

УДК 576.535.5

АСЦИТНАЯ ГЕПАТОМА ЗАЙДЕЛА КАК КОНТИНУУМ ДЛЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ТРАНЗИТНОМ СОСТОЯНИИ

© 2020 г. Н. П. Терюкова^{1, *}, Г. В. Андреев¹, И. В. Воронкина^{1,2}, Е. И. Сахенберг¹, С. А. Снопов^{1, **}

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

²Институт экспериментальной медицины РАН, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*E-mail: npter@yandex.ru

**E-mail: snopov@inras.ru

Поступила в редакцию 20.03.2020 г.

После доработки 07.04.2020 г.

Принята к публикации 08.04.2020 г.

Ранее из адгезивной клеточной линии асцитной гепатомы Зайдела крыс мы получили дочерние сублинии двух типов – голоклональные и мероклональные, клетки которых различались по морфологии (фибробластоподобные и эпителиоподобные соответственно), клоногенности в тестах *in vitro* и туморогенности *in vivo*. Для выявления потенциальной роли прикрепляющихся клеток гепатомы Зайдела в процессе метастазирования мы сравнили все ее сублинии с монослойными линиями других гепатоцеллюлярных опухолей по параметрам, определяющим инвазивные и миграционные свойства клеток. Установили, что клетки голоклональных сублиний характеризуются повышенной активностью матриксной металлопротеиназы 1, индивидуальным типом миграции и высокой скоростью движения по сравнению с клетками других линий. Клетки всех монослойных линий гепатомы Зайдела секретируют активные формы матриксной металлопротеиназы 9 и транслоцировали в ядро внутриклеточный домен молекулы адгезии эпителиальных клеток (ErCAM), что свидетельствует о приобретении клетками инвазивного фенотипа и активации сигнального пути Wnt-β-катенина. Мы предполагаем, что клональные сублинии, полученные нами из асцитной гепатомы Зайдела, представлены клетками в транзитных состояниях между эпителиальным и мезенхимным фенотипами.

Ключевые слова: асцитная гепатома, голоклоны, матриксные металлопротеиназы, мероклоны, метастазирование, опухолевые стволовые клетки, молекула адгезии эпителиальных клеток, эпителиально-мезенхимный переход

DOI: 10.31857/S0041377120070068

Процесс метастазирования включает ряд последовательных этапов, называемых метастатическим каскадом, в ходе которого клетки отделяются от первичной опухоли, мигрируют в сосудистое русло и с током крови/лимфы достигают органов-мишеней, где инициируют рост вторичных опухолей. Считают, что данный процесс осуществляется особой субпопуляцией опухолевых стволовых клеток (ОСК) – метастатических опухолеиницирующих клеток или метастатических ОСК (Vaccelli, Trumpp, 2012; Liao et al., 2014), обладающих и стволовыми свойствами, и способностями к инвазии в подлежащие ткани, миграции и формированию вторичных опухолей.

Предполагают, что существуют две группы ОСК – стационарные ОСК и мобильные, или “мигрирующие ОСК”, которые отвечают за быстрый инвазивный рост и диссеминацию опухолевых клеток (Brabletz et al., 2005a).

Фенотип мигрирующей ОСК первичной опухоли может формироваться в зоне инвазивного роста в результате эпителиально-мезенхимного перехода (ЭМП) (Brabletz et al., 2005b; Mani et al., 2008). Индукция ЭМП и координация активности транскрипционных факторов, участвующих в регуляции этого процесса осуществляется с участием многих сигнальных путей (TGF-β, Wnt-β-catenin, Notch, EGF, HGF, FGF, PDGF, HIF), интегрированных в единую сеть под управлением ERK1/2-сигнального пути (Zucchini-Pascal et al., 2013; Yeung, Yang, 2017). В результате ЭМП утрачивается полярность клеток, их эпителиоидная форма, разрушаются плотные межклеточные контакты за счет подавления экспрессии гена E-кадгерина, изменяется организация актинового цитоскелета, клетки становятся фибробласто-

Принятые сокращения: ГК – гепатоцеллюлярная карцинома; ММП – матриксные металлопротеиназы; МЭП – мезенхимно-эпителиальный переход; ОПК – опухолевые прогениторные клетки; ОСК – опухолевые стволовые клетки; СЭТ – сыворотка эмбриональная телячья; ЭМП – эпителиально-мезенхимный переход; ErCAM – молекула адгезии эпителиальных клеток; ErEX – внеклеточный домен ErCAM; ErICD – внутриклеточный домен ErCAM.