

**СВЯЗЬ ХИТИНАЗО-ПОДОБНЫХ БЕЛКОВ С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

И.В. Митрофанова^{1,2}, М.М. Цыганов^{1,2}, Н.С. Телегина³

Научный руководитель: профессор, д.б.н. Ю.Г. Кжышковска,
член-корр. РАН, профессор, д.б.н. Н.В. Чердынцева

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет, Россия, г. Томск,
пр. Ленина, 36, 634050

²НИИ онкологии Томского НИМЦ, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, 634009

³Сибирский государственный медицинский университет, г.Томск, Московский тракт, 2, 634050

E-mail: mitrof@mail.ru

**ASSOCIATION OF CHITINASE-LIKE PROTEINS WITH METASTASIS
IN PATIENTS WITH BREAST CANCER**

I. V. Mitrofanova^{1,2}, M. M. Tsyganov^{1,2}, N. S. Telegina³

Scientific Supervisor: Prof., Dr. J.Kzhyshkowska, Prof., Dr. N.V. Cherdyntseva.

¹Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin str., 36, 634050

²Cancer Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
Russian Federation, Tomsk, Cooperative str., 5, 634009

³Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634050

E-mail: mitrof@mail.ru

Abstract. *In the present study, we performed the analysis of chitinase-like protein expression in specimens from patients with breast cancer. It was found that a higher risk of lymphogenous and hematogenous metastasis in patients with breast cancer was associated with a low level of YKL39 gene expression. We supposed that different variants of parenchymal-stromal-inflammatory relationship in tissue can determine the nature of lymphogenous and hematogenous metastasis, as well as the tumor response to chemotherapy. These processes are realized through the functional interrelation of cells of the inflammatory infiltrate and other components of tumor microenvironment with cells of the tumor itself.*

Введение. В последние годы получены данные о вовлечении хитиназо-подобных белков в функционирование опухолеассоциированных макрофагов, которые регулируют взаимоотношения инфильтрирующих опухоль иммунокомпетентных клеток с опухолевыми клетками и с другими компонентами микроокружения, а также пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, процессы диссеминации [1]. Хитиназо-подобные белки (ХПБ, Chitinase-like proteins, CLP) – новый класс белков, относящихся к семейству Gluco_18 домен-содержащих белков [2]. У человека идентифицировано три хитиназо-подобных белка: YKL-40 (CHI3L1), YKL-39 (CHI3L2) и стабиллин-1-взаимодействующий хитиназо-подобный белок (SI-CLP). Хитиназо-подобные белки продуцируются несколькими типами клеток и сочетают в себе свойства цитокинов и факторов роста [3]. На сегодняшний день роль ХПБ в опухолевой прогрессии рака молочной железы не изучена, и сведения относительно молекулярных механизмов их действия фрагментарны.

Материал и методы исследования. В исследование включены 36 больных инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа $T_{1-3}N_{0-3}M_0$ без предоперационного лечения. Определялось наличие цитоплазматической экспрессии маркеров иммуногистохимическим методом в клетках воспалительного инфильтрата в разных сегментах опухоли: 1) в участках с нежнволокнуистой стромой; 2) в участках с грубоволокнуистой стромой; 3) в областях с так называемым «максимальным стромально-паренхиматозным взаимоотношением»; 4) среди паренхиматозных элементов; 5) в просветах протоковых опухолевых структур.

Уровень экспрессии гена YKL-39 оценивали в биопсийных образцах опухолевой ткани от 112 больных раком молочной железы при помощи количественной полимеразной цепной реакции (qPCR) по технологии TaqMan (методика описана в [4]).

Результаты. С помощью иммуногистохимического анализа была обнаружена прямая корреляционную зависимость между выраженностью экспрессии YKL-40 в клетках воспалительного инфильтрата в участках с нежнволокнуистой стромой и экспрессией LYVE1 в участках с нежнволокнуистой стромой ($r=0,72$; $p=0,04$) и в участках с грубоволокнуистой стромой ($r= 0,94$; $p=0,001$) у больных раком молочной железы. Эти данные не противоречат данным, которые были обнаружены при исследовании уровня сывороточного YKL-40 при раке молочной железы [5].

При исследовании ассоциации маркеров макрофагов в опухоли с маркером эндотелиальных клеток лимфатических сосудов была показана важность учета паренхиматозно-стромально-воспалительного компартмента, в котором выявлены те или иные маркеры. В зависимости от локализации в том или ином участке опухоли, выявляются особенности функционирования макрофагов.

Кроме того, при помощи qPCR нами было обнаружено, что более высокий риск лимфогенного метастазирования у пациенток с раком молочной железы был ассоциирован с низким уровнем генной экспрессии YKL-39. Уровень экспрессии гена YKL-39 в биопсийных образцах ткани опухоли молочной железы нормализовали на уровень экспрессии в нормальной (неизменной ткани молочной железы), поэтому уровень более 1 UE (YKL-39>1) рассматривался как гиперэкспрессия, наоборот, уровень экспрессии гена белка YKL-39 ниже 1 UE (YKL-39<1) рассматривался как гипоекспрессия (ниже, чем в нормальной ткани). При гипоекспрессии частота лимфогенных метастазов составила 62,5% (50/80) при гиперэкспрессии YKL-39 частота лимфогенных составила 37,5% (12/32) (OR (95% C.I.)=2.78 (1.19-6.47), $p=0,028$ по критерию Фишера). Таким образом, гиперэкспрессию гена YKL-39 в опухоли можно рассматривать как благоприятный критерий, указывающий на низкий риск развития лимфогенных метастазов, а гипоекспрессию как неблагоприятный показатель, указывающий на высокий риск развития лимфогенного метастазирования.

Также, более высокий риск возникновения гематогенных метастазов у больных раком молочной железы был ассоциирован с низким уровнем генной экспрессии YKL-39 $0,704\pm 0,355$ у больных с метастазами против $2,561\pm 0,722$ у больных без гематогенных метастазов ($p=0,0026$). При гиперэкспрессии (более 1) гена YKL-39 в опухоли частота гематогенных метастазов составила 6,3% (2/32), в то время как в группе больных с гипоекспрессией (менее 1) YKL-39 частота гематогенных метастазов составила 34,4% (22/64). (OR (95% C.I.)=7.86(1.71-35.97), $p=0,005$, по критерию Фишера). На рисунке 1 представлена безметастатическая выживаемость по методу Каплана-Майера больных РМЖ в зависимости от гипо- или гиперэкспрессии гена YKL-39 в опухоли до лечения.

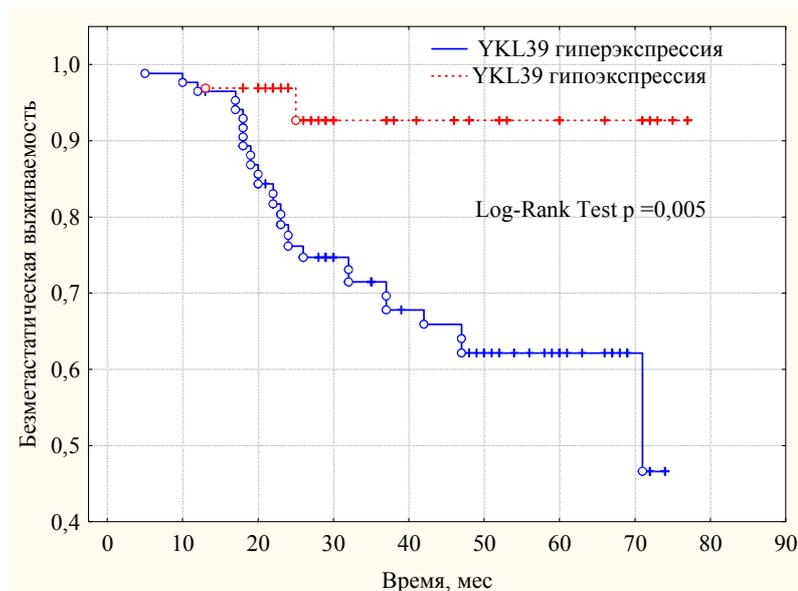


Рис. 1. Безметастатическая выживаемость больных РМЖ в зависимости от уровня экспрессии гена YKL-39 в опухоли до лечения.

Выводы. Гиперэкспрессия гена YKL-39 в опухоли молочной железы до лечения может рассматриваться как благоприятный прогностический фактор лимфогенного и гематогенного метастазирования, а гипоэкспрессия – как неблагоприятный фактор прогноза, ассоциированный с высоким риском лимфогенного и гематогенного метастазирования (поданы заявки на патент).

Работа поддержана грантом РФФИ № 16-54-76015 ЭРА_а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Noy, R., Pollard J.W. (2014). Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*, no.41, pp. 49–61.
2. Meng, G., Zhao, Y., Bai, X., Liu, Y., Green, T. J., Luo, M. and Zheng, X. (2010). Structure of human stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) reveals a saccharidebinding cleft with lower sugar-binding selectivity. *J Biol Chem*. no. 285, pp. 39898-39904.
3. Shao, R., Hamel, K., Petersen, L., Cao, Q. J., Arenas, R. B., Bigelow, C., et al. (2009). YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis. *Oncogene*, no. 28, pp. 4456–4468.
4. Litviakov N. V., Cherdynitseva N. V., Tsyganov M. M., Slonimskaya E. M., Ibragimova M. K., Kazantseva P. V., Kzhyshkowska J., Choinzonov E. L. (2016). Deletions of multidrug resistance gene loci in breast cancer leads to the down-regulation of its expression and predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget*, no. 7, pp. 7829-7841.
5. Jensen, B. V., Johansen, J. S., and Price, P. A. (2003). High levels of serum HER-2/neu and YKL-40 independently reflect aggressiveness of metastatic breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, no. 9, pp. 4423–4434.