальных белков, что не позволяет отличить их от нормальных стромальных клеток [2, 16].

К настоящему времени для изучения роли феномена ЭМП в метастазировании и прогрессировании опухоли предложено несколько моделей РМЖ у трансгенных мышей. Преимуществом исследований РМЖ на модельных животных по сравнению с клеточными культурами является возможность воспроизведения стромальной среды с дифференцированным картированием стромальных и эпителиальных клеток [16]. В исследованиях на модельных животных, в частности показано, что опухоли, содержащие клетки с одновременной экспрессией эпителиальных и мезенхимальных маркеров, то есть обладающие признаками ЭМП, обладают более высоким метастатическим потенциалом [19].

Установлено несколько гистологических коррелятов, ассоциированных с ЭМП при РМЖ и подтверждающих роль этого процесса в метастазировании. В частности, показано, что увеличение экспрессии генов, участвующих в ЭМП, ассоциировано с низкой степенью дифференцировки клеток опухоли [20]. Увеличение экспрессии ассоциированных с ЭМП маркеров (виментин, АСТА2, N-кадгерин, кадгерин-11, SPARC, ламинин и фасцин) вместе с уменьшением экспрессии E-кадгерина характерно для базальноклеточного РМЖ, который характеризуется более частым развитием метастазов и более неблагоприятным прогнозом по сравнению с другими вариантами РМЖ [21]. Одним из основных признаков ЭМП является снижение экспрессии E-кадгерина — ключевого компонента межклеточных адгезионных контактов в эпителиальных тканях, который в течение длительного времени рассматривается в качестве супрессора опухоле-

вого роста [22]. При дольковом РМЖ утрата экспрессии E-кадгерина выявляется в 85% случаев [23]. Отмечена корреляция между снижением или угнетением экспрессии E-кадгерина и инвазивностью опухоли, формированием отдаленных метастазов и неблагоприятным прогнозом [24, 25]. Это служит дополнительным косвенным подтверждением роли ЭМП при РМЖ. Кроме того, необходимо отметить, что E-кадгерин обладает способностью ингибировать сигнальный путь эпидермального ростового фактора (EGFR — epidermal growth factor receptor) за счет его секвестрации на мембране совместно с опухолевым супрессором NF2/мерлином. При уменьшении экспрессии E-кадгерина наблюдается активация связанного с EGFR сигнального пути с последующей активацией сигнализации через пути, связанные с MAPK и Wnt, и инактивацией пути Hippo, что может сопровождаться увеличением клеточной пролиферации [26]. В исследовании, проведенном М.В. Мниховичем и соавт. (2017) показано, что снижение экспрессии E-кадгерина при РМЖ с наличием метастазов наблюдается в 75% случаев, в то время как без метастазов — в 30%. Кроме того, при развитии метастазов в 80% случаев выявлено увеличение цитоплазматической иммунореактивности и ядерная транслокация  $\beta$ -катенина [27].

Выделяют индукторы, регуляторы и эффекторы ЭМП. Среди индукторов ЭМП важнейшее значение имеют трансформирующий ростовой фактор бета (TGF $\beta$ ) и другие факторы роста (фактор роста гепатоцитов, фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, члены семейства эпителиального фактора роста и другие) [10]. При РМЖ показана также роль сигнальных путей, связанных с Notch1, Hedgehog и NF- $\kappa$ B [28]. Наиболее хорошо изучена роль TGF $\beta$  [29]. Этот ростовой фактор играет двойную роль в канцерогенезе. На ранних стадиях развития опухоли TGF $\beta$  имеет свойства супрессора за счет подавления роста опухоли и индукции апоптоза. Однако на более поздних стадиях TGF $\beta$  усиливает метастатический потенциал опухоли за счет индукции ЭМП [30]. Показано, что увеличение экспрессии TGF $\beta$  ассоциировано со снижением выживаемости пациентов со злокачественными опухолями различной локализации [31]. Действие TGF $\beta$  осуществляется через 2 варианта сигнальных путей. В случае SMAD-зависимого пути TGF $\beta$  связывается с I и II типом рецепторов серинтреонинкиназы, T $\beta$ RII фосфорилирует T $\beta$ RI с последующей активацией SMAD2 и SMAD3 посредством их фосфорилирования. Активированные SMAD2 и SMAD3 формируют комплекс с SMAD4 в цитоплазме клетки, который затем проникает в ядро и взаимодействует с рядом

транскрипционных факторов, что обеспечивает регуляцию транскрипции генов. Необходимо отметить, что увеличение экспрессии SMAD2 и SMAD3 на модели РМЖ ассоциировано с индукцией ЭМП. Другой путь связан с сигнальным путем PI3K/AKT/mTOR. Показано, что как SMAD-зависимый, так и независимый сигнальный пути регулируют транскрипцию TWIST, SNAIL и SLUG — важнейших регуляторов ЭМП [25, 29, 32]. Другим изученным индуктором ЭМП при РМЖ является NF- $\kappa$ B, регулирующий экспрессию большого количества генов, участвующих в регуляции пролиферации клеток, апоптоза и воспаления. Инактивация комплекса NF- $\kappa$ B/p65 при агрессивном РМЖ приводит к уменьшению экспрессии N-кадгерина, Slug, Sip1 и Twist1, а также увеличению экспрессии E-кадгерина [25, 33].

В индукции ЭМП 3 типа при РМЖ, кроме генетических факторов, большую роль играет микроокружение опухоли. Среди факторов микроокружения опухоли ведущее значение в индукции ЭМП имеют воспаление и гипоксия [25]. Провоспалительные цитокины увеличивают экспрессию ряда транскрипционных факторов, подавляющих эпителиальный фенотип и индуцирующих мезенхимальный фенотип. Другим важным фактором микроокружения опухоли является гипоксия, в условиях которой показано увеличение экспрессии N-кадгерина и снижение экспрессии E-кадгерина [34]. Показано, что при гипоксии наблюдается увеличение экспрессии транскрипционного фактора Snail, играющего ключевую роль в регуляции ЭМП [35]. Опухолевые клетки, подвергнутые гипоксии, характеризуются усилением способности к инвазии и миграции, а также снижением чувствительности к химиотерапии [25]. Подтверждением роли микроокружения опухоли является выявление более выраженных признаков ЭМП на периферии опухоли, а также развитием признаков ЭМП в области контакта с клетками окружающей ткани при экспериментальном введении различных клеточных линий ОМЖ [2, 36].

Показано, что регуляторами ЭМП являются многие транскрипционные факторы, например, SNAIL, ZEB1 и ZEB2 (zinc finger E-box-binding homeobox), SMAD, BMP, TWIST, FOXC1 (forkhead box protein 1), FOXC2, TCF3 (transcription factor 3), GSC (homeobox protein goosecoid) и другие [10, 16]. В частности, транскрипционные факторы SNAIL1, ZEB1 и ZEB2 могут непосредственно связываться с промотором гена E-кадгерина и подавлять его транскрипцию. В исследованиях, проведенных в условиях *in vitro* показано, что уменьшение экспрессии E-кадгерина может непосредственно инициировать ЭМП [11]. Транскрипционный фактор Snail

не экспрессируется в норме в эпителиальных клетках, при этом выявление его экспрессии в клетках опухоли является маркером плохой выживаемости пациентов [28]. Увеличение экспрессии ZEB1 при протоковом и лобулярном РМЖ приводит к дедифференцировке опухолевых клеток вследствие снижения экспрессии белков, определяющих клеточную полярность [37]. На модели РМЖ у нетрансгенных мышей показано, что экспрессия регулятора ЭМП, транскрипционного фактора TWIST, ассоциирована с приобретением метастатического фенотипа. Более того, установлено, что экспрессия этого транскрипционного фактора необходима для завершения метастатического каскада [38]. В ряде экспериментальных исследований показано, что депляция генов *Twist*, *Snail* и *Zeb* ингибирует образование метастазов [18, 39, 40]. В частности, депляция гена *Snail* на 95% уменьшает образование метастазов РМЖ в легкие [40]. Эти данные дополнительно подтверждают большое значение ЭМП и его регуляторов для метастазирования РМЖ.

Важнейшими регуляторами ЭМП и метастазирования являются микроРНК (miR) [10, 41, 42]. Выявлен высокий уровень экспрессии miR-10b в метастатических клетках РМЖ. В условиях *in vitro* miR-10b усиливает способность опухолевых клеток к инвазии и миграции. Кроме того, показано, что по клиническим данным экспрессия miR-10b коррелирует с прогрессированием РМЖ [43]. На связь молекул микроРНК с ЭМП указывают данные, полученные при изучении особенностей экспрессии miR-29a. Показано, что в мезенхимальной метастатической линии клеток РМЖ наблюдается более высокая экспрессия miR-29a по сравнению с эпителиальной клеточной линией. Увеличение экспрессии miR-29a ингибирует экспрессию тристетрапролина — регулятора формирования эпителиальной полярности и ассоциировано с ЭМП и метастазированием [44]. Эффекторы ЭМП обеспечивают такие функциональные изменения клеток как потеря межклеточных контактов, проникновение через межклеточный матрикс и базальную мембрану, подвижность и инвазивность, устойчивость к апоптозу и противоопухолевой терапии. Приобретение клетками подвижности и инвазивности при ЭМП связано, в частности, со снижением экспрессии E-кадгерина и нарушением его связи с бета-катенином и микрофиламентами, а также нарушением опосредованной интегринами связи между клетками и матриксом [1, 5]. Увеличение инвазивной способности клеток при ЭМП обусловлено сочетанием нескольких механизмов: увеличением количества виментинных микрофиламентов и облегчением формирования ламеллоподий и филаподий, а также увеличением

экспрессии ряда матриксных металлопротеиназ (ММП), прежде всего, ММП-2 и ММП-9. Необходимо отметить, что при РМЖ и новообразованиях некоторой другой локализации установлено, что ММП также могут выступать индукторами ЭМП. Другой «порочный круг» при ЭМП связан со способностью некоторых интегринов при взаимодействии с коллагеном I типа вызывать снижение экспрессии E-кадгерина с одновременным увеличением экспрессии N-кадгерина, что также индуцирует ЭМП [2, 5, 7].

В работах с определением клональной принадлежности различных клеток опухоли показано, что ЭМП может являться одним из источников клеток стромы опухоли. Это показано для инвазивной протоковой карциномы молочной железы, при которой выявлены одни и те же хромосомные реаранжировки в эпителиальных и стромальных клетках [45]. Неполный ЭМП может иметь значение в контексте особенностей метастазирования опухоли путем миграции группы клеток. В этом случае опухолевые клетки не полностью приобретают молекулярные и фенотипические свойства мезенхимальных клеток с сохранением экспрессии ряда молекул клеточной адгезии, в частности, E-кадгерина, что позволяет сохранять межклеточные контакты и обуславливает миграцию при метастазировании в виде кластера опухолевых клеток [14].

В нескольких работах показано, что при РМЖ признаки ЭМП могут выявляться в циркулирующих раковых клетках, выделенных из периферической крови [10, 46]. В исследовании, проведенном В. Aktas и соавт., показано, что экспрессия маркеров ЭМП (TWIST, AKT2 или PIK3CA) в циркулирующих стволовых клетках у пациентов с РМЖ отмечается в 62% случаев и их наличие ассоциировано с плохим ответом на противоопухолевую терапию [47].

В настоящее время одним из активно изучаемых вопросов является роль ЭМП в приобретении клетками фенотипа «стволовости» (stemness). Раковые стволовые клетки (РСК) рассматриваются как клетки, обладающие потенциалом для производства новых опухолевых клеток и обеспечивающие поддержание количества раковых клеток [6, 10, 18, 48]. РСК обладают рядом признаков, свойственных стволовым клеткам, включая способность к самоподдержанию и последующей дифференцировке. В культуре клеток РСК обладают способностью образовывать опухоли из очень небольшого числа клеток. Особое значение имеет устойчивость РСК ко многим режимам противоопухолевой терапии, что позволяет рассматривать сохранение их популяции в качестве важнейшей причины рецидивов опухоли [10, 18]. Считается, что приобретение клеткой фенотипа стволовости происходит

вследствие изменения экспрессии ряда генов, при этом РСК могут формироваться из любой опухолевой клетки. РСК при РМЖ обозначаются как клетки с фенотипом CD24(-/lo)CD44(+) [10]. Показано, что они чаще встречаются при базальноклеточном РМЖ, который чаще метастазирует [21]. Кроме того, высокая экспрессия маркера РСК CD44 выявлена в метастазах РМЖ в легкие [49]. РСК могут рассматриваться в качестве одной из важнейших причин внутриопухолевой гетерогенности — феномена, связанного с возможностью идентификации в опухоли клеток с различным генетическим и эпигенетическим профилем, а также различными соматическими мутациями [18].

ЭМП является одним из важнейших механизмов приобретения раковыми клетками свойств РСК [2, 10, 18, 48]. Это связано с большим сходством молекулярных механизмов, обеспечивающих ЭМП и приобретение опухолевыми клетками свойств стволовых клеток [18]. В частности, многие индукторы ЭМП, такие как транскрипционные факторы Twist и SNAI, а также микроРНК-200, также обладают способностью придавать опухолевым клеткам признаки стволовости [50]. При РМЖ выявлено, что приобретение клетками признаков РСК может запускаться TGFβ — мощнейшим индуктором ЭМП [51]. Кроме того, РСК часто могут иметь признаки ЭМП. Показано, что CD24 (-/lo) CD44 (+) раковые клетки, выделенные из РМЖ, обладают также повышенной экспрессией TWIST1, FOXC2, SNAI1, ZEB2, TWIST2, виментина и фибронектина по сравнению с клетками с фенотипом CD24(+)/CD44(-) [52]. Кроме того, клетки с фенотипом CD24(lo/-)CD44(+) при РМЖ часто выявляются в костном мозге вместе с клетками, экспрессирующими TWIST — регулятор ЭМП. TWIST-позитивные клетки сохраняются в костном мозге после проведения неoadьювантной химиотерапии, а их наличие в костном мозге является предиктором рецидива опухоли [53]. Показано, что резистентность к терапии стволовых клеток опухоли обусловлена как внутренними факторами (специфический профиль мутаций, высокий уровень экспрессии транспортера ABC и ALDH), так и влиянием микроокружения [18]. Интересно отметить, что Twist, один из ключевых активаторов ЭМП, способен связываться с промотором гена ABC и увеличивать экспрессию его белкового продукта [54]. Тесная связь образования РСК с ЭМП может объяснять выявленную связь ЭМП с резистентностью РМЖ к различным видам противоопухолевого лечения (включая химио- и гормонотерапию) и локальным рецидивированием опухоли [10, 18].

Большое значение для формирования и функционирования РСК имеют специфическое

микроокружение и стромальные клетки [55]. Стромальные клетки являются основным источником провоспалительных цитокинов, которые способствуют развитию опухоли и являются одним из основных индукторов ЭМП [56]. Установлено значение в индукции ЭМП и поддержании РСК активации хемокинов RANKL-RANK [57]. В создании дистанционной ниши для РСК показана роль тенастина С, активирующего сигнальные пути Wnt и Notch, которые способствуют выживанию опухолевых клеток и формированию микрометастазов [58].

### Заключение

ЭМП является одним из фундаментальных биологических процессов, который играет важную роль как в нормальных физиологических условиях, так и при развитии различных патологических состояний. Особое значение ЭМП имеет при канцерогенезе, что связано с его ролью в приобретении эпителиальными клетками подвижности и инвазивных свойств с последующей возможностью к метастазированию. К настоящему времени получены убедительные доказательства важной роли ЭМП при РМЖ. Наличие признаков ЭМП при РМЖ ассоциировано с развитием метастазов, резистентностью к проводимой противоопухолевой терапией и плохим прогнозом. Выявлены многочисленные индукторы и регуляторы ЭМП при РМЖ, установлена важная роль микроокружения опухоли (воспаление, гипоксия) в индукции ЭМП. Показано, что в регуляции ЭМП участвует большое количество сигнальных путей и транскрипционных факторов. ЭМП ассоциирован с формированием раковых стволовых клеток, которые являются важным источником гетерогенности опухоли, определяют агрессивность течения заболевания, устойчивость к терапии и неблагоприятный прогноз. Дальнейшее изучение ЭМП при РМЖ с уточнением молекулярно-биологических механизмов этого процесса может иметь большое значение для разработки новых биомаркеров и направленной терапии.

#### *Вклад авторов:*

Мнихович М.В. — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и утверждение ее окончательного варианта;

Безуглова Т.В. — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпре-

тация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне;

Буньков К.В. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне;

Зорин С.Н. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне;

Романов А.В. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне. Редактирование конечного варианта рукописи;

Мишина Е.С. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне;

Скафи К.Х. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор литературных данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

#### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке частных лиц: М.В. Мнихович, К.В. Буньков, Т.В. Безуглова, С.Н. Зорин, А.В. Романов, Е.С. Мишина, К.Х. Скафи.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // *Cell*. 2009;139:871–890. doi:10.1016/j.cell.2009.11.007
- Пучинская МВ. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и при патологии // *Архив патологии*. 2015;77(1):75–83. doi:10.17116/patol201577175 [Puchinskaya MV. E'pitelial'no-mezenximal'nyj perexod v norme i pri patologii // *Arkhiv patologii*. 2015;77(1):75–83 (In Russ.)]. doi:10.17116/patol201577175
- Chen T, You Y, Jiang H, Wang ZZ. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis // *J Cell Physiol*. 2017;232(12):3261–3272. doi:10.1002/jcp.25797
- Stone RC, Pastar I, Ojeh N et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis // *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):495–506. doi:10.1007/s00441-016-2464-0
- Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis // *Mol Oncol*. 2017;11(1):28–39. doi:10.1002/1878-0261.12017
- Liao TT, Yang MH. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: the connection between epithelial plasticity and stemness // *Mol Oncol*. 2017;11(7):792–804. doi:10.1002/1878-0261.12096
- Campbell K. Contribution of epithelial-mesenchymal transitions to organogenesis and cancer metastasis // *Curr Opin Cell Biol*. 2018;55:30–35. doi:10.1016/j.ceb.2018.06.008
- Bottoni P, Isgrò MA, Scatena R. The epithelial-mesenchymal transition in cancer: a potential critical topic for translational proteomic research // *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(1):115–33. doi:10.1586/14789450.2016.1112742
- Du B, Shim JS. Targeting Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) to Overcome Drug Resistance in Cancer // *Molecules*. 2016;21(7). doi:10.3390/molecules21070965
- Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial mesenchymal transition // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):178–96. doi:10.1038/nrm3758
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial mesenchymal transition // *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119(6):1420–1428.
- Thompson EW, Newgreen DF. Carcinoma invasion and metastasis: a role for epithelial-mesenchymal transition? // *Cancer Res*. 2005;65:5991–5.
- Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease // *J Cell Biol*. 2006;172(7):973–81.
- Sulaiman A, Yao ZM, Wang LS. Re-evaluating the role of epithelial-mesenchymal-transition in cancer progression // *J Biomed Res*. 2018;32(2):81–90. doi:10.7555/JBR.31.20160124
- Grigore AD, Jolly MK, Jia D et al. Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT // *J Clin Med*. 2016;5(5). doi:10.3390/jcm5050051
- Tomaskovic-Crook E, Thompson EW, Thiery JP. Epithelial to mesenchymal transition and breast cancer // *Breast Cancer Res*. 2009;11(6):213. doi:10.1186/bcr2416
- Huang J, Li H, Ren G. Epithelial-mesenchymal transition and drug resistance in breast cancer (Review) // *Int J Oncol*. 2015;47(3):840–8. doi:10.3892/ijo.2015.3084
- Hong D, Fritz AJ, Zaidi SK et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells contribute to breast cancer heterogeneity // *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9136–9144. doi:10.1002/jcp.26847
- Damonte P, Gregg JP, Borowsky AD et al. EMT tumorigenesis in the mouse mammary gland // *Lab Invest*. 2007;87:1218–1226. doi:10.1038/labinvest.3700683
- Teschendorff AE, Journee M, Absil PA et al. Elucidating the altered transcriptional programs in breast cancer using independent component analysis // *PLoS Comput Biol*. 2007;3:e161. doi:10.1371/journal.pcbi.0030161
- Sarrio D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype // *Cancer Res*. 2008;68:989–997. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2017
- Глушанкова НА, Житняк ИЮ, Айолло ДВ, Рубцова СН. Роль E-кадгерина в неопластической эволюции эпителиальных клеток // *Успехи молекулярной онкологии*. 2014;1:12–17 [Glushankova NA, Zhitnyak

- Yu, Ajollo DV, Rubczova SN. Rol' E-kadherina v neoplasticheskoj e'volucii e'pitelial'ny'x kletok // Uspekhi molekulyarnoy onkologii. 2014;1:12–17. (In Russ.).]
23. Cowin P, Rowlands TM, Hatsell SJ. Cadherins and catenins in breast cancer // *Curr Opin Cell Biol.* 2005;17(5):499–508.
  24. Berx G, Van Roy F. The E-cadherin/catenin complex: an important gatekeeper in breast cancer tumorigenesis and malignant progression // *Breast Cancer Res.* 2001;3(5):289–93.
  25. Tungsukruthai S, Petpiroon N, Chanvorachote P. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis and Potential Anti-metastatic Compounds // *Anticancer Res.* 2018;38(5):2607–2618.
  26. Саонов С.В., Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А. и др. Роль эпителиальных E- и R-кадгеринов, а также  $\beta$ - и p120- катенинов в функционировании молочной железы // *Вестник Уральской медицинской академической науки* 2015;55(4):67–70 [Sazonov SV, Zasadkevich YuM, Brilliant AA et al. Rol' e'pitelial'ny'x E- i R-kadgerinov, a takzhe  $\beta$ - i r120- kateninov v funkcionirovanii molochnoj zhelezy' // *Vestnik Ural'skoi medicinskoj akademicheskoi nauki* 2015;55(4):67–70 (In Russ.)].
  27. Мнихович М.В., Мидибер К.Ю., Галлямова А.Р. и др. Иммуногистохимическая оценка экспрессии кадгерин-катенинового комплекса при раке молочной железы // *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2017;6(1):63–68. doi:10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68 [Mnixovich MV, Midiber KYu, Gallyamova AR et al. Immunogistoximicheskaya ocenka e'kspressii kadherin-kateninovogo kompleksa pri rake molochnoj zhelezy' // *Zhurnal anatomii i gistopatologii.* 2017;6(1):63–68 (In Russ.)]. doi:10.18499/2225-7357-2017-6-1-63-68
  28. Yang L, Shang Z, Long S et al. Roles of genetic and micro-environmental factors in cancer epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic implication // *Exp Cell Res.* 2018;370(2):190–197. doi:10.1016/j.yexcr.2018.07.046
  29. Tsubakihara Y, Moustakas A. Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis under the Control of Transforming Growth Factor  $\beta$  // *Int J Mol Sci.* 2018;19(11). doi:10.3390/ijms19113672
  30. Heldin CH, Landstrom M, Moustakas A. Mechanism of TGF $\beta$  signaling to growth arrest, apoptosis and epithelial — mesenchymal transition // *Curr Opin Cell Biol.* 2009;21:166–176.
  31. Gold LI. The role for transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human cancer // *Crit Rev Oncol.* 1999;10(4):303–60.
  32. Papageorgis P. TGF $\beta$  Signaling in Tumor Initiation, Epithelial-to-Mesenchymal Transition, and Metastasis // *J Oncol.* 2015;2015:587193. doi:10.1155/2015/587193
  33. Pires BR, Mencialha AL, Ferreira GM et al. NF-kappaB Is Involved in the Regulation of EMT Genes in Breast Cancer Cells // *PLoS One.* 2017;12(1):e0169622. doi:10.1371/journal.pone.0169622
  34. Do NY, Shin HJ, Lee JE. Wheatgrass extract inhibits hypoxia-inducible factor-1-mediated epithelial-mesenchymal-transition in A549 cells // *Nutr Res Pract.* 2017;11(2):83–89. doi:10.4162/nrp.2017.11.2.83
  35. Yang SW, Zhang ZG, Hao YX et al. HIF-1 $\alpha$  induces the epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer stem cells through the Snail pathway // *Oncotarget.* 2017;8(6):9535–9545.
  36. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis // *Nat. Med.* 2013;19(11):1423–37.
  37. Aigner K, Dampier B, Descovich L et al. The transcription factor ZEB1 (deltaEF1) promotes tumour cell dedifferentiation by repressing master regulators of epithelial polarity // *Oncogene.* 2007;26:6979–6988. doi:10.1038/sj.onc.1210508
  38. Yang J, Mani SA, Donaher JL et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis // *Cell.* 2004;117:927–939. doi:10.1016/j.cell.2004.06.006
  39. Guo W, Keckesova Z, Donaher JL et al. Slug and Sox9 cooperatively determine the mammary stem cell state // *Cell.* 2012;148(5):1015–28. doi:10.1016/j.cell.2012.02.008
  40. Tran HD, Luitel K, Kim M et al. Transient SNAIL1 expression is necessary for metastatic competence in breast cancer // *Cancer Res.* 2014;74(21):6330–40. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0923
  41. Peng F, Xiong L, Tang H et al. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through microRNAs: clinical and biological significance of microRNAs in breast cancer // *Tumour Biol.* 2016;37(11):14463–14477.
  42. Zhao M, Ang L, Huang J, Wang J. MicroRNAs regulate the epithelial-mesenchymal transition and influence breast cancer invasion and metastasis // *Tumour Biol.* 2017;39(2). doi:10.1177/1010428317691682
  43. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer // *Nature.* 2007;449:682–688. doi:10.1038/nature06174
  44. Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetraprolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis // *EMBO Rep.* 2009;10:400–405. doi:10.1038/embor.2009.9
  45. Klymkowsky MW, Savagner P. Epithelial-mesenchymal transition. A cancer researcher's conceptual friend and foe // *Am. J. Pathol.* 2009;174 (5):1588–93.
  46. Markiewicz A, Żaczek AJ. The Landscape of Circulating Tumor Cell Research in the Context of Epithelial-Mesenchymal Transition // *Pathobiology.* 2017;84(5):264–283. doi:10.1159/000477812
  47. Aktas B, Tewes M, Fehm T et al. Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently over-expressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients // *Breast Cancer Res.* 2009;11:R46. doi:10.1186/bcr2333
  48. Werner S, Stenzl A, Pantel K, Todenhöfer T. Expression of Epithelial Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cell Markers in Circulating Tumor Cells // *Adv Exp Med Biol.* 2017;994:205–228. doi:10.1007/978-3-319-55947-6\_11
  49. Liu H, Patel MR, Prescher JA et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(42):18115–20. doi:10.1073/pnas.1006732107
  50. Kong D, Li Y, Wang Z, Sarkar F.H. Cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-phenotypic cells: are they cousins or twins? // *Cancers (Basel).* 2011;3:716–29.
  51. Morel AP, Lievre M, Thomas C et al. Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition // *PLoS ONE.* 2008;3:e2888. doi:10.1371/journal.pone.0002888
  52. Mani SA, Guo W, Liao MJ et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells // *Cell.* 2008;133:704–715. doi:10.1016/j.cell.2008.03.027

53. Watson MA, Ylagan LR, Trinkaus KM et al. Isolation and molecular profiling of bone marrow micrometastases identifies TWIST1 as a marker of early tumor relapse in breast cancer patients // Clin Cancer Res. 2007;13:5001–5009. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0024
54. Saxena M, Stephens MA, Pathak H, Rangarajan A. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters // Cell Death Dis. 2011;2:e179. doi:10.1038/cddis.2011.61
55. Иванов А.А., Попова О.П., Кузнецова А.В., Данилова Т.И. Стволовые опухолевые клетки при раке молочной железы // Архив патологии. 2015;5:64–67. doi:10.17116/patol201577564-67 [Ivanov AA, Popova OP, Kuznecova AV, Danilova TI. Stvolovy'e opuxolevy'e kletki pri rake molochnoj zhelezy' // Arkhiv patologii. 2015;5:64–67 (In Russ.)]. doi:10.17116/patol201577564-67
56. Ginestier C, Liu S, Diebel ME et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts // Journal of Clinical Investigation. 2010;120(2):485–497. doi:10.1172/JCI39397
57. Palafox M, Ferrer I, Pellegrini P et al. RANK induces epithelial-mesenchymal transition and stemness in human mammary epithelial cells and promotes tumorigenesis and metastasis // Cancer Research. 2012;72(11):2879–2888. doi:10.1158/0008-5472
58. Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH-F et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs // Nature Medicine. 2011;17(7):867–874. doi:10.1038/nm.237

Поступила в редакцию 28.02.2022 г.

*M.V. Mnikhovich<sup>1</sup>, T.V. Bezuglova<sup>1</sup>, K.V. Bunkov<sup>2</sup>, S.N. Zorin<sup>3</sup>, A.V. Romanov<sup>1</sup>, E.S. Mishina<sup>4</sup>, K.H. Skaf<sup>5</sup>*

### **Role epithelial — mesenchymal transition in formation of metastatic potential of a malignant tumor on the example of a breast cancer**

<sup>1</sup> FGBN of scientific research institute of morphology of the person

<sup>2</sup> «Smolensk regional institute of pathology»

<sup>3</sup> «Smolensk state medical university»

<sup>4</sup> «Kursk State Medical University» of the Ministry of Health of Russia

<sup>5</sup> Clalit Medical Center, Jerusalem, Israel

In recent years in oncology epithelial cells of properties and signs of mesenchymal cells note significant growth in interest in the epithelial — mesenchymally transition (EMT) — to acquisition process.

Now the convincing evidence that EMP plays an important role in an embryogenesis, when healing wounds and forming fibrosis is obtained and it is involved in a pathogeny of development and progressing of malignant new growths. In article EMP role in innidiation on the example of a breast cancer is discussed. Modern data on the EMP molecular and biological mechanisms with discussion of the importance of the major inductors and regulators of this process are provided. The role of genetic factors and a tumoral microenvironment in the course of EMP is shown. The problem of interrelation of EMP and forming of cancer stem cells is separately discussed.

Key words: a breast cancer, the epithelial and mesenchymal transition, initiation, cancer stem cells, transforming growth factor beta, E-kadherin, tumoral heterogeneity

### **Сведения об авторах**

*Мнихович Максим Валерьевич*, канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центральной патологоанатомической лаборатории ФГБНУ НИИ морфологии человека, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3, [mnichmaxim@yandex.ru](mailto:mnichmaxim@yandex.ru)

*Безуглова Татьяна Васильевна*, канд. биол. наук, старший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека, заместитель директора по научной работе ФГБНУ НИИ морфологии человека, Российская Федерация, Москва, 117418, ул. Цюрупы, 3, [bezuglovat@mail.ru](mailto:bezuglovat@mail.ru)

*Буньков Кирилл Вадимович*, канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий организационно-консультативным отделением им. проф. Д.П. Свистелина, врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». г. Смоленск, [grei.dorian2015@yandex.ru](mailto:grei.dorian2015@yandex.ru)

*Зорин Станислав Николаевич*, ординатор лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск. [patanzorin@gmail.com](mailto:patanzorin@gmail.com)

*Романов Александр Вячеславович*, младший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3, [dr.altruisstt@gmail.com](mailto:dr.altruisstt@gmail.com)

*Мишина Екатерина Сергеевна*, канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, онкоморфолог патологоанатомического отделения, ОБУЗ Курский онкологический клинический диспансер, [katusha100390@list.ru](mailto:katusha100390@list.ru)

*Камаль Халави Скафи*, специалист Медицинского центра Калит, Иерусалим, Израиль, Шаарей Тора, 20, Иерусалим, Израиль.

*Mnikhovich Maxim Valerievich*, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Central Pathological Anatomical Laboratory of the Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupa St., Moscow, 117418, mnichmaxim@yandex.ru

*Bezuglova Tatyana Vasilievna*, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Central Pathological Anatomical Laboratory of the Research Institute of Human Morphology, Deputy Director for Research of the Research Institute of Human Morphology, Russian Federation, 3 Tsyurupa St., Moscow, 117418, bezuglovat@mail.ru

*Bunkov Kirill Vadimovich*, Candidate of Medical Sciences, Head of the organizational and advisory department. prof. D.P. Svistelina, pathologist, Smolensk Regional Institute of Pathology. Smolensk, grei.dorian2015@yandex.ru

*Zorin Stanislav Nikolaevich*, resident of the medical faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Smolensk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, patanzorin@gmail.com

*Romanov Alexander Vyacheslavovich*, junior researcher of the central pathoanatomical laboratory of the Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupa St., Moscow, 117418, dr.altruisstt@gmail.com

*Mishina Ekaterina Sergeevna*, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Histology, Embryology, Cytology, FSBEI HE KSMU of the Ministry of Health of Russia, Oncomorphologist of the Pathological Anatomical Department of the Regional Public Health Center Kursk Oncological Clinical Dispensary, katusha100390@list.ru

*Kamal Halavi Skafi*, specialist at the Clalit Medical Center, Jerusalem, Israel, 20 Shaare Torah Str., Jerusalem, Israel