

შ. კეპულაძე; ი. კოხრეიძე; გ. ბურკაძე

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში (კრიტიკული მიმოხილვა)
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; საქართველო

SH.KEPULADZE; I. KOKHREIDZE; G.BURKADZE

THE CHARACTERISTICS OF EPITHELIAL MESENCHYMAL TRANSITION IN DIFFERENT MOLECULAR SUBTYPES OF PRIMARY AND METASTATIC INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST (CRITICAL REVIEW)

Tbilisi State Medical University, Georgia

SUMMARY

Breast cancer represents the most frequently registered cancer type in females in Georgia. The mortality from breast cancer (90%) is frequently caused by invasion and the development of distant metastasis. It is suggested that, both processes are caused by epithelial mesenchymal transition (EMT), which represents the complex process of result of the loss of cell polarity, loss of cell-cell adhesion, invasion and metastasis. In addition, it is suggested that tumor budding and tumor infiltrating lymphocytes (TILs) play an important role in the progression of breast cancer. In presented critical review, we discuss the characteristics of epithelial-mesenchymal transition in different molecular subtypes of primary and metastatic invasive ductal carcinoma.

ძუძუს კიბო წარმოადგენს, ქალთა პოპულაციაში, ყველაზე მეტად გავრცელებულ ავთვისებიან სიმსივნეს და ამავდროულად სიმსივნით გამოწვეული სიკვდილიანობის რიგით მეხუთე მიზეზს, მსოფლიოს მასშტაბით. საქართველოში, NCDC-ის მონაცემების მიხედვით, ძუძუს კიბო ქალებში რეგისტრირებული კიბოს შემთხვევებს შორის ყველაზე ხშირი სიმსივნეა (29.3% - 1603 შემთხვევა/2018 წელი) [1].

ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომების მოლეკულური კლასიფიკაციის თანახმად, ძუძუს ავთვისებიანი სიმსივნე იყოფა ოთხ ძირითად ქვეტიპად [2]. ეს ქვეტიპები მოიცავს: **ლუმინალურ A** ქვეტიპის ძუძუს კიბოს, რომელიც არის ჰორმონულ - რეცეპტორ პოზიტიური (ესტროგენის-რეცეპტორი და/ან პროგესტერონ - რეცეპტორი), HER2 ნეგატიური და ხასიათდება პროლიფერაციული მარკერის Ki-67-ის დაბალი ექსპრესიით; **ლუმინალურ B** ქვეტიპს, რომელიც არის ჰორმონულ - რეცეპტორ პოზიტიური (ესტროგენის-რეცეპტორი და/ან პროგესტერონ - რეცეპტორი), HER2 პოზიტიური ან ნეგატიური, Ki67-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესიით. ხასიათდება **ლუმინალურ A** ქვეტიპთან შედარებით უფრო ცუდი პროგნოზით; **HER2 პოზიტიური** (ErbB2-ის ამფლიფიკაცია) ძუძუს კიბოს შემთხვევაში ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესია არ ვლინდება. ამ ჯგუფის სიმსივნეები, ლუმინალური ტიპის სიმსივნეებთან შედარებით ხასიათდებიან მეტად სწრაფი ზრდითა და დამიზნებითი (თარგეტული) თერაპიისადმი მაღალი მგრძობელობით [3]; **ტრიპლ-ნეგატიური** ძუძუს კიბო (Triple Negative Breast Cancer) ხასიათდება პროგესტერონის, ესტროგენის რეცეპტორისა და HER2-ის ექსპრესიის დაკარგვით და გამოირჩევა შორეული, ვისცერული მეტასტაზირების მაღალი უნარით [4].

ტრიპლ-ნეგატიური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა ჯგუფების მეტა ანალიზის შედეგად შესაძლებელი გახდა ძუძუს კიბოს ამ ქვეტიპის ქვეკლასიფიცირება სულ მცირე ოთხ ქვეჯგუფად: ლუმინალური ანდროგენ რეცეპტორული (**Luminal Androgen**

Receptor), მეზენქიმური (**Mesenchymal**), ბაზალურის-მსგავსი იმუნო-სუპრესირებული (**Basal-Like Imuno Suppressed**) და ბაზალურის-მსგავსი იმუნოაქტივირებული (**Basal-Like Imuno Activated**) [5]. აღნიშნული კლასიფიკაცია ასევე დასტურდება სიმსივნის გენომის ატლასის (TCGA) მიერ დამატებითი mRNA, miRNA, DNA და ეპიგენეტიკური ანალიზის შედეგების მიხედვით [6].

ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა სიკვდილობა ხშირ შემთხვევაში (90%) გამოწვეულია აღნიშნული სიმსივნის ინვაზიისა და დისტანციური მეტასტაზების განვითარების უნარით. არსებობს მოსაზრება, რომ ორივე პროცესს საფუძვლად უდევს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის (Epithelial-Mesenchymal Transformation - EMT) პროცესი, რომელიც წარმოადგენს ეპითელური უჯრედების მიერ უჯრედული პოლარობის, უჯრედულ-უჯრედული ადჰეზიურობის დაკარგვისა და ამავდროულად მიგრაციის, ინვაზიურობისა და მეზენქიმური მახასიათებლების შექმნის კომპლექსურ მრავალსაფეხუროვან პროცესს [6]. თუმცა, ეს მოსაზრება ბოლომდე დადასტურებული არაა და საჭიროებს დამატებითი კვლევების ჩატარებას.

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის საშუალებით ეპითელური უჯრედები, იძენენ როგორც მეზენქიმურ ფენოტიპურ მახასიათებლებს, ასევე გარკვეულწილად მოძრაობის უნარს. განარჩევენ სამი სახის EMT პროცესს: ტიპი 1 დაკავშირებულია ემბრიოგენეზის, გასტრულაციისა და ნერვული ღეროს ფორმირების პროცესებთან; ტიპი 2 აღნიშნება ქსოვილთა რეგენერაციისა და ჭრილობის შეხორცების პროცესში; ხოლო ტიპი 3 ასოცირებულია ავთვისებიან პროცესებთან, მათ ინვაზირებასთან და მეტასტაზირებასთან [7].

კანცეროგენეზის პროცესში EMT-ის მარეგულირებელ გზებში მომხდარი ცვლილებები განაპირობებს უჯრედული ადჰეზიის უნარის დაკარგვას, ცვლილებებს უჯრედის ციტოჩონჩხის არქიტექტურაში, უჯრედების ერთმანეთისაგან დაშორებას, მიგრაციას, სისხლმილთა სანათურში მოხვედრისა და სისხლმილთა სანათურში მათ შემდგომ გადარჩენადობას; ექსტრავაზაციას და საბოლოოდ მეტასტაზირებას [8]. კლასიკური EMT ხასიათდება ეპითელური ქსოვილის დედიფერენცირებით, რაც გამოიხატება E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირებითა და N-კადჰერინის ექსპრესიის გაზრდით, ისევე როგორც ვიმენტინისა და სხვადასხვა უჯრედული პროტეაზების ექსპრესიით. EMT წარმოადგენს გარდამავალ მდგომარეობას, რასაც მოსდევს შექცევადი პროცესი, კერძოდ მეზენქიმურიდან კვლავ ეპითელური ტრანსფორმაცია (MET). EMT მოიცავს ბევრ სასიგნალო გზას, თუმცა უმნიშვნელოვანესს წარმოადგენს TGF- β , Notch და Wnt სასიგნალო გზები, რომელზედაც თავის მხრივ გავლენას ახდენს სიმსივნის მიკროგარემოს თავისებურებები, ჰიპოქსია და ასევე სხვადასხვა მიკრო-რნმ-ების (miRNAs) ექსპრესია [6,7].

სამმაგად ნეტატიური, ბაზალურის-მსგავსი, ძუძუს კიბოს კლინიკურ-ჰისტოლოგიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ეს არის ყველაზე აგრესიული და ლეტალური ძუძუს კიბოს ქვეტიპი. იგი ხასიათდება მაღალი მეტასტაზური უნარით. რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ძუძუს კიბოს აღნიშნულ ქვეტიპში აღნიშნება ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის მაჩვენებლები [5,6,7]. მოლეკულური მექანიზმები, თუ რა უდევს საფუძვლად მეზენქიმური მახასიათებლების გამოვლენას ბაზალურის მსგავს ძუძუს კიბოს შემთხვევებში, ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩება.

ბოლო წლებში აქტიურად განიხილება ჰიპოთეზა ესტოგენის რეცეპტორის ფუნქციის დაკარგვის შესახებ, რომელიც განაპირობებს ეპითელური უჯრედების მეზენქიმურ ფენოტიპად ტრანს-დიფერენციაციას და ამგვარად აგრესიულობისა და მეტასტაზირების პოტენციალის გაზრდას [9]. მაგალითად, ER α knockdown model of MCF-7, რომელიც მოწოდებული იყო Bouris et al-ის მიერ, გამოავლინა, რომ ესტოგენის

ექსპრესის დაკარგვა ასოცირებული იყო EMT ფენოტიპთან მათ შორის გაზრდილ პროლიფერაციულ აქტივობასა და მიგრაციასთან და უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებისა და მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების ცვლილებებთან [10].

არსებობს კვლევები, რომლებიც ეწინააღმდეგება EMT-ის როლს ძუძუს კიბოს ინვაზიისა და მეტასტაზირების პროცესში. მაგალითად Fischer et al. თავიანთ კვლევაში აჩვენა, რომ ძუძუს კიბოს პროგრესია საკვლევ თაგვებში განხორციელდა EMT-ის არარსებობის პირობებში [11].

E-კადჰერინი წარმოადგენს უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულას, რომელიც **CDH1 გენიდან** სინთეზირდება. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ EMT-ის დროს აღნიშნება CDH1 გენის ექსპრესიის და შესაბამისად აღნიშნული გენის პროდუქტის, E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება. CDH1-ის ექსპრესიის დათრგუნვა შესაძლოა მოხდეს სხვადასხვა სომატური მუტაციით, ქრომოსომული დელეციითა და CDH1-ის პრომოტორის ეპიგენეტიკური მოდიფიკაციით, რაც განაპირობებს დესმოსომებში არსებული მყარი კავშირების დარღვევას [12]. სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ გაზრდილი მიგრაციული პოტენციალის გარდა, E-კადჰერინის ექსპრესიის შემცირება ასევე ზრდის აპოპტოზის მიმართ რეზისტენტობას [12], თუმცა ეს საკითხი საჭიროებს დამატებით შესწავლას. E-კადჰერინის ინაქტივაციის ძირითადი მექანიზმია, CDH1 გენის მუტაცია ან მისი პრომოტორის ჰიპერმეთილაცია. Lombartae et al. კვლევის თანახმად, CDH1 პრომოტორის ჰიპერმეთილაცია და არა CDH1 მუტაციური ინაქტივაცია EMT-კონტექსტში ასოცირებული იყო სიმსივნური უჯრედების უფრო მეტ აგრესიულ ფენოტიპთან და გაზრდილ ინვაზიურობასთან [12]. თუმცა, კვლევის შეზღუდულობა იმაში მდგომარეობდა, რომ გამოსაკვლევად გამოყენებული იყო უჯრედული ხაზები და არა ქსოვილოვანი ნიმუშები. საკამათოა ის საკითხი, თუ რამდენად ყველაზე ხშირი მექანიზმია ჰიპერმეთილაცია და რამდენად განაპირობებს ის აგრესიულ ქცევას.

N-კადჰერინის ექსპრესიის მომატება, თანმდევია E-კადჰერინის სინთეზის შემცირებისა, რაც საბოლოოდ გამოვლინდება სიმსივნურ უჯრედებს შორის ადჰეზიური კავშირების დაკარგვით; აღნიშნული კარგად ჩანს ბაზალურის-მსგავსი ძუძუს კიბოსა და ასევე HER2+ პოზიტიურ კიბოებში. კლინიკურად აგრესიული ბაზალურის-მსგავსი ძუძუს კიბო ავლენს ყველაზე მაღალი ინტენსივობით N-კადჰერინის ექსპრესიას, განსაკუთრებით კი სისხლმილებით მდიდარ არეებში. E-კადჰერინის ნაცვლად N-კადჰერინის ექსპრესია ასოცირებულია გაზრდილ სიკვდილობასა და ცუდ კლინიკურ გამოსავალთან [13,14].

EMT-ის სხვადასხვა ეტაპზე, ეპითელიუმის პლასტიურობის შენარჩუნებაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს WNT/ β -კატენინის სასიგნალო გზის აქტივაცია. WNT/ β -კატენინის აქტივაცია იწვევს E-კადჰერინის სინთეზის შემცირებასა და ვიმენტინის სინთეზის გაძლიერებას [15]. β -კატენინის ექსპრესიის შეცვლა, წარმოადგენს WNT სასიგნალო გზის აქტივაციის მანიშნებელს და იგი გამოვლენილია ძუძუს სიმსივნეების სხვადასხვა ტიპებში. თუმცა, β -კატენინი/WNT სასიგნალო გზის აქტივაცია და მისი კავშირი კლინიკურ გამოსავალთან, ასევე ის მექანიზმები, თუ რა განაპირობებს მის აქტივაციას ძუძუს კიბოს შემთხვევებში, კვლავ რჩება განხილვის საგანი.

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების როლი ძუძუს კიბოს ინვაზიის, მიგრაციის და მეტასტაზირების პროცესში. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედებად განიხილება სიმსივნის შემადგენლობაში მყოფი უჯრედები, რომელთაც აქვთ თვითგანახლებისა და კანცეროგენეზის წარმართვის უნარი. ისინი ძირითადად წარმოადგენენ CD44⁺/CD24⁻ უჯრედებს. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების კონცეფცია ძალზე მნიშვნელოვანია სიმსივნის ახალი თერაპიული საშუალებების შექმნისათვის.

ძუძუს სიმსივნეებში განიხილება „სიმსივნის ღეროვანობის“ რაოდენობრივი ცნება, რომელიც იზომება საკვლევ თაგვებში სიმსივნური უჯრედების შეყვანის შემდგომ, მათ მიერ მამოსფეროების ფორმირებისა და მეტასტაზირების უნარების გამოვლენით [16]. სიმსივნის ღეროვანი უჯრედების შესაძლებლობები ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევებში ავლენს განსაკუთრებულ ფენოტიპურ პლასტიურობას EMT ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის ხარჯზე [17].

CD44⁺/CD24⁻ უჯრედულ ხაზებში EMT-ასოცირებული გენების ექსპრესიამ აჩვენა, რომ EMT ტრანსფორმაციასთან ასოცირებული ფაქტორები უფრო მეტად ექსპრესირებულია მაშინ, როცა სიმსივნეს აქვს ღეროვან-უჯრედული მახასიათებლები [17].

სიმსივნის პროგრესიისა და მეტასტაზირების გარდა EMT ასევე ასოცირებულია სიმსივნის თერაპიულ რეზისტენტობის ჩამოყალიბებასთან, თუმცა ეს პროცესები კარგად ცნობილი არ არის. სიმსივნის უფრო მეტი ღეროვან უჯრედულობა ხასიათდება აპოპტოზის მიმართ მათი მეტი რეზისტენტულობით [16].

ძუძუს კიბოს მეტასტაზირების პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსივნის გავრცელების „ბადინგის - დაკვირტვის“ (Tumor Budding) სისტემა, რომელიც წარმოადგენს სიმსივნის მთავარი კერიდან განცალკევებით არსებული მცირე რაოდენობის სიმსივნური უჯრედების ჯგუფს. სიმსივნის ბადინგის არსებობა მიუთითებს დისტანციური მეტასტაზირების გაზრდილ რისკზე [18]. მოლეკულურმა კვლევებმა გამოავლინა, რომ სიმსივნის ბადინგის „შვილეული“ უჯრედები სწორედ ეპითელურ-მეზენქიმური პროცესის ნაწილობრივი გამოვლინებაა, რადგან მათ ვიმენტინის ექსპრესიის უნარის მიუხედავად, შესაძლოა ჯერ კიდევ ჰქონდეთ შენარჩუნებული ეპითელური მახასიათებლები და კვლავ აექსპრესირებდნენ ეპითელურ მარკერებს [18,19].

კვლევების სიმწირის გამო, დღესდღეობით არ არსებობს შეთანხმებული რეკომენდაცია ბადინგის როლისა და მნიშვნელობის შესახებ ძუძუს ინვაზიურ კარცინომებში, რაც საჭიროებს ამ კუთხით დამატებით კვლევებს. რასაც ვერ ვიტყვით კოლორექტული კარცინომების შესახებ. ამ უკანასკნელში კვლევათა სიუხვემ გამოავლინა, მეტად დახვეწილი და სტანდარტიზირებული გახადა რუტინული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევისას, როგორც მისი შეფასების კრიტერიუმები, ასევე შედეგების მიხედვით მოსალოდნელი პრედიქტული ფაქტორები.

სიმსივნის ბადინგის სისტემის დახვეწა და სტანდარტიზება უმნიშვნელოვანესია ასევე მისი, როგორც ციფრული პათოლოგიის ნაწილად ქცევისათვის. ამ მიმართულებით კვლევები ძალიან მწირია. საჭიროა კლინიკური პათოლოგიებისა და ბიონფორმატიკოსების კოლაბორაცია, რაც ციფრულად მათი აღმოჩენისა და შეფასების ავტომატიზების საშუალებას მოგვცემს და ეს თავის მხრივ სამომავლოდ დაზოგავს დიდი რაოდენით დროს. თავიდან ავირიდებთ ასევე დიაგნოსტიკის დროს არსებულ სუბიექტურობას და მეტად ზუსტს გავხდით დიაგნოსტიკას.

სიმსივნის-მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები (TILs) წარმოადგენს სიმსივნესა და მის მიმდებარე სტრომაში არსებულ მონონუკლეურ იმუნურ უჯრედებს სიმსივნის იმუნოგენურობის განსაზღვრისათვის (Tumour immunogenicity).

TILs შესაძლოა კლასიფიცირდეს, მისი ლოკაციიდან გამომდინარე, როგორც ინტრა-ეპითელური და სტრომული. ინტრა-ეპითელური (iTILs) ლიმფოციტები, მათი სიმსივნურ უჯრედებთან პირდაპირი კავშირის გამო, იქცევენ მეტ ყურადღებას, თუმცა, როგორც კვლევების უმრავლესობამ აჩვენა ჰემატოქსილინითა და ეოზინით შეღებილ ანათლებზე (H&E) სტრომული sTIL-ის ხარისხობრივი ანალიზი ასევე ინფორმატიულია [20].

ზოგიერთი კვლევის თანახმად, sTILs კონცენტრაცია პოზიტიური პროგნოზური მარკერია თერაპიაზე სრული პასუხისა, სამმაგად-ნეგატიური ძუძუს სიმსივნეების (TNBC) შემთხვევაში და ასევე HER2-პოზიტიური (ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორ 2) ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევაში.

ინტრასიმსივნური (iTILs) ჩვეულებრივ რაოდენობრივად დაბალია და მეტად ჰეტეროგენური სხვადასხვა ნიმუშებში და ასევე ნაკლებად ხილული H&E ტექნოლოგიით შეღებილ ანათლებში. აქედან გამომდინარე, საერთაშორისო იმუნო-ონკოლოგიური მიომარკერების სამუშაო ჯგუფის რეკომენდაციის მიხედვით, sTIL კონცენტრაცია (სტრომული ლიმფოციტები) წარმოადგენს რეკომენდებულ პარამეტრს მასპინძლის ორგანიზმის იმუნური პასუხის შეფასებისათვის [21].

მასპინძლის იმუნური, ანტი-სიმსივნური, პასუხის დომინანტ მექანიზმად განისაზღვრება ადაპტაციული ციტოტოქსიური T-უჯრედებით გაშუალებული პასუხი.

T უჯრედული პასუხი ეფექტორულ უჯრედებზე მთავარ ჰისტოშეთავსების ცილების კომპლექსთან (MHC) ასოციაციაში არსებული სიმსივნის-სპეციფიური ანტიგენების ამოცნობის შედეგია.

CD103 (aEh7 ინტეგრინი) ექსპრესირებულია CD8+ T უჯრედების ქვეტიპზე, და მისი ექსპრესია იმატებს უჯრედულ მიკროგარემოში ანტიგენის ამოცნობისას ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი B (TGF-B) სიჭარბის შემთხვევაში.

CD103 უკავშირდება მის ლიგანდს, E-კადჰერინს, ეპითელურ სიმსივნურ უჯრედებზე, რაც ხელს უწყობს ანტიგენ-სპეციფიური ლიმფოციტების მიმაგრებას ეპითელურ სიმსივნეებში. CD103 უმნიშვნელოვანესია ანტისიმსივნური ციტოტოქსიური T უჯრედულ აქტივობაში, რადგან ის საკონტაქო არეებში ლიტკური გრანულების პოლარიზაციის (Lytic granule polarisation) ინიციაციას ახდენს. აქედან გამომდინარე, CD103 განისაზღვრება, როგორც მარკერი ანტიგენ-გააქტიურებული ეფექტორული T უჯრედებისა, რომლებიც შემდგომ ყალიბდებიან ქსოვილის-რეზიდენტი მეხსიერების T უჯრედებად (T_{rm}). ამის გათვალისწინებით, CD103 არის უფრო ხშირად ექსპრესირებული ინტრასიმსივნურ iTILs-ში, სტრომულ sTIL-თან შედარებით [21].

აღსანიშნავია ის, რომ CD103+ iTILs რაოდენობა ასოცირებულია უკეთეს გადარჩენადობასთან სხვადასხვა სოლიდური სიმსივნეების მქონე პაციენტების შემთხვევაში და ასევე მას უფრო მაღალი პროგნოზული ღირებულება აქვს საერთო CD8+ TILs-ის მაჩვენებელთან შედარებით [21].

თუმცა, კვლევები ძალიან მწირია და მეტ დაზუსტებას საჭიროებს, თუ რა პროგნოზული ღირებულების შესაძლოა იყოს CD103+ TILs ძუძუს სიმსივნეების შემთხვევაში.

საჭიროა განისაზღვროს CD103+ T ლიმფოციტების პროგნოზული ღირებულება სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე ძუძუს სიმსივნეებში და შედარდეს მისი მაჩვენებელი CD8+ ინტრასიმსივნური iTILs-ის მაჩვენებელთან, ასევე საჭიროა შესწავლილ იქნას TGF-B იზოფორმების ექსპრესია სიმსივნურ უჯრედებზე, რათა განისაზღვროს CD103+ ინტრასიმსივნური ლიმფოციტების ჯგუფებზე მისი ეფექტი.

ბოლო რამდენიმე წლის მანძილზე EMT-ის როლი ძუძუს კიბოს შემთხვევებში უფრო და უფრო მეტ ინტერესს იწვევს. ჯერ კიდევ ბევრი დეტალი რჩება გაურკვეველი, არა მარტო E-კადჰერინის როლის შესახებ, არამედ საკუთრივ EMT-ის კომპლექსური მრავალსაფეხუროვანი პროცესების დეტალების და ამ პროცესში მიკროგარემოში არსებული სხვადასხვა ელემენტების გავლენის, თუ მათი პროგნოზური ღირებულების შესახებ. EMT-გენური მახასიათებლები და ბიომარკერები შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც პროგნოზული (რეზიდუული რისკი) და ასევე პრედიქტული

საშუალებები. ძუძუს ინვაზიური კარცინომიდან მეტასტაზირებულ სიმსივნემდე პროგრესიის პოტენციური შესაძლოა უკეთ იქნას გაგებული EMT ტრანსფორმაციის მექანიზმების უფრო დეტალური შესწავლით, რაც ასევე საშუალებას მოგვცემს ახალი თერაპიული გადაწყვეტილებების მიღებაში. დღესდღეობით არის სხვადასხვა სამკურნალო საშუალება, რომელიც ტესტირებას გადის სხვადასხვა ტიპის სიმსივნეებში და მოიხსენიება როგორც ანტი-EMT საშუალებები.

ამგვარად იმის შესწავლა, თუ რა მექანიზმით მიმდინარეობს ეპითელიური უჯრედების ფენოტიპური და ქცევითი მახასიათებლების ცვლილებები და რა როლი აქვს ამ პროცესში სიმსივნის Tumor budding-ის სისტემას და ადგილობრივ მიკროგარემოს, კრიტიკულია ძუძუს კიბოს პათოგენეზის სიღრმისეულად შესასწავლად, რაც თავის მხრივ იძლევა იმედს უფრო ზუსტი პროგნოზული ბიომარკერების შექმნისა, ახალი თერაპიული ინტერვენციების კუთხით.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი - ჯანმრთელობის დაცვა სტატისტიკური ცნობარი 2018; ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების ყველაზე მაღალი ავადობის მქონე ლოკალიზაცია, საქართველო 2018 წელი; გვერდი 72;
2. Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *Eur J Breast Health*. 2019 Nov 20;16(1):39-43. doi: 10.5152/ejbh.2019.4997. PMID: 31912012; PMCID: PMC6939714.
3. Elena López-Miranda, José Manuel Pérez-García, Serena Di Cosimo, Etienne Brain, Maja Ravnik, Santiago Escrivá-de-Romaní, Maria Vidal, Joseph Gligorov, Simona Borštnar, Laura Calabui, Miguel Sampayo-Cordero, Andrea Malfettone, Antonio Llombart-Cussac, Thomas M. Suter, Javier Cortés, Trastuzumab Emtansine Plus Non-Pegylated Liposomal Doxorubicin in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (Thelma): A Single-Arm, Multicenter, Phase Ib Trial, *Cancers*, 10.3390/cancers12123509, 12, 12, (3509), (2020).
4. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietenpol J.A. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Investig.* 2011;121:2750–2767. doi: 10.1172/JCI45014.
5. Jézéquel, P., Kerdraon, O., Hondermarck, H. *et al.* Identification of three subtypes of triple-negative breast cancer with potential therapeutic implications. *Breast Cancer Res* 21, 65 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1148-6>
6. Cancer Genome Atlas Network Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2016;490:61–70. doi: 10.1038/nature11412.
7. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview Domenico Ribatti *, Roberto Tamma, Tiziana Annese; Department of Basic Medical Sciences, Neurosciences and Sensory Organs, University of Bari Medical School, Bari, Italy April 1 20202;
8. Micalizzi D., Ford H. Epithelial to mesenchymal transition in development of cancer. *Future Oncol.* 2009;8:1129–1143. doi: 10.2217/fo.09.94.
9. Al Saleh S., Al Mulla F., Luqmani Y.A. Estrogen receptor silencing induces epithelial to mesenchymal transition in human breast cancer cells. *PLoS ONE*. 2011;6:65. doi: 10.1371/journal.pone.0020610.
10. Bouris P., Skandalis S.S., Piperigkou Z., Afratis N., Karamanou K., Aletras A.J., Moustakas A., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Estrogen receptor alpha mediates epithelial to mesenchymal transition, expression of specific matrix effectors and functional properties of breast cancer cells. *Matrix Biol.* 2015;43:42–60. doi: 10.1016/j.matbio.2015.02.008.
11. Fischer K., Durrans A., Lee S., Sheng J., Li F., Wong S.T., Choi H., El Rayes T., Ryu S., Troeger J., et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature*. 2015;527:472–476. doi: 10.1038/nature15748.

- 12.Lombaerts M., van Wezel T., Philippo K., Dierssen J.W., Zimmerman R.M., Oosting J., van Eijk R., Eilers P.H., van de Water B., Cornelisse C.J., et al. E-cadherin transcriptional downregulation by promoter methylation but not mutation is related to epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cell lines. *Br. J. Cancer*. 2016;94:661–671. doi: 10.1038/sj.bjc.6602996.
- 13.Onder T.T., Gupta P.B., Mani S.A., Yang J., Lander E.S., Weinberg R.A. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways. *Cancer Res*. 2008;68:3645–3654. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2938.
- 14.Abdulla T., Luna-Zurita L., de la Pompa J.L., Schleich J.M., Summers R. Epithelial to mesenchymal transition—The roles of cell morphology, labile adhesion and junctional coupling. *Comput Methods Progr. Biomed*. 2015 doi: 10.1016/j.cmpb.2013.05.018.
- 15.Srishti K., Susinjam B. Breast cancer stem cells, EMT and therapeutic targets. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2014;453:112–116.
- 16.Sigurdsson V., Gudjonsson T. Endothelial induced EMT in breast epithelial cells with stem cells properties. *PLoS ONE*. 2011;6:65. doi: 10.1371/journal.pone.0023833.
- 17.Wang C, Mu Z, Chervoneva I, Austin L, Ye Z, Rossi G, Palazzo JP, Sun C, Abu-Khalaf M, Myers RE, et al. Longitudinally collected CTCs and CTC-clusters and clinical outcomes of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 161:83–94.
- 18.Voutsadakis IA. Prognostic role of tumor budding in breast cancer. *World J Exp Med*. 2018;8(2):12-17. Published 2018 Sep 7. doi:10.5493/wjem.v8.i2.12
- 19.Bostwick DG, de la Roza G, Dundore P, Corica FA, Iczkowski KA. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate*. 2013 May 15;55(3):187-93. doi: 10.1002/pros.10224. PMID: 12692784.
- 20.Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):179. Published 2020 Mar 4. doi:10.1186/s12885-020-6668-z
- 21.Park MH, Kwon SY, Choi JE, Gong G, Bae YK. Intratumoral CD103-positive tumour-infiltrating lymphocytes are associated with favourable prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Histopathology*. 2020 Oct;77(4):560-569. doi: 10.1111/his.14126. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32333690.

Ш.КЕПУЛАДЗЕ, И.КОХРЕИДЗЕ, Г.БУРКАДЗЕ

**ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ В
РАЗНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПАХ ПРОТОКОВОЙ ИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЫ
В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ И В МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ
(КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

Тбилисский Государственный Медицинский Университет, Грузия

Резюме

Опухоль молочной железы самая часто регистрируемая опухоль среди женщин в Грузии. Смертность среди пациентов с опухолью молочной железы часто (90%) вызвана способностью данной опухоли к инвазивному росту и дальнему метастазированию. Бытует мнение, что в основе обоих процессов лежит процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации (Epithelial-Mesenchymal Transformation - EMT), который представляет комплексный многоступенчатый процесс потери эпителиальными клетками полярности и клеточной адгезии с одновременным приобретением ими способностей к миграции, инвазивности и мезенхимальных характеристик. Кроме этого, предполагают, что в патогенезе карциномы молочной железы большое значение имеет ”степень почкования опухоли” (Tumor Budding) и наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. В данном критическом обзоре рассмотрены особенности эпителиально-

мезенхимальной трансформации протоковой инвазивной карциномы разных молекулярных подтипов в первичном очаге и в метастатических лимфатических узлах.

შ. კეპულაძე; ი. კობრიძე; გ. ბურკაძე

ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში (კრიტიკული მიმოხილვა)
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; საქართველო

რეზიუმე

საქართველოში, ძუძუს კიბო ქალებში რეგისტრირებული კიბოს შემთხვევებს შორის ყველაზე ხშირი სიმსივნეა. ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა სიკვდილობა ხშირ შემთხვევაში (90%) გამოწვეულია აღნიშნული სიმსივნის ინვაზიისა და დისტანციური მეტასტაზების განვითარების უნარით. არსებობს მოსაზრება, რომ ორივე პროცესს საფუძვლად უდევს ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის (Epithelial-Mesenchymal Transformation - EMT) პროცესი, რომელიც წარმოადგენს ეპითელური უჯრედების მიერ უჯრედული პოლარობის, უჯრედული კავშირების დაკარგვისა და ამავდროულად მიგრაციის, ინვაზიურობისა და მეზენქიმური მახასიათებლების შექმნის კომპლექსურ მრავალსაფეხუროვან პროცესს. გარდა ამისა, ვარაუდობენ, რომ ძუძუს კიბოს პათოგენეზში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სიმსივნის ”ბადინგს“- დაკვირტვისა (Tumor Budding) და სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობას. წინამდებარე კრიტიკულ მიმოხილვაში, განხილულია ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაციის თავისებურებები სხვადასხვა მოლეკულური ქვეტიპის მქონე სადინროვანი ინვაზიური კარცინომის პირველად კერასა და მეტასტაზურ ლიმფურ კვანძებში.

