

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛЯРИЗОВАННЫХ ФОРМ МОНОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2019 г. М. Р. Патышева^{1*}, М. Н. Стахеева^{1,2}, А. А. Федоров³,
Н. А. Тарабановская¹, Е. С. Григорьева¹, Е. М. Слонимская¹,
Ю. Г. Кжышковска², Н. В. Чердынцева^{1,2}

*E-mail: starin5@yandex.ru

¹ФГБУ НИИ онкологии «Томский НИМЦ РАН», Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Томск, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 15.03.2019

В работе охарактеризованы фенотипические маркеры про- и противоопухолевой поляризации (M2 и M1) моноцитов крови у пациенток с трижды негативным раком молочной железы. Субпопуляционный состав моноцитов периферической крови у этих пациенток существенно отличался по содержанию моноцитов с фенотипом M2 (CD163⁺, стабиллин-1⁺) и M1 (HLA-DR⁺) по сравнению с пациентами с люминальным B и Her2⁺ подтипами. Выявленные различия могут быть использованы в качестве дополнительного неинвазивного дифференциального диагностического признака для трижды негативного подтипа рака молочной железы.

Ключевые слова: моноциты, про- и противоопухолевая поляризация, трижды негативный подтип рака молочной железы

DOI: 10.31857/S102872210006929-6

Адрес: 6340409 Томск, пер. Кооперативный, 5. ФГБУ НИИ онкологии «Томский НИМЦ РАН», Томск, Россия, лаборатория молекулярной онкологии иммунологии. Патышева Марина Ринатовна.
Тел./факс: +7(832) 282676, 89234073135 (моб.).

E-mail: starin5@yandex.ru

Авторы:

Патышева М. Р., врач клд лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Стахеева М. Н., д.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия; с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Томского государственного университета, Томск, Россия;

Федоров А. А., студент медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета, Томск, Россия;

Тарабановская Н. А., к.м.н., н.с. отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Григорьева Е. С., к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Слонимская Е. М., д.м.н., заведующая отделением общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Кжышковска Ю. Г., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биоме-

дицины Томского государственного университета, Томск, Россия;

Чердынцева Н. В., д.б.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, в.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Томского государственного университета, Томск, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ И ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) характеризуется отсутствием точки приложения имеющихся на сегодняшний день видов лечения и при этом отличается агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Современными исследованиями показано вовлечение иммунологических механизмов в патогенез ТНРМЖ, включая опухолевую прогрессию и ответ на лекарственную терапию [1]. В этой связи оценка ключевых иммунологических факторов, вносящих вклад в развитие злокачественного процесса, может быть полезной для прогноза течения заболевания.

Моноциты периферической крови являются предшественниками опухолеассоциированных макрофагов (ОАМ), в существенной мере определяющих биологическое поведение опухоли и прогноз заболевания. Полагают, что циркулирующие в системном кровотоке моноциты могут иметь фенотипические и функциональные особенности, индуцированные опухолевым процессом, и влиять на опухолевую прогрессию при дифференцировке в ОАМ. Моноциты представляют собой перспективный объект как для разработки новых терапевтических стратегий, так и для внедрения критериев диагностики и мониторинга клинического течения онкологических заболеваний. Показано, что при злокачественных новообразованиях патогенетическую значимость имеют основные популяции моноцитов (классическая, промежуточная и неклассическая) и минорные субпопуляции, которые демонстрируют фенотипические особенности, характерные для ОАМ с про- и противоопухолевой направленностью. По данным Zang с соавт. поляризованные формы моноцитов могут иметь диагностическое значение при люминальных подтипах рака молочной железы (РМЖ) [2]. Однако данных об особенностях фенотипического состава моноцитов при ТНРМЖ в литературе практически нет.

Целью данной работы была оценка фенотипических маркеров про- и противоопухолевой поляризации моноцитов крови у пациенток с ТНРМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 32 пациентки с РМЖ в возрасте 36–73 лет. У 14 больных был диагностирован ТНРМЖ, у 18 – выявлен люминальный В и Her2⁺ подтипы. В качестве контрольной группы в исследование были включены 15 здоровых женщин. У пациенток и здоровых женщин в периферической крови методом прочной цитофлуориметрии были определены маркеры основных популяций моноцитов CD14 и CD16 и маркеры проопухолевой (M2): CD163, стабиллин-1 и противоопухолевой (M1): HLA-DR поляризации моноцитов. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (P25–P75). Для сравнения исследуемых показателей в двух группах применялся критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было показано, что в общем пуле моноцитов у больных ТНРМЖ количество клеток, экспрес-

сирующих маркер проопухолевой поляризации клеток моноцитарно-макрофагального ряда стабиллин-1, статистически значимо выше, чем у пациенток с другими молекулярными подтипами: 43,35 (25,85–66,85)% и 9,60 (0,10–19,10)% соответственно. Количество моноцитов, экспрессирующих другой маркер проопухолевой поляризации – CD163⁺, также было выше при ТНРМЖ по сравнению с группой пациенток с другими молекулярными подтипами: 5,70 (3,30–9,90) и 1,45 (0,65–4,10)% (p<0,1). При этом доля CD163⁺ CD14⁺ CD16-популяции значительно ниже у всех больных РМЖ по сравнению со здоровыми, вне зависимости от принадлежности к молекулярному подтипу (39,41 (0,26–89,19)% против 99,97 (92,73–100), (p<0,1).

Больные ТНРМЖ характеризовались более выраженной противоопухолевой поляризацией циркулирующих моноцитов. Это проявлялось в наличии при ТНРМЖ клеток неклассической популяции CD14-CD16⁺HLA-DR⁺, составивших 13,12 (1,24–25,00)%, в то время как у пациенток с другими молекулярными подтипами РМЖ данные клетки отсутствовали 0 (0–0)% (p<0,1).

Таким образом, были обнаружены характерные особенности популяционной структуры пула моноцитов крови у больных ТНРМЖ по сравнению с пациентами с люминальным В и Her2⁺ подтипами, что очевидно определяется биологическими особенностями опухолевых клеток при ТНРМЖ и их способностью коммитировать моноциты еще до поступления в ткань опухоли. Выявленные фенотипические отличия моноцитов могут быть использованы для разработки дополнительных неинвазивных критериев для дифференциальной диагностики ТНРМЖ среди прочих подтипов. Дальнейшее изучение механизмов связи моноцитов крови с ОАМ позволит выявить точки приложения для новых иммунотерапевтических подходов в отношении этого молекулярного подтипа РМЖ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-29-06037).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bianchini G., Balko J. M., Mayer I. A., Sanders M. E., Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Nov; 13(11):674–690.
2. Zhang B., Cao M., He Y., Liu Y., Zhang G., Yang C., Du Y., Xu J., Hu J., Gao F. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumour Biol.* 2017; 39(6):1010428317711571.

FEATURES CIRCULATING PRO- AND ANTITUMOR MONOCYTES IN PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

© 2019 M. R. Patysheva^{1*}, M. N. Stakheyeva^{1,2}, A. A. Fedorov³,
N. A. Tarabanovskaya¹, E. S. Grigorieva¹, E. M. Slonimskaya¹,
J. G. Kzhyshkowska², N. V. Cherdyntseva^{1,2}

*E-mail: starin5@yandex.ru

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences Tomsk, Russia;

²Tomsk State University, Tomsk, Russia;

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Received: 28.02.2019. Accepted: 15.03.2019

Phenotypic markers of pro- and antitumor polarization of blood monocytes in patients with a triple negative breast cancer were characterized in this work. This molecular subtype differed from the luminal B and Her2⁺ subtypes in the content of CD163⁺, stabilized-1⁺ and HLA-DR⁺ circulating monocytes. The identified differences can be used as a differential diagnostic marker for a triple negative breast cancer subtype.

Key words: monocytes, pro- and antitumor polarization, triple negative breast cancer

Authors:

Patysheva M. R., ✉ MD, Clinical Laboratory Scientist of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the RAS, Tomsk, Russia. E-mail: starin5@yandex.ru;

Stakheeva M. N., PhD, Leading Researcher of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the RAS, Tomsk, Russia;

Fedorov A. A., student of Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Tarabanovskaya N. A., MD, PhD, Researcher of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the RAS, Tomsk, Russia;

Grigorieva E. S., PhD, Junior Researcher of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the RAS, Tomsk, Russia;

Slonimskaya E. M., MD, PhD, Head of the general oncology of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the RAS, Tomsk, Russia;

Kzhyshkowska J. G., PhD, Professor of Tomsk State University, the Head of the laboratory of translational cellular and molecular biomedicine, Tomsk State University, Tomsk, Russia;

Cherdyntseva N. V., PhD, Head of the laboratory of molecular oncology and immunology of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the RAS, Tomsk, Russia. The Leading Researcher of laboratory of translational cellular and molecular biomedicine, Tomsk State University, Tomsk, Russia.