

## ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ФАКТОР Zeb1: ПОСТТРАНСКРИПЦИОННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЕГО АКТИВНОСТИ В КАРЦИНОМАХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

© 2020 г. Д. Ю. Поздняков<sup>1</sup>, О. Ю. Шувалов<sup>1</sup>, Н. А. Барлев<sup>1</sup>, А. Г. Миттенберг<sup>1</sup>. \*

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

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

Поступила в редакцию 03.07.2019 г.

После доработки 30.09.2019 г.

Принята к публикации 01.10.2019 г.

В настоящем обзоре подробно описана модуляция экспрессии и функций Zeb1 – одного из транскрипционных факторов, регулирующих эпителиально-мезенхимный переход (ЭМП-ТФ), рассмотрены многочисленные и разнообразные посттранскрипционные и посттрансляционные механизмы регуляции активности Zeb1, а также рассматривается их роль в ангиогенезе, инвазии, метастазировании и формировании стволовых клеток опухоли. Ферменты, ответственные за посттрансляционные модификации ЭМП-ТФ, могут выступать в качестве удобных и эффективных терапевтических мишеней, однако подходить к данной проблеме следует с осторожностью, в силу возможного наличия у этих ферментов двойных функций – в качестве онкогенов или онкосупрессоров, в зависимости от клеточного контекста. Также в обзоре рассмотрена регуляция ЭМП-ТФ на уровне молекул РНК, при этом ключевую роль в сложной регуляторной цепи эпителиально-мезенхимного перехода играют многочисленные микро-РНК и длинные некодирующие РНК.

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

**DOI:** 10.31857/S0041377120010071

По данным мировой статистики, каждый год злокачественные новообразования молочной железы поражают более миллиона женщин во всем мире, из них в Российской Федерации регистрируется свыше 50 тыс. случаев. С каждым годом увеличивается и абсолютное число заболевших раком молочной железы (РМЖ) на 0.1–0.2%. РМЖ в России является ведущей онкологической патологией у женского населения (Гервас и др., 2019). В свою очередь, основной причиной смертности при злокачественных новообразованиях молочной железы является метастазирование. Метастазирующий РМЖ является одним из самых смертоносных видов РМЖ у женщин во всем мире с уровнем смертности более 2.1 на миллион

случаев в год (Tevaarwerk et al., 2013). Метастазирование – многоэтапный процесс, в ходе которого раковые клетки распространяются по кровяному руслу и, в конечном итоге, приводят к образованию вторичных опухолевых узлов в отдаленных органах. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) является ключевым процессом для перехода неинвазивного РМЖ в инвазивный и повышения устойчивости к традиционной химиотерапии, при котором поляризованные эпителиальные клетки теряют свои плотные межклеточные контакты, что приводит к повышению их миграционной способности, усилению инвазивных свойств и приобретению мезенхимного фенотипа. ЭМП характеризуется изменениями в экспрессии генов, в клеточной поляризации, нарушением плотных контактов, значительным увеличением продукции компонентов внеклеточного матрикса, продукцией матриксных металлопротеиназ (ММП) и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), экспрессией маркеров раковых стволовых клеток, гипоксией, снижением экспрессии E-кадгерина и другими молекулярно-биологическими событиями. Понимание функций маркеров ЭМП, связанных с метастазированием, а также путей их регуляции, имеет решающее значение для разработки

**Принятые сокращения:** 3'-НТР – 3'-нетранслируемая область мРНК; HDAC – гистондеацетилаза; HDM – деметилаза гистонов; HMT – гистонметилтрансфераза; MMP – матриксные металлопротеиназы; TN РМЖ – трижды негативный (характеризующийся отсутствием рецепторов эпидермального фактора роста, эстрогенового и прогестеронового рецепторов) РМЖ; VM – васкулярная мимикрия; днРНК – длинные некодирующие РНК; МЭП – мезенхимно-эпителиальный переход; РМЖ – рак молочной железы; ЭМП – эпителиально-мезенхимный переход; ЭМП-ТФ – транскрипционные факторы, регулирующие эпителиально-мезенхимный переход; ЭФР – эпидермальный фактор роста.