

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ РАЗНЫХ СТАДИЙ

Н.И. Поспехова¹, доктор биологических наук, В.П. Шубин¹, кандидат биологических наук,
А.С. Цуканов¹, кандидат медицинских наук, В.Н. Кашников¹, кандидат медицинских наук,
С.А. Фролов¹, доктор медицинских наук, С.И. Ачкасов¹, доктор медицинских наук, профессор,
О.И. Сушков¹, кандидат медицинских наук, Ю.А. Шельгин^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор

¹Государственный научный центр колопроктологии Минздрава России,
Российская Федерация, 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2;

²Кафедра колопроктологии Российской медицинской академии последипломного образования,
Российская Федерация, 123423, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

E-mail: npospekhova@mail.ru

Введение. Колоректальный рак (КРР) часто метастазирует даже при опухолях небольшого размера, что является основной причиной смерти от этого заболевания. Для диссеминации клетки опухоли используют сложный многоступенчатый процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), приводящий к трансформации эпителиального фенотипа клеток в мезенхимальный.

Цель исследования. Определение эпителиально-мезенхимального перехода на основе генного экспрессионного профиля и соматических молекулярно-генетических изменений в образцах КРР разных стадий, в том числе при перитонеальном канцероматозе.

Методы. Исследовали образцы опухолей 46 больных КРР разных стадий, в том числе с перитонеальным канцероматозом. Для определения программы ЭМП анализировали изменение экспрессии генов ZEB1, ZEB2, CDH1, VIM, SNAIL1 методом ПЦР в реальном времени. Соматические мутации в генах KRAS и BRAF определяли методом прямого секвенирования. Тест на микросателлитную нестабильность проводили методом фрагментного анализа.

Результаты. Эпителиально-мезенхимальный переход детектирован в 16 (34,8%) случаях, в том числе у 10 из 11 больных с перитонеальным канцероматозом. Эти опухоли с мезенхимальным подтипом отличались высокой частотой соматических мутаций, микросателлитной стабильностью, низкой степенью дифференцировки.

Заключение. Идентификация ЭМП может служить показателем высокого метастатического потенциала опухоли, что особенно значимо на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, профиль экспрессии генов, эпителиально-мезенхимальный переход, перитонеальный канцероматоз

EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION IN COLORECTAL CANCER OF DIFFERENT STAGES

N.I. Pospekhova¹, V.P. Shubin¹, A.S. Tsukanov¹, V.N. Kashnikov¹, S.A. Frolov¹, S.I. Achkasov¹, O.I. Sushkov¹, Yu.A. Shelygin^{1,2}

¹State Scientific Center of Coloproctology, Salyama Adilya Str., 2, Moscow, Russian Federation, 123423

²Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
Salyama Adilya Str., 2, Moscow, Russian Federation, 123423

Introduction. Colorectal cancer (CRC) often metastasizes even if the tumor is small in size that is the main cause of death. Complex process of epithelial-mesenchymal transition (EMT) is required for dissemination of tumor cells. EMT leads to the transformation of epithelial phenotype of cells to their mesenchymal phenotype.

The aim of the study was the determination of epithelial-mesenchymal transition based on the gene expression profile and somatic molecular genetic alterations in colon cancer samples at different stages, including the peritoneal carcinomatosis.

Methods. Forty six CRC patients including cases with peritoneal carcinomatosis were investigated. To determine the program for EMT ZEB1, ZEB2, CDH1, VIM, SNAIL1 gene expression profiling was analyzed with the use of real-time PCR. Somatic mutations in KRAS and BRAF were analyzed by direct sequences. Microsatellite instability was determined by the fragment analysis.

Results. Epithelial-mesenchymal transition was detected in 16 cases (34,8%), including 10 of 11 patients with peritoneal carcinomatosis. These mesenchymal subtype tumors were distinguished with high frequency of somatic mutations, microsatellite stability and low grade of differentiation

Conclusion. Identification of EMT can provide an indication of high metastatic potential of the tumor that is especially important at the early stages of the disease.

Key words: colon cancer, gene expression profile, epithelial-mesenchymal transition, peritoneal carcinomatosis

ВВЕДЕНИЕ

Преобладающее большинство злокачественных опухолей толстой кишки являются аденокарциномами и развиваются из эпителия слизистой оболочки кишки. По мере прогрессии раковые клетки инфильтрируют окружающую строму, проникают в кровеносные и лимфатические сосуды и пассивно переносятся в отдаленные органы, где образуют опухолевые метастазы. Распространение первичной опухоли, метастазирование — основная причина смерти при колоректальном раке (КРР). В 2002 г. французский онколог J.P. Thiery [1] предложил гипотезу, объясняющую процесс метастазирования. Диссеминация клеток опухоли — это сложный многоступенчатый процесс, приводящий к трансформации эпителиального фенотипа клеток в мезенхимальный. Этот процесс назвали эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП — epithelial-mesenchymal transition). Программа ЭМП играет важнейшую роль в формировании и дифференцировке различных органов и тканей при эмбриональном развитии. Как патологический процесс ЭМП запускает опухолевую прогрессию, формируя способность клеток к миграции, инвазии в прилегающую строму, проникновению в кровотоки [1–3]. При развитии ЭМП в раковых клетках происходит изменение транскрипционного профиля значительного числа генов — гиперэкспрессируются некоторые транскрипционные факторы (*SNAIL1/2*, *TWIST*, *ZEB1/2* и др.), мезенхимальные маркеры и, наоборот, супрессируются маркеры эпителиального фенотипа.

Цель настоящего исследования — изучение ЭМП на основе генного экспрессионного профиля при КРР разных стадий, в том числе при перитонеальном канцероматозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования служили образцы опухоли и неизменной слизистой оболочки толстой кишки (всего 103 образца), полученные во время операции от 46 больных КРР, находившихся на лечении в ГНЦ колопроктологии в период с ноября 2012 г. по октябрь 2013 г. В 34 случаях собраны парные образцы опухоль — нормальная слизистая оболочка кишки; от 10 больных получено по 3 образца — опухоль, канцероматозный узел, нормальная слизистая оболочка кишки; в 1 случае синхронного первичного множественного КРР — образцы 2 опухолей и слизистой; в 1 случае — образцы канцероматозного узла и неизменной слизистой оболочки кишки. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

ДНК из ткани опухоли выделяли с использованием набора «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ДНК-технология, Россия) согласно протоколу производителя. Суммарную РНК выделяли из образцов ткани, немедленно после взятия помещенных в лизирующий раствор, с помощью набора PureLink RNA Mini Kit (Ambion, США) по протоколу производителя. Качество выделения РНК проверяли при электрофорезе продукта в

1,8% агарозном геле. Продукт окрашивали бромидом этидием и анализировали с помощью системы анализа изображений GelDoc XR+ (Bio-Rad, США) в ультрафиолетовом свете. Концентрацию выделенной РНК измеряли на спектрофотометре P300 (IMPLEN).

Определение соматических мутаций в генах *KRAS* (2 экзон, кодоны 12/13) и *BRAF* (15 экзон, V600E) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Терцик» (ДНК-технология, Россия) с последующим секвенированием по 2 комплементарным цепям на приборе ABI PRISM 3500 (8 capillaries; Applied Biosystems, США).

Определение микросателлитной нестабильности в образцах опухоли исследовали по 5 маркерам (NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26) методом фрагментного анализа на приборе ABI PRISM 3500 (8 capillaries; Applied Biosystems).

Реакцию обратной транскрипции проводили, используя набор ImProm-II™ Reverse Transcriptase (Promega), по протоколу производителя. После проведения реакции измеряли концентрацию кДНК на спектрофотометре P300, IMPLEN.

С помощью ПЦР в реальном времени измеряли уровень экспрессии генов, используя прибор StepOnePlus (Applied Biosystems, США). Условия проведения ПЦР — объем смеси 20 мкл, состав: 100–200 нг кДНК; по 10 pM специфичных для каждого гена праймеров, 2 mM dNTP, 0,5 е.а. Taq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Россия), буфер для ПЦР, краситель EvaGreen. Нормализацию полученных значений Ct для исследуемых генов проводили по Ct генов контроля. Использовали 3 гена контроля —

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

| Показатель | n |
|---------------------------------|--------------|
| Всего больных | 46 |
| Средний возраст (пределы), годы | 63,2 (32–81) |
| Мужчины/женщины | 19/27 |
| Локализация опухоли: | |
| прямая кишка | 4 |
| левые отделы | 25 |
| правые отделы | 17 |
| Стадия рака: | |
| I (T1–2N0M0) | 2 |
| II (T3–4N0M0) | 16 |
| III (Т(любая)N1–2M0) | 14 |
| IV (Т(любая)N(любая)M1) | 3 |
| Канцероматоз | 11 |
| Дифференцировка опухоли: | |
| высокодифференцированные G1 | 0 |
| умереннодифференцированные G2 | 29 |
| низкодифференцированные G3 | 1 |
| слизистые G3 | 14 |
| неизвестно | 2 |

Примечание: в случае гистологически смешанных опухолей указана дифференцировка по основному компоненту.

GAPDH, ACTB, TFRC. Изменение уровня экспрессии рассчитывали, используя метод $\Delta\Delta Ct$.

Статистический анализ выполняли с помощью стандартного пакета программ Statistica (версия 10.0, Statsoft Inc., США). Использовали критерии χ^2 и точный критерий Фишера на основе 4-клеточных таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом ПЦР в реальном времени проанализировали экспрессию генов в опухолевых образцах больных РТК (n=46), гетерогенным по TNM-классификации и морфологическим характеристикам. Учитывали более чем 2-кратное изменение уровня экспрессии в опухоли по сравнению с показателем в неизменной слизистой оболочке каждого гена (т.е. значение модуля десятичного логарифма $\geq 0,3$).

Во всех опухолевых образцах определяли соматические мутации в генах *KRAS* (2-й экзон, кодоны G3 – 9 из 16 (56%) случаев по сравнению с 6 (22%) из 27 – в эпителиальных опухолях; различие статистически достоверно ($\chi^2=5,49$; $p=0,019$). К мезенхимальным опухолям относятся 6 случаев КРР II–IV стадии (6 из 35 наблюдений; 17%). Примечательно, что из 11 случаев канцероматоза ЭМП зафиксирован в 10: 6 – в образце канцероматозного узла, 1 – только в первичной опухоли, 3 – и в опухоли, и в канцероматозном узле.

По современным представлениям, ЭМП, приводящий к трансформации неподвижных клеток эпителия в мобильные, инвазивные клетки, играет центральную роль в метастазировании рака, в частности КРР. Этот процесс – многоступенчатый и сопровождается структурно-функциональными изменениями в клетках опухоли с последующей трансформацией морфологии клеток [1–3].

В исследованиях последних лет изучение генных транскрипционных профилей, анализ соматических мутаций, определение MSI, статуса метилирования генов служит основанием для выделения различных молекулярных подтипов КРР. Генетическая классификация КРР, разработанная Р. Роерман и соавт. [4], выделяет 3 подтипа опухолей (А, В и С).

Частота мутаций в гене *KRAS* выше в мезенхимальном подтипе опухоли и составляет 50%. Мутация V600E в гене *BRAF* обнаружена только в этих опухолях, различие статистически значимо ($p=0,037$). Суммарная частота мутаций обоих генов при ЭМП-положительном и ЭМП-негативном раке (соответственно 68,7 и 33,3%) также статистически достоверно различается ($p=0,031$).

Эпителиальные (без ЭМП) и мезенхимальные (с ЭМП) подтипы опухоли гетерогенны по клиническим и патоморфологическим характеристикам (табл. 4). Средний возраст выявления и локализация КРР у пациентов не отличается для обеих групп опухолей. КРР у мужчин у 10 (53,0%) из 19 больных представлен мезенхимальными опухолями по сравнению с 6 (28,5%) из 27 женщин; различие статистически достоверно ($\chi^2=4,55$; $p=0,033$). Опухоли, в которых наблюдается ЭМП, чаще низкодифференцированные: 27 – в эпителиальных опухолях; различие статистически достоверно ($\chi^2=5,49$; $p=0,019$). К мезенхимальным опухолям относятся 6 случаев КРР II–IV стадии (6 из 35 наблюдений; 17%). Примечательно, что из 11 случаев канцероматоза ЭМП зафиксирован в 10: 6 – в образце канцероматозного узла, 1 – только в первичной опухоли, 3 – и в опухоли, и в канцероматозном узле.

По современным представлениям, ЭМП, приводящий к трансформации неподвижных клеток эпителия в мобильные, инвазивные клетки, играет центральную роль в метастазировании рака, в частности КРР. Этот процесс – многоступенчатый и сопровождается структурно-функциональными изменениями в клетках опухоли с последующей трансформацией морфологии клеток [1–3].

В исследованиях последних лет изучение генных транскрипционных профилей, анализ соматических мутаций, определение MSI, статуса метилирования генов служит основанием для выделения различных молекулярных подтипов КРР. Генетическая классификация КРР, разработанная Р. Роерман и соавт. [4], выделяет 3 подтипа опухолей (А, В и С).

| опухоли с ЭМП | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1T | 3C | 4T | 11C | 12T | 21T | 26C | 27C | 28T | 29C | 33C | 37T | 40C | 41C | 46C | 48T2 |
| ZEB1 | 0,73 | 0,85 | 1,62 | 2,23 | 0,56 | 0,29 | 0,68 | 0,08 | 1,08 | 0,46 | 0,36 | 1,13 | 0,82 | 1,76 | 1,08 | 0,45 |
| ZEB2 | 1,04 | 0,98 | 4,56 | 1,49 | 0,98 | 1,05 | 0,94 | 1,05 | 0,9 | 0,55 | 1,11 | 0,7 | 1,77 | 0,63 | 1,18 | 0,6 |
| CDH1 | -0,66 | -0,86 | -0,33 | -0,9 | -0,88 | -0,49 | -0,74 | -0,92 | -0,44 | -0,51 | -0,38 | -0,2 | -0,33 | -0,27 | -0,33 | -0,15 |
| SNAIL | 1,52 | 1,51 | 1,51 | -0,08 | 0,08 | 1,56 | -0,12 | 0,93 | 1,1 | 0,56 | 1,42 | 0,65 | 0,33 | 1,03 | 1,11 | 0,47 |
| VIMEN | 1,09 | 1,89 | 1,68 | 2,14 | 1,38 | 0,83 | 0,72 | 1,15 | 1,16 | 0,6 | 1,31 | 0,66 | 0,6 | 1,16 | 1,52 | 0,71 |
| опухоли без ЭМП | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2T | 5T | 6T | 9T | 10T | 14T | 16T | 17T | 19T | 20T | 23T | 24T | 34T | 36T | 38T | 39T |
| ZEB1 | -0,25 | -0,09 | -0,11 | 0,66 | 0,36 | 0,58 | 1,17 | 0,32 | 0,12 | -1,18 | 0,44 | 0,46 | -0,22 | -0,16 | 0,83 | 0,34 |
| ZEB2 | -0,16 | -0,25 | 0,3 | -0,22 | -0,59 | -0,52 | -0,43 | -0,43 | -0,27 | -1,12 | -0,43 | -0,06 | 0,4 | -0,08 | 0,29 | -0,15 |
| CDH1 | 0,3 | 0,69 | 0,87 | 0,52 | 0,37 | 0,75 | 0,72 | 0,48 | -0,3 | 0,4 | -0,07 | 0,34 | 0,27 | 0,58 | -0,14 | 0,58 |
| SNAIL | 0,08 | -0,14 | 0,38 | 0,67 | 0,74 | 0,29 | 0,86 | 0,71 | 0,46 | 0,41 | 0,19 | -0,01 | 0,65 | 0,31 | 1,08 | 0,43 |
| VIMEN | 0,03 | 0,15 | 0,05 | 0,55 | 0,9 | 0,4 | 0,43 | 0,49 | -0,08 | 1,04 | -0,12 | 0,3 | 0,59 | -0,09 | 0,33 | 0,5 |

Изменение экспрессии 5 генов в разных опухолях: цифра – десятичный логарифм изменения уровней экспрессии; черная заливка – значения, отражающие повышение уровня экспрессии гена в опухоли в 2 раза и более; косая штриховка – значения, отражающие понижение уровня экспрессии гена в опухоли в 2 раза и более; T – образец первичной опухоли; C – образец канцероматозного узла

Молекулярно-генетическими критериями классификации явились ЭМП, дефект в системе репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair), проявляющийся высоким уровнем микросателлитной нестабильности, и пролиферативная активность клеток. L. Marisa и соавт. [5] выделяют 7 подтипов KPP, J. Zhu и соавт. [6] описаны 3 подтипа рака. Однако во всех работах один из подтипов KPP – это рак, ассоциированный с развитием программы ЭМП.

В нашем исследовании ЭМП детектировали в образцах KPP на основании координированного изменения экспрессии генов *ZEB1*, *ZEB2*, *SNAI1*, *CDH1*, *VIM*. Белки *ZEB1*, *ZEB2*, *SNAI1* являются транскрипционными факторами и, наряду с некоторыми другими, играют ключевую роль в развитии процесса ЭМП [7–9]. Белки E-кадгерин (кодируемый геном *CDH1*) и виментин (кодируемый *VIM*) – соответственно эпителиальные и мезенхимальные клеточные маркеры. Повышенная экспрессия (а часто и гиперэкспрессия) *ZEB1*, *ZEB2*, *SNAI1*, *VIM* и значительное снижение экспрессии *CDH1* указывали на развитие программы ЭМП, в результате клетки опухоли приобретали мезенхимальный фенотип. Отсутствие такого экспрессионного профиля характеризует опухоли с эпителиальным фенотипом. Из 46 образцов ЭМП выявлен в 16: в 10 случаях – при прогрессии KPP в виде канцероматозного поражения и в 6 – в опухолях II–IV стадии. Во многих исследованиях, в частности в работе [4] указывается, что мезенхимальный подтип KPP – опухоль с изначально неблагоприятным прогнозом, резистентная к адъювантной химиотерапии. В нашей выборке значительную группу представляли больные (n=11) KPP с перитонеальным канцероматозом. Считается, что источником канцероматозных очагов являются мигрировавшие в брюшную полость клетки первичной опухоли. По-видимому, именно клетки с мезенхимальным фенотипом, не экспрессирующие

CDH1, и, как следствие, – с нарушением регуляции межклеточной адгезии, являются таким источником. К мезенхимальному фенотипу относятся 9 из

Таблица 2

СРЕДНИЙ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ И ДИАПАЗОН ИЗМЕНЕНИЙ ДЛЯ РАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ

| Ген | Опухоли с ЭМП среднее значение lg | Опухоли без ЭМП среднее значение lg |
|--------------|--------------------------------------|--|
| <i>ZEB1</i> | 0,9 (0,23–2,23) | -0,33 (-2,63–0,58) |
| <i>ZEB2</i> | 1,22 (0,55–4,56) | -0,22 (-1,27–0,77) |
| <i>VIM</i> | 1,16 (0,6–2,14) | -0,31 (-2,11–0,55) |
| <i>SNAI1</i> | 0,85 (-0,12–1,56) | 0,44 (-0,43–4,86) |
| <i>CDH1</i> | -0,75 (-1,91–0,15) | -0,33 (-0,87–0,3) |

Примечание. Значения представлены в десятичных логарифмах; в скобках – пределы колебаний.

Таблица 3

ЧАСТОТА СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *KRAS*, *BRAF* И МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ОПУХОЛЯХ

| Ген | Опухоли с ЭМП (n=16) | Опухоли без ЭМП (n=30) | p |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| | число мутаций, абс. (%) | | |
| <i>KRAS</i> (12/13 кодоны) | 8 (50) | 10 (33,3) | 0,347 |
| <i>BRAF</i> (V600E) | 3 (18,75)* | – | 0,037 |
| <i>KRAS+BRAF</i> | 11 (68,75)* | 10 (33,3)* | 0,031 |
| MSS | 16 (100) | 25 (83,3) | 0,147 |
| MSI-H | – | 5 (16,7) | |

Примечание: * – статистически значимые различия; MSS – микросателлитно стабильные опухоли; MSI-H – микросателлитная нестабильность высокого уровня.

Таблица 4

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ

| Характеристика | Опухоли с ЭМП | Опухоли без ЭМП |
|---------------------------------|---------------|-----------------|
| Средний возраст (пределы), годы | 64,1 (45–80) | 62,7 (32–81) |
| Мужчины/женщины | 10/6 | 9/21 |
| Локализация опухоли | | |
| прямая кишка | 1 | 3 |
| левые отделы | 9 | 16 |
| правые отделы | 6 | 11 |
| Стадия рака | | |
| I (T1–2N0M0) | 0 | 2 |
| II (T3–4N0M0) | 3 | 13 |
| III (T(любая)N1–2M0) | 2 | 12 |
| IV (T(любая)N(любая)M1) | 1 | 2 |
| Канцероматоз | 10 | 1 |
| Дифференцировка опухоли | | |
| высокодифференцированные G1 | 0 | 0 |
| умеренно дифференцированные G2 | 7 | 22 |
| низкодифференцированные G3 | 1 | 0 |
| слизистые G3 | 8 | 6 |
| неизвестно | 0 | 2 |

11 протестированных образцов канцероматозного узла. В 1 случае ЭМП обнаружен только в опухоли. Интересно, что конкордантность по ЭМП наблюдали только в 3 случаях, когда мы обнаружили почти идентичный экспрессионный профиль в первичной опухоли и канцероматозном узле. Возможно, клетки первичной опухоли со временем могут терять мезенхимальный фенотип (обратный процесс ЭМП) [10] и(или) мы имеем дело с выраженной гетерогенностью опухоли. Таким образом, выявление нами ЭМП в большинстве случаев канцероматоза служит подтверждением агрессивного течения заболевания и плохого прогноза для КРР мезенхимального подтипа. Если рассматривать опухоли I–III стадии, ЭМП детектирован в 5 образцах из 32 (15,6%); это совпадает с данными Р. Коерман и соавт. [4], которые относят к С-подтипу (мезенхимальный подтип) 16% опухолей.

Частота соматических мутаций в генах *KRAS* и *BRAF* в опухолях обоих подтипов различна и выше в мезенхимальном подтипе, причем *BRAF*-мутация V600E обнаружена только в этих опухолях. По данным [4], мезенхимальный подтип КРР также обогащен мутациями этих генов, особенно *BRAF*. Активирующие мутации в этих генах интерпретируют как фактор плохого прогноза КРР [11]. Ассоциация мута-

ций с мезенхимальным фенотипом опухоли показана Е. Makrodouli и соавт. [12]. Полученные ими на клеточных линиях аденокарциномы толстой кишки данные демонстрируют, что *BRAF*-V600E индуцирует миграцию и инвазивные свойства клеток. Одна из мутаций *KRAS* – G12V также повышает способность клеток к миграции и инвазии [12]. Отметим, что нами из 8 мутаций *KRAS*, обнаруженных в ЭМП-позитивных опухолях, мутация G12V встретилась дважды, в остальных опухолях ее частота составила 1 из 10. Опухоли с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) относились к эпителиальному подтипу, что согласуется с традиционной интерпретацией микросателлитной нестабильности опухоли как фактора хорошего прогноза.

Таким образом, исследование генного экспрессионного профиля позволяет идентифицировать опухоли, в которых осуществляется программа ЭМП. Классификация рака на основе определения ЭМП позволяет выделять более злокачественный мезенхимальный подтип, связанный с низкой дифференцировкой опухоли и наличием метастатического поражения. Ассоциация ЭМП с перитонеальным канцероматозом свидетельствует о высоком метастатическом потенциале ЭМП-позитивных опухолей, что особенно значимо на ранних стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 6: 442–54.
2. Yang J., Weinberg R.A. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev. Cell*. 2008; 14 (6): 818–29.
3. Thiery J., Acloque H., Huang R., Nieto M. Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*. 2009; 139: 871–90.
4. Roepman P., Schlicker A., Tabernero J. et al. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int. J. Cancer*. 2013; 134 (3): 552–62.
5. Marisa L., de Reynies A., Duval A. et al. Gene Expression Classification of Colon Cancer into Molecular Subtypes: Characterization, Validation, and Prognostic Value. *PLoS Med*. 2013; 10 (5): e1001453.
6. Zhu J., Wang J., Shi Z. et al. Deciphering Genomic Alterations in Colorectal Cancer through Transcriptional Subtype-Based Network Analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e79282.
7. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nature Rev. Cancer*. 2007; 7: 415–28.
8. Joyce T., Cantarella D., Isella C. et al. A molecular signature for Epithelial to Mesenchymal transition in a human colon cancer cell system is revealed by large-scale microarray analysis. *Clin. Exp. Metastasis*. 2009; 26 (6): 569–87.
9. Lim J., Thiery J. Epithelial-mesenchymal transitions: insights from Development. *Development*. 2012; 139: 3471–86.
10. Sipos F., Galamb O. Epithelial-to-mesenchymal and mesenchymal-to-epithelial transitions in the colon. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18 (7): 601–8.
11. Souglakos J., Philips J., Wang R. et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer*. 2009; 101 (3): 465–72.
12. Makrodouli E., Oikonomou E., Koc M. et al. BRAF and RAS oncogenes regulate Rho GTPase pathways to mediate migration and invasion properties in human colon cancer cells: a comparative study. *Mol. Cancer*. 2011; 10: 118.

Поступила 26 декабря 2013 г.

Новости науки

ДИЕТА ЧЕЛОВЕКА ДОЛЖНА БЫТЬ ЭКОЛОГИЧНА

Диетология предполагает прежде всего влияние пищи на здоровье человека. Новый взгляд на проблему предложен в журнале *Nature*. Урбанизация и повышение потребления привели к смещению пищевых привычек в сторону рафинированных сахаров, масла, обработанных жиров и мяса. Если ситуация не изменится, то к 2050 г. эти тенденции приведут к

увеличению продукции газов, вызывающих парниковый эффект, примерно на 80%. Значительно увеличится частота сахарного диабета типа 2, сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. Экологи предлагают активно пропагандировать низкокалорийную диету, которая может привести к снижению выработки газов, вызывающих парниковый эффект.

[*Nature*, 2014, vol. 346, p. 729–735]