



Патогенетические особенности эпителиально-мезенхимального перехода при онкологических заболеваниях

© **Е.А. Пасечникова**^{1*}, **В.Н. Бодня**^{1,2}, **Д.В. Кадомцев**³, **А.Ю. Георгиева**¹, **В.А. Порханов**^{1,2}, **Д.Д. Шевчук**¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

³ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

* Е.А. Пасечникова, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, pasechnikovali@rambler.ru

Поступила в редакцию 8 февраля 2022 г. Исправлена 25 февраля 2022 г. Принята к печати 28 февраля 2022 г.

Резюме

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – это клеточно-биологический механизм, происходящий в широком диапазоне тканей под воздействием белков-маркеров (Е-кадгерина, виментина, SNAIL, TWIST, SLUG, ZEB1, EMT-TF), опухолевого микроокружения и генетических особенностей; представляет собой многоступенчатое развитие и преобразование клеток эпителиального фенотипа в клетки, приобретающие мезенхимальные черты разной степени выраженности. Данные квазимезенхимальные клетки характеризуются такими свойствами, как стволовость, опухолевая гетерогенность, повышенная инвазивность, лекарственная устойчивость и склонность к отдаленному метастазированию, что способствует пролиферации неопластических клеток, опухолевой диссеминации и инициации метастазирования. Это в свою очередь индуцирует возникновение резистентности к медикаментозной терапии и рецидива онкологических заболеваний.

В рамках данной работы проведен литературный обзор актуальных, индексированных в PubMed научных публикаций, посвященных феномену ЭМП. Целью исследования являлась оценка биохимических и молекулярных патогенетических механизмов ЭМП и влияние его маркеров на прогрессирование неопластических процессов и эффективность проводимого лечения.

На данный момент еще не составлена единая схема ЭМП, которая объединяла бы все молекулярные преобразования клеток с квазимезенхимальным фенотипом, однако анализируя особенности данной клеточной программы, можно выявить методы терапии, нацеленные на подавление пластичности раковых клеток, предотвращение индукции ЭМП путем блокирования контекстных сигналов и индукцию мезенхимально-эпителиальный переход на определенных этапах развития опухоли, что позволит уменьшить риск опухолевой диссеминации и повысить эффективность лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход, опухолевое микроокружение, стволовость, опухолевая гетерогенность, раковая стволовая клетка

Цитировать: Пасечникова Е.А., Бодня В.Н., Кадомцев Д.В., Георгиева А.Ю., Порханов В.А., Шевчук Д.Д. Патогенетические особенности эпителиально-мезенхимального перехода при онкологических заболеваниях. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):85–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-85-92>

The epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: pathogenetic features

© **Elizaveta A. Pasechnikova**^{1*}, **Vadim N. Bodnya**^{1,2}, **Dmitry V. Kadomtsev**³, **Anastasia Yu. Georgieva**¹, **Vladimir A. Porhanov**^{1,2}, **Daniil D. Shevchuk**¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ Clinical Oncology Dispensary no. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Elizaveta A. Pasechnikova, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, pasechnikovali@rambler.ru

Received: February 8, 2022. Received in revised form: February 25, 2022. Accepted: February 28, 2022.

Abstract

The epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is a cellular biological process, that occurs in a wide range of cells and tissues and is triggered by complex regulatory networks involving transcriptional control with SNAIL, ZEB1, ZEB2, Twist, SLUG, E-cadherin, vimentin, tumor microenvironment and genetic characteristics. EMT is represented by the multi-stage development and transformation of cells of the epithelial phenotype into cells that acquire mesenchymal features of various severity. These quasi-mesenchymal cells are characterized by stemness, tumor heterogeneity, increasing invasiveness, drug resistance and a tendency to distant metastasis, which leads to the proliferation of neoplastic cells, tumor dissemination and initiation of metastasis, which induces the therapy resistance and the oncological recurrence.



This review is based on the latest scientific publications about the EMT phenomenon, indexed in PubMed. The aim of the study was to evaluate the biochemical and molecular pathogenetic mechanisms of EMT and the effect of EMT markers on the progression of neoplastic processes and the effectiveness of the treatment.

Nowadays the proper EMT scheme that combines all the molecular transformations of cells with quasi-mesenchymal phenotype doesn't exist. But analyzing the features of this cellular program, we can find the proper therapy, that could be able to suppress the plasticity of cancer cells, prevent EMT induction by blocking contextual signals, and induce mesenchymal-epithelial transition. All these aspects will lead to the reduction of the risk of tumor dissemination and the increase of the effectiveness of cancer treatment.

Keywords: epithelial-to-mesenchymal transition, tumor microenvironment, stemness, tumor heterogeneity, cancer stem cell

Cite this article as: Pasechnikova E.A., Bodnya V.N., Kadomtsev D.V., Georgieva A.Yu., Porhanov V.A., Shevchuk D.D. The epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: pathogenetic features. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):85–92. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-85-92>

Введение

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – это клеточно-биологический механизм, играющий важную роль в развитии и прогрессировании рака: под воздействием опухолевого микроокружения, маркеров ЭМП и генетических особенностей, эпителиальные клетки трансформируются в клетки мезенхимального фенотипа разной степени выраженности согласно эпителиально-мезенхимальной фенотипической оси. Клетки, прошедшие ЭМП, характеризуются следующими свойствами: инвазивность, стволовость, лекарственная устойчивость и склонность к отдаленному метастазированию, что способствует рецидиву и прогрессированию онкологических заболеваний. В настоящее время мы не обладаем систематическим представлением о биохимических и молекулярных патогенетических механизмах ЭМП, но изучая особенности данной клеточной программы, можем проанализировать методы терапии, нацеленные на ЭМП, что повысит уровень эффективности лечения злокачественных новообразований.

ЭМП как физиологический процесс

Эпителиально-мезенхимальный переход – это клеточно-биологический механизм, физиологически происходящий в широком диапазоне типов тканей на разных стадиях онтогенеза. Впервые был описан Элизабет Хэй в 1982 г., как один из ведущих механизмов эмбрионального морфогенеза, обуславливающий образование различных типов клеток у многоклеточных животных [1]. ЭМП дает начало мезодерме, первичной мезенхиме и мигрирующим клеткам нервного гребня из примитивной полоски во время гаструляции [2]. Согласно исследованию T. Van de Putte и соавт., нарушение этой программы у мышей путем подавления экспрессии определенных факторов транскрипции, которые организуют программу ЭМП (EMT-TFs), приводит к серьезным дефектам развития [3].

Эпителиальные клетки, прошедшие ЭМП, приобретают свойства мезенхимальных. При этом возможна разная степень приобретения ими мезенхимальных характеристик [4]. Цитологические различия между крайней степенью эпителиального и мезенхимального состояния определяются в апикально-базальной полярности и выраженных межклеточных соединениях

у эпителиальных клеток и веретенообразной форме без апикально-базальной полярности у мезенхимальных, что обеспечивает их подвижность и инвазивность [5].

ЭМП играет важную роль в патогенезе заживления ран, фиброзных изменений тканей и прогрессирования неопластических процессов [6]. Во всех этих процессах ЭМП и диаметрально противоположный ему мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП) вызывают, помимо структурных, множественные фундаментальные изменения в физиологии клетки. Например, во время эпителизации раны жизнеспособные клетки эпителия на краю участка альтерации подвергаются частичному ЭМП, приобретая подвижность для восстановления эпителиального слоя. Данные квазимезенхимные клетки, созданные путем ЭМП, затем возвращаются к своему эпителиальному фенотипу посредством МЭП, чтобы восстановить целостность эпителиального слоя [7].

Активация программы ЭМП возможна как в нормальных эпителиальных клетках, так и в их неопластических производных. Механизм ЭМП наиболее исследован в прогрессировании карцином: мезенхимальные признаки, вызванные им, позволяют клеткам карциномы завершить этапы каскада инвазии-метастазирования, включая локальную инвазию неопластических клеток в первичную опухолевую локализацию, интра- и экстравазацию в паренхиму отдаленных тканей и образование микрометастатических сателлитов [8]. Согласно исследованию O. Gotoh и соавт., клетки карциномы нечасто теряют все эпителиальные признаки, становясь полностью мезенхимальными. Редкое исключение составляют карциносаркомы, в которых сосуществуют различные эпителиальные и мезенхимальные компартменты, происходящие от общего клеточного предшественника [9].

Программа ЭМП пластична и обратима, что согласно O. H. Osafa и соавт., играет существенную роль на последнем этапе метастатического каскада при разрастании диссеминированных микрометастатических отложений в макроскопические метастазы – процессе колонизации. Исследование проводилось путем введения ксенотрансплантантов, полученных от онкологических больных, в организм мышей. После развития ЭМП происходила диссеминация данных

трансплантированных опухолевых клеток, однако образование макрометастазов возникло только после ЭМП. Таким образом, изучение влияния ЭМП на возникновение и развитие неопластических процессов должно быть ассоциировано с динамичностью данного перехода и воздействием тканевого микроокружения [10].

Механизм и маркеры ЭМП

В программе ЭМП участвуют клетки на разных этапах дифференцировки и онкогенеза, как эпителиоциты, так и клетки злокачественных опухолей. Согласно исследованию L. Bornes и соавт., ЭМП представляет собой не линейный процесс, а многоступенчатое развитие и преобразование клеток эпителиального фенотипа в клетки, приобретающие черты мезенхимальных. Промежуточные этапы преобразования клеток между эпителиальным и мезенхимальным состоянием способствуют пролиферации и опухолевой диссеминации ввиду таких черт, как повышенная инвазивность и лекарственная устойчивость [11].

ЭМП обусловлен небольшим количеством главных маркеров: E-кадгерин, виментин, SNAIL, TWIST, SLUG и ZEB1, EMT-TF. Эти белки в разной степени способны подавлять эпителиальные свойства и индуцировать мезенхимальные особенности [12].

E-кадгерин, как и N-кадгерин, представляет собой трансмембранный гликопротеин, обеспечивающий межклеточные соединения эпителиоцитов. В физиологических условиях E-кадгерин супрессирует неопластические клетки, изолируя β -катенин от его связывания с TCF (фактор T-клеток, обеспечивающий сигнальный путь WNT) [13].

В процессе ЭМП и перехода клеток в более мезенхимальное состояние экспрессия кадгеринов уменьшается, что, по данным Y.I. Petrova и соавт., коррелирует с активизацией метастатического каскада. Потеря экспрессии E-кадгерина в связи с ЭМП часто происходит во время метастазирования опухоли. Молекулярные механизмы регуляции кадгерина обусловлены изменением адгезивности и мутациями. Метастазирование экспрессирующих E-кадгерин клеток рака молочной железы в легкие зависит от сниженной адгезивной функции данного маркера. Увеличение адгезивной способности при терапии моноклональными антителами способствует уменьшению числа легочных метастазов, а первичная опухоль не изменяется. Также на адгезивную способность E-кадгерина влияют миссенс-мутации при раке желудка, что свидетельствует о важности генетического дефицита в прогрессировании данной патологии [14]. Согласно данным S.H.M. Wong и соавт., нарушение регуляции экспрессии E-кадгерина, связанное с ЭМП, коррелирует с плохим прогнозом и выживаемостью у онкологических пациентов. Экспрессия E-кадгерина

ассоциирована со снижением клеточной инвазивности, ингибированием роста, апоптозом, остановкой клеточного цикла и дифференцировки [15].

ЭМП и опухолевая прогрессия способствуют изменению цитоскелета неопластических клеток, потере эпителиальных маркеров (E-кадгерина) и увеличению мезенхимальных (виментина). C.Y. Liu и соавт. проводили иммуногистохимическую оценку мезенхимальных маркеров у пациенток с раком груди после химиотерапии. Было выявлено, что повышение уровня мРНК виментина коррелирует с плохим клиническим прогнозом, т.к. данный мезенхимальный маркер опосредует реорганизацию цитоскелета для поддержания механической целостности раковых клеток после ЭМП. Экспериментальное уменьшение уровня виментина *in vitro* в клетках MCF7 доказало реорганизацию цитоскелета и уменьшение фокальных спаек, что привело к нарушению механической прочности из-за снижения жесткости клеток и сократительной силы. Кроме того, сверхэкспрессия виментина в данной клеточной линии способствовала увеличению жесткости и подвижности клеток, их направленной миграции, смене полярности микротрубочек, увеличению мезенхимального фенотипа из-за роста β 1-интегрина и потере E-кадгерина [16].

В настоящее время еще не получено полное представление о биохимическом и молекулярном механизме ЭМП. Известно, что данным процессом управляет сложная регуляторная сеть, индуцирующая транскрипцию, посттранскрипцию, эпигенетическую модификацию, альтернативный сплайсинг, стабильность белков и субклеточную локализацию. EMT-TFs ZEB1 и SNAIL образуют петли двойной отрицательной обратной связи с miR-200 и miR-34, которые в свою очередь поддерживают эпителиальный гомеостаз в физиологических условиях [17]. Такие факторы транскрипции, как *ELF5*, *GRHL2*, *TP53*, *OVOL1*, *OVOL2* действуют как «хранители эпителиального фенотипа», подавляя экспрессию специфических ЭМП-TFs [18].

Клетки, находящиеся в эпителиальном и мезенхимальном состояниях, по-разному участвуют в сплайсинге РНК [19]. Некоторые из факторов сплайсинга, такие как подгруппа ESRP, связаны с эпителиальным фенотипом и регулируют продукцию ключевых транскриптов, чьи кодируемые продукты участвуют в межклеточной адгезии, адгезии клеточного матрикса и инвазии [20]. Факторы сплайсинга QKI и RBFOX2 активируются в более мезенхимальном состоянии клеток, подавляя их эпителиальные свойства [21].

В исследовании J. Hong и соавт. доказано, что на уровне белковых молекул процесс ЭМП регулируется убиквитин-опосредованной деградацией и индуцированной фосфорилированием субклеточной локализацией специфических ЭМП-TFs.

Убиквитинлигазы и фосфатазы, участвующие в этом процессе, могут быть индуцированы множеством внутриклеточных сигнальных каналов, таких как WNT, MAPK и пути повреждения ДНК [22]. Кроме того, установление и поддержание мезенхимальных состояний требует специфических контекстных сигналов, а различные промежуточные состояния ЭМП поддерживаются разным опухолевым микроокружением. Например, согласно исследованию J. Xu и соавт., TGF- β индуцирует ЭМП и поддерживает мезенхимальное состояние опухолевых клеток [23].

Опухолевый ответ и переход клетки в более мезенхимальное состояние зависит от комбинаций контекстных сигналов. Как описано D.F. Quail и соавт., активация программ ЭМП индуцируется сходящимися гетеротипическими сигналами *in vivo*. Учитывая гетерогенное клеточное микроокружение внутри опухоли, отдельные раковые клетки в разных местах могут располагаться на разных расстояниях от стромальных клеток, излучающих сигналы, встречаться с разными уровнями цитокинов, индуцирующих ЭМП, и испытывать разную степень гипоксии [24]. Эта теория объясняет топологическую локализацию признаков, вызванных ЭМП, в отдельных опухолях. Например, при анализе плоскоклеточного рака головы и шеи на одноклеточном уровне было обнаружено, что клетки с частичными характеристиками ЭМП пространственно локализованы на переднем крае первичных опухолей и способствуют инвазии [25].

ЭМП и стволовость

Концепция раковых стволовых клеток (РСК) заключается в том, что опухоли представлены фенотипически разными субпопуляциями раковых клеток, некоторые из которых способны к самообновлению и генерации дифференцированных клеточных производных. T. Shibue и соавт. утверждают, что РСК играют важную роль в продолжающемся росте опухоли, инициации метастазирования, возникновении лекарственной устойчивости и рецидиве опухоли после терапии [26].

РСК ассоциированы с ЭМП. Согласно исследованию H. Long и соавт., клетки рака молочной железы после прохождения ЭМП приобретают свойства РСК, а именно, стволовость. Также данные авторы отмечают прямую положительную коррелятивную связь стволовости и рака поджелудочной железы, предстательной железы, яичников и колоректального рака [27].

Однако, как утверждают B. Bieri и соавт., ЭМП не всегда ассоциирован со стволовостью, так как ассоциированное с ЭМП появление мезенхимальных черт в клетках карциномы не всегда связано с приобретением свойств стволовых клеток. Несколько возможных объяснений этого исследования заслуживают дальнейшего изучения:

1) черты стволовых и мезенхимальных клеток могут быть несовместимы;

2) для координации программы ЭМП и приведения клеток в состояние стволовых необходима экспрессия определенных факторов транскрипции или других генных регуляторов (SOX9 в дифференцированных эпителиальных клетках молочной железы);

3) только те клетки, которые сочетают в себе определенные эпителиальные и мезенхимальные признаки приобретают свойства стволовых [28].

ЭМП и метастатическое поражение

Согласно клиническим исследованиям P. Mehlen и соавт., именно метастазы, а не первичная опухоль, становятся причиной смерти 90% больных онкологическими заболеваниями [29]. ЭМП индуцирует повышенную подвижность опухолевых клеток, что способствует отделению клеток первичной опухоли и инициации каскада инвазии-метастазирования. По мнению A. M. Krebs и соавт., индукция ЭМП *in vitro* способствует потере межклеточных соединений клеток карциномы и прорыву базальной мембраны за счет повышенной экспрессии ферментов, лизирующих матрикс, и опухолевой инвазии [30].

В статье N. Aceto и соавт. описан иной вариант опухолевой диссеминации – «коллективная миграция», при которой мигрируют не отдельные клетки, а опухолевые популяции, что подтверждается поликлональной природой метастатических колоний [31]. Основная часть диссеминированных клеток имеет эпителиальный фенотип, выраженные межклеточные связи и экспрессирует E-кадгерин, но часть клеток приобретает мезенхимальные черты, чтобы обеспечить колонии подвижность для разрушения межклеточного матрикса и прорыва базальной мембраны [32].

Пластичность и дуализм являются крайне значимым свойством ЭМП, способствующим опухолевой диссеминации. Так, в исследовании J. H. Tsai и соавт., базирующемся на моделировании ЭМП у мышей с раком кожи и молочной железы, пришли к выводу, что активация данного механизма важна для распространения первичных опухолевых клеток в легкие, но для образования этими клетками макromетастазов необходимы мезенхимальные характеристики [33]. Таким образом, для преодоления опухолевыми клетками состояния покоя и возобновления пролиферативной активности иницируется МЭП.

Состояние покоя или дормантное состояние возникает в опухолевых клетках после процесса микрометастазирования при проникновении в новую тканевую среду. Данные дормантные микрометастазы неспособны к клеточному делению, так увеличение числа клеток опухоли способствует активации иммунной системы и иммунным атакам. Наличие

дормантных опухолевых клеток, по мнению S. Braun и соавт., коррелирует с клиническим рецидивом опухоли [34]. Таким образом, для предотвращения развития макрометастазов необходимо устранить дормантные клетки опухоли, которые можно обнаружить по экспрессии маркеров ЭМП [35].

ЭМП и опухолевая гетерогенность

Опухолевая гетерогенность, обусловленная наличием фенотипически разнообразных клеток на разных этапах дифференцировки раковых стволовых клеток и опухолевого микроокружения, является основным препятствием к успешному терапевтическому блокированию прогрессирования рака. Опухолевые клетки с одинаковым генотипом способны к трансформации в различные фенотипические состояния посредством эпигенетических регуляторных механизмов. Способность программы ЭМП генерировать инвазивные мезенхимальные клетки и РСК представляет собой пример того, как данные механизмы способствуют формированию неоднородности опухоли [36]. В исследовании S. Koren и соавт. описано, как экспрессия онкогена *PIK3CAH1047R* в эпителиальных клетках молочных желез мышей вызывает переход клеток в мультипотентное стволоподобное состояние и тем самым способствует образованию гетерогенной многопрофильной опухоли молочной железы. Таким образом, мутантные онкогены индуцируют пластичность раковых клеток, генерируя дочерние клетки с различной лекарственной устойчивостью, способностью к инвазии и метастазированию [37]. В работе I. Pastushenko и соавт. была проведена оценка вариативного потенциала ЭМП на мышах с моделированным плоскоклеточным раком кожи. Было доказано существование клеточных колоний в первичной опухоли на разных стадиях ЭМП, что свидетельствует о различиях в их инвазивности и метастатическом потенциале. Результаты данных исследований свидетельствуют о необходимости более тщательного изучения пластичности опухолевых клеток для повышения эффективности лечения онкологических заболеваний [38].

ЭМП и лекарственная устойчивость

Согласно биологическим свойствам ЭМП доказано, что опухолевые клетки, перешедшие из эпителиального состояния в мезенхимальное, вместе с утратой апикально-базальной полярности и межклеточных соединений приобретают устойчивость к апоптозу и воздействию лекарственных веществ [39]. Резистентность к воздействию лекарственных препаратов, обусловленная ЭМП, базируется на следующих патогенетических звеньях: замедлении скорости пролиферации, увеличении экспрессии антиапоптотических белков, активации связывающей АТФ, изменении реакции трансмембранных

рецепторов [40]. Например, в статье L.A. Byers описано, что при трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальное состояние у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и яичников, снижается активность тирозинкиназы EGFR и повышается рецепторная активность AXL, тем самым обеспечивая устойчивость к терапии, направленной на EGFR [41]. В исследовании A. N. Nata и соавт. было обнаружено, что устойчивость к лекарственным средствам, обусловленная ЭМП, представляет собой важную промежуточную стадию, позволяя изначально отрицательным по EGFR T790M клеткам немелкоклеточного рака легкого приобретать эту мутацию после лечения ингибиторами EGFR [42].

В ряде исследований S. Terry и соавт. также предполагают, что программа ЭМП способствует созданию иммуносупрессивного микроокружения опухоли, повышая ее устойчивость к иммунотерапии за счет подавления инфильтрации цитотоксических Т-лимфоцитов и, как следствие, снижению восприимчивости опухолевых клеток к лизису и механизмам апоптоза [43]. В работе A. Dongre и соавт. было изучено, что мезенхимальные клетки модели опухоли молочной железы мышей типа MMTV-PyMT экспрессируют заметно более низкие уровни молекул MHC-I и β 2-микроглобулина в сравнении с их эпителиальными аналогами [44].

M. Z. Noman и соавт. описывают, что повышение уровня опухолевого маркера ЭМП ZEB1 индуцирует экспрессию PDL1 – лиганда ингибитора контрольных точек, который, связываясь с рецептором PD-1, вырабатываемым Т-лимфоцитами, подавляет их миграцию, пролиферацию и секрецию цитотоксических медиаторов и таким образом ограничивает способность иммунной системы уничтожать опухолевые клетки [45].

Влияние опухолевого микроокружения изучено C. Kudo-Saito и соавт. Неопластические клетки меланомы, прошедшие Snail индуцированный ЭМП, секретируют TGF- β и тромбоспондин-1, увеличивая инфильтрацию Т-супрессоров [46]. О подобных наблюдениях сообщалось на моделях рака груди MMTV-PyMT, в которых опухоли с эпителиальным фенотипом содержали больше макрофагов M1 (противоопухолевых) и Т-киллеров, чем мезенхимальные опухоли, где выше число Т-хелперов и M2 макрофагов, стимулирующих процессы пролиферации и ангиогенеза [41]. Эти исследования свидетельствуют об острой необходимости дальнейшего изучения влияния ЭМП на модуляцию опухолевой микросреды. Данное иммуносупрессивное микроокружение способно защищать РСК эпителиального и мезенхимального фенотипа, которые, сохраняясь, способны инициировать новые клеточные колонии, что приводит к клиническому рецидиву.

Выводы и перспективы исследования

Обзор литературы по теме ЭМП позволяет по-новому взглянуть на процессы опухолевой инициации, промоции, прогрессии и метастатического каскада, т. к. переход клеток в более мезенхимальное состояние неразрывно связан с данными неопластическими преобразованиями. Миграция единичных опухолевых клеток, как и образование опухолевых макросателлитов, базируется на изменении цитоскелета, клеточной полярности и влиянии опухолевого микроокружения, контекстные сигналы которого индуцируют данные процессы.

Учитывая плейотропную роль программы ЭМП в каскаде инвазии-метастазирования и приобретении терапевтической резистентности, остро необходима разработка новых стандартов терапии, нацеленных на данную клеточную программу и дальнейшее изучение РСК, ЭМП и МЭП для полного осознания клеточной биологии онкологических процессов.

Наиболее актуальными аспектами в изучении и формировании единой схемы ЭМП, объединяющей все молекулярные преобразования клеток, приобретающих более мезенхимальный фенотип являются:

1. Пристальное изучение раковых клеток, которые подверглись ЭМП и обладают мезенхимальными особенностями РСК в контексте предотвращения возникновения резистентности к проводимой терапии. Обнаружено, что рецепторная тирозинкиназа AXL связана с индукцией ЭМП и возникновением лекарственной устойчивости у пациентов с НМРЛ. При обработке как ингибиторами EGFR, так и AXL, клетки НМРЛ больше не могли развивать вызванную ЭМП устойчивость к лечению эрлотинибом (ингибитор EGFR) в модели ксенотрансплантата мыши. Первый AXL-специфический ингибитор – BGB324 недавно вступил в клинические испытания [47].

2. Индукция МЭП на определенных этапах развития опухоли с помощью методов лечения, индуцирующих дифференцировку, для блокировки опухолевой диссеминации. Например, холерный токсин и форсколин усиливают передачу сигналов протеинкиназы А, запуская процесс МЭП и тем самым снижая инвазивность опухолевых клеток молочной железы [48]. Клиническая реализация этой стратегии должна быть разработана с большой осторожностью, так как процесс МЭП может фактически способствовать колонизации – последнему этапу каскада инвазии-метастазирования.

3. Подавление пластичности раковых клеток и предотвращение индукции ЭМП путем блокирования контекстных сигналов, вызывающих и поддерживающих определенные мезенхимальные состояния. С этой точки зрения ингибиторы TGF- β являются наиболее интенсивно исследуемыми соединениями против ЭМП. Один конкретный ингибитор TGF- β ,

названный LY2157299, недавно прошел клинические испытания [49]. Однако следует отметить, что TGF- β оказывает многогранное воздействие на раковые клетки, в зависимости от опухолевого микроокружения. Хотя текущие терапевтические стратегии, нацеленные на программу изучения ЭМП, все еще находятся в зачаточном состоянии, это общее направление представляет собой привлекательный путь для будущей разработки действительно эффективных методов лечения, предназначенных для терапии опухолей высокой степени злокачественности.

Литература/References

1. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178–196. PMID: 24556840. PMCID: PMC4240281. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>
2. Nieto MA, Huang RYJ, Jackson RA, et al. EMT: 2016. *Cell.* 2016;166(1):21–45. PMID: 27368099. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.028>
3. Van de Putte T, Maruhashi M, Francis A, et al. Mice lacking ZFH1B, the gene that codes for Smad-interacting protein-1, reveal a role for multiple neural crest cell defects in the etiology of Hirschsprung disease-mental retardation syndrome. *Am J Hum Genet.* 2003;72(2):465–470. PMID: 12522767. PMCID: PMC379238. <https://doi.org/10.1086/346092>
4. Cava L, Tan E-J. Epithelium to mesenchyme transition. *Encyclopedia of Cancer (Third Edition).* 2019:14–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65024-9>
5. Sato M, Shames D, Hasegawa Y. miRNAs in Transitions: EMT, MET, and EndoMT. *MicroRNA in Regenerative Medicine.* 2015:893–915. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405544-5.00034-4>
6. Ribatti D, Tamma R, Annese T. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Translational oncology.* 2020;13(6):100773. PMID: 32334405. PMCID: PMC7182759. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100773>
7. Williams ED, Gao D, Redfern A, et al. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis. *Nature Reviews Cancer.* 2019;19(12):716–732. PMID: 31666716. PMCID: PMC7055151. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0213-x>
8. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* 2017;168(4):670–691. PMID: 28187288. PMCID: PMC5308465. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037>
9. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. *Nature communications.* 2019;10(1):4965. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12985-x>
10. Ocaña OH, Córcoles R, Fabra A, et al. Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1. *Cancer Cell.* 2012;22(6):709–724. PMID: 23201163. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.10.012>
11. Bornes L, Belthier G, van Rheenen J. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Light of Plasticity and Hybrid E/M States. *Journal of clinical medicine.* 2021;10(11):2403. PMID: 34072345. PMCID: PMC8197992. <http://doi.org/10.3390/jcm10112403>
12. Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer.* 2007;7(6):415–428. PMID: 1708028. <https://doi.org/10.1038/nrc2131>

13. Gheldof A, Berx G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;116:317–336. PMID: 23481201. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-394311-8.00014-5>
14. Petrova YI, Schecterson L, Gumbiner BM. Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. *Mol Biol Cell*. 2016;27(21):3233–3244. PMID: 27582386. PMCID: 5170857. <http://doi.org/10.1091/mbc.E16-01-0058>
15. Wong SHM, Fang CM, Chuah LH, et al. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;121:11–22. PMID: 29279096. <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.010>
16. Liu CY, Lin HH, Tang MJ, et al. Vimentin contributes to epithelial-mesenchymal transition cancer cell mechanics by mediating cytoskeletal organization and focal adhesion maturation. *Oncotarget*. 2015;6(18):15966–15983. PMID: 25965826. PMCID: PMC4599250. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.3862>
17. Siemens H, Jackstadt R, Hüntgen S, et al. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions. *Cell Cycle*. 2011;10(24):4256–4271. PMID: 22134354. <http://doi.org/10.4161/cc.10.24.18552>
18. Watanabe K, Villarreal-Ponce A, Sun P, et al. Mammary morphogenesis and regeneration require the inhibition of EMT at terminal end buds by *Ovol2* transcriptional repressor. *Dev Cell*. 2014;29(1):59–74. PMID: 24735879. PMCID: PMC4062651. <http://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.03.006>
19. Shapiro IM, Cheng AW, Flytzanis NC, et al. An EMT-driven alternative splicing program occurs in human breast cancer and modulates cellular phenotype. *PLoS Genet*. 2011;7(8):e1002218. PMID: 21876675. PMCID: PMC3158048. <http://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002218>
20. Warzecha CC, Sato TK, Nabat B, et al. ESRP1 and ESRP2 are epithelial cell-type-specific regulators of FGFR2 splicing. *Mol Cell*. 2009;33(5):591–601. PMID: 19285943. PMCID: PMC2702247. <http://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.01.025>
21. Conn SJ, Pillman KA, Toubia J, et al. The RNA binding protein quaking regulates formation of circRNAs. *Cell*. 2015;160(6):1125–1134. PMID: 25768908. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.014>
22. Hong J, Zhou J, Fu J, et al. Phosphorylation of Serine 68 of Twist1 by MAPKs stabilizes Twist1 Protein and Promotes Breast Cancer Cell Invasiveness. *Cancer Res*. 2011;71(11):3980–3990. PMID: 21502402. PMCID: PMC3107354. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2914>
23. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res*. 2009;19(2):156–172. PMID: 19153598. PMCID: PMC4720263. <http://doi.org/10.1038/cr.2009.5>
24. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013;19(11):1423–1437. PMID: 24202395. PMCID: PMC3954707. <http://doi.org/10.1038/nm.3394>
25. Puram SV, Tirosh I, Parkhi AS, et al. Single-Cell Transcriptomic Analysis of Primary and Metastatic Tumor Ecosystems in Head and Neck Cancer. *Cell*. 2017;171(7):1611–1624.e24. PMID: 29198524. PMCID: PMC5878932. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.044>
26. Shibue T, Weinberg RA. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(10):611–629. PMID: 28397828. PMCID: PMC: 5720366. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.44>
27. Long H, Xiang T, Qi W, et al. CD133+ ovarian cancer stem-like cells promote non-stem cancer cell metastasis via CCL5 induced epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget*. 2015;6(8):5846–5859. PMID: 25788271. PMCID: PMC4467406. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.3462>
28. Brier B, Pierce SE, Kroeger C, et al. Integrin-β4 identifies cancer stem cell-enriched populations of partially mesenchymal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(12):E2337–E2346. <http://doi.org/10.1073/pnas.1618298114>
29. Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(6):449–458. PMID: 16723991. <http://doi.org/10.1038/nrc1886>
30. Krebs AM, Mitschke J, Lasierra Losada M, et al. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer. *Nat Cell Biol*. 2017;19(5):518–529. PMID: 28414315. <http://doi.org/10.1038/ncb3513>
31. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*. 2014;158(5):1110–1122. PMID: 25171411. PMCID: PMC4149753. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.013>
32. Revenu C, Gilmour D. EMT 2.0: shaping epithelia through collective migration. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19(4):338–342. PMID: 19464162. <http://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.007>
33. Tsai JH, Donaher JL, Murphy DA, et al. Spatiotemporal regulation of epithelial-mesenchymal transition is essential for squamous cell carcinoma metastasis. *Cancer Cell*. 2012;22(6):725–736. PMID: 23201165. PMCID: PMC3522773. <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.09.022>
34. Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(8):793–802. PMID: 16120859. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa050434>
35. Klein CA. Selection and adaptation during metastatic cancer progression. *Nature*. 2013;501(7467):365–372. PMID: 24048069. <http://doi.org/10.1038/nature12628>
36. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(2):81–94. PMID: 29115304. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.166>
37. Koren S, Reavie L, Couto JP, et al. PIK3CA(H1047R) induces multipotency and multi-lineage mammary tumours. *Nature*. 2015;525(7567):114–118. PMID: 26266975. <http://doi.org/10.1038/nature14669>
38. Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT. *Nature*. 2018;556(7702):463–468. PMID: 29670281. <http://doi.org/10.1038/s41586-018-0040-3>
39. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139(5):871–890. PMID: 19945376. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>
40. Saxena M, Stephens MA, Pathak H, et al. Transcription factors that mediate epithelial-mesenchymal transition lead to multidrug resistance by upregulating ABC transporters. *Cell Death Dis*. 2011;2(7):e179. PMID: 21734725. PMCID: PMC3199722. <http://doi.org/10.1038/cddis.2011.61>
41. Byers LA, Diao L, Wang J, et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res*. 2013;19(1):279–290. PMID: 23091115. PMCID: PMC3567921. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1558>
42. Hata AN, Niederst MJ, Archibald HL, et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med*. 2016;22(3):262–269. PMID: 26828195. PMCID: PMC4900892. <http://doi.org/10.1038/nm.4040>

43. Terry S, Savagner P, Ortiz-Cuaran S, et al. New insights into the role of EMT in tumor immune escape. *Mol Oncol*. 2017;11(7):824–846. PMID: 28614624. PMCID: PMC5496499. <http://doi.org/10.1002/1878-0261.12093>

44. Dongre A, Rashidian M, Reinhardt F, et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Contributes to Immunosuppression in Breast Carcinomas. *Cancer Res*. 2017;77(15):3982–3989. PMID: 28428275. PMCID: PMC5541771. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-3292>

45. Noman MZ, Janji B, Abdou A, et al. The immune checkpoint ligand PD-L1 is upregulated in EMT-activated human breast cancer cells by a mechanism involving ZEB-1 and miR-200. *Oncotarget*. 2017;6(1):e1263412. PMID: 28197390. PMCID: PMC5283623. <http://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1263412>

46. Kudo-Saito C, Shirako H, Takeuchi T, et al. Cancer metastasis is accelerated through immunosuppression during Snail-induced EMT of cancer cells. *Cancer Cell*. 2009;15(3):195–206. PMID: 19249678. <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.01.023>

47. Byers LA, Gerber D, Peguero J, et al. A phase I/II and pharmacokinetic study of BGB324, a selective AXL inhibitor as monotherapy and in combination with erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cancer*. 2016;69(1):S18–S19. [http://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)32636-3](http://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)32636-3)

48. Pattabiraman DR, Brier B, Kober KI, et al. Activation of PKA leads to mesenchymal-to-epithelial transition and loss of tumor-initiating ability. *Science*. 2016;351(6277):aad3680. PMID: 26941323. PMCID: PMC5131720. <http://doi.org/10.1126/science.aad3680>

49. Herbertz S, Sawyer JS, Stauber AJ, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4479–4499. PMID: 26309397. PMCID: PMC4539082. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S86621>

Сведения об авторах

Пасечникова Елизавета Александровна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>

Бодня Вадим Николаевич, д. м. н., врач-онколог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

Кадошцев Дмитрий Вадимович, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>

Георгиева Анастасия Юрьевна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Шевчук Даниил Дмитриевич, студент 5-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Elizaveta A. Pasechnikova, Postgraduate Student of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7337-4618>

Vadim N. Bodnya, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

Dmitry V. Kadomtsev, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9610-5525>

Anastasiya Yu. Georgieva, Postgraduate Student of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5166-047X>

Vladimir A. Porhanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Head of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Daniil D. Shevchuk, 5th year student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5881-8767>

Conflict of interest: none declared.