

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР Zeb1 И ЕГО РОЛЬ В ПРОЦЕССАХ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И ОНКОГЕНЕЗА

© 2019 г. Д. Ю. Поздняков¹, О. Ю. Шувалов¹, Н. А. Барлев¹, А. Г. Миттенберг¹. *

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: a.mittenberg@gmail.com

Поступила в редакцию 18.06.2019 г.

После доработки 16.07.2019 г.

Принята к публикации 17.07.2019 г.

Метастазирование и рецидивы являются основной причиной смертности от рака молочной железы, но основные их механизмы до сих пор изучены недостаточно. Понимание механизмов метастазирования важно для ранней диагностики и лечения опухоли. Появление и последующий рост клеток карциномы вне первичного опухолевого узла является сложным и многоступенчатым процессом. Ключевую роль в нем играет эпителиально-мезенхимный переход (ЭМП), который ослабляет межклеточные контакты и позволяет раковым клеткам мигрировать от основного очага опухоли. Процесс ЭМП подвергается сложной, многоуровневой регуляции с помощью транскрипционных факторов, сигнальных каскадов и специфических молекул РНК. Одним из мастер-регуляторов ЭМП является транскрипционный фактор Zeb1, регуляции активности которого, а также его вкладу в метастазирование злокачественных новообразований, и посвящен настоящий обзор современной научной периодики.

Ключевые слова: карцинома молочной железы, эпителиально-мезенхимный переход, транскрипционный фактор Zeb1, метастазирование, регуляция экспрессии генов

DOI: 10.1134/S0041377119110087

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью человека. Ежегодно в России фиксируется более пятидесяти тысяч новых случаев заболевания РМЖ, а в целом по земному шару их число превышает миллион (Ferlay et al., 2015). Карциномы молочной железы также рассматриваются в качестве второй основной причины смертности от рака у женщин (Siegel et al., 2017). Приблизительно 15–20% всех случаев РМЖ составляют так называемые трижды негативные (triple-negative, TN) опухоли (Bauer et al., 2007), для которых характерно отсутствие экспрессии трех рецепторов – эстрогенового (ER), прогестеронового (PR) и рецептора эпидермального фактора роста 2 человека (HER2/neu) (Dent et al., 2007). Вследствие этого, пациентки с TN РМЖ обычно демонстрируют значительно более слабый ответ на химиотерапию или гормональную терапию по сравнению с другими типами РМЖ (Liedtke et al., 2008; Wahba, El-Nadaad,

2015), а также худший клинический прогноз и высокий риск метастазирования в отдаленные сайты (Bauer et al., 2007; Dent et al., 2007) – легкие, мозг, печень и кости (Foulkes et al., 2010; Tseng et al., 2013). Среди пациенток более 90% летальных исходов, связанных с раком молочной железы, вызваны не первичной опухолью, а метастазами. В 6–10% диагнозов РМЖ опухоль уже метастазирует в другие части тела, а у 30% пациенток с ранними стадиями РМЖ наблюдается метастатическое или рецидивирующее заболевание. Понимание механизмов метастазирования данной опухоли важно для ранней диагностики и лечения РМЖ. Точные механизмы, которые участвуют в переходе неинвазивных опухолевых клеток в таковые с метастатическим потенциалом, до сих пор не совсем понятны. Однако литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что одним из основных механизмов метастазирования рака молочной железы является эпителиально-мезенхимный переход (Simeone et al., 2019).

Эпителиально-мезенхимный переход (Epithelial Mesenchymal Transition, EMT, ЭМП) – обратимая генетическая программа, реализуемая в процессе эмбрионального развития и патологически активируемая при раке (Roxanis, 2013; Wang, Zhou, 2013). Этот процесс сопровождается потерей межклеточных контактов и полярности эпителиальных клеток,

Принятые сокращения: МЭП – мезенхимно-эпителиальный переход, РМЖ – рак молочной железы, ЭМП – эпителиально-мезенхимный переход, ЭМП-ТФ – транскрипционные факторы, регулирующие эпителиально-мезенхимный переход, ЭФР – эпидермальный фактор роста, HDAC – гистондеацетилаза, HDM – деметилаза гистонов, HMT – гистонметилтрансфераза, TN РМЖ – трижды негативный РМЖ (характеризующийся отсутствием рецепторов ЭФР, эстрогена и прогестерона).