

Для цитирования: Завьялова М.В., Кузнецов Г.А., Григорьева Е.С., Таширева Л.А., Письменный Д.С., Перельмутер В.М. Ассоциация экспрессии интегринов в ткани опухоли с гематогенным метастазированием рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(6): 103–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-103-110

For citation: Zavyalova M.V., Kuznetsov G.A., Grigoryeva E.S., Tashireva L.A., Pismenny D.S., Perelmuter V.M. Association of integrin expression in tumor tissue with hematogenic metastasis of breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(6): 103–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-103-110

АССОЦИАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ИНТЕГРИНОВ В ТКАНИ ОПУХОЛИ С ГЕМАТОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. Завьялова^{1,2}, Г.А. Кузнецов², Е.С. Григорьева¹, Л.А. Таширева¹,
Д.С. Письменный^{1,2}, В.М. Перельмутер¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Гематогенные метастазы при раке молочной железы чаще всего являются причиной летального исхода. Необходим поиск диагностических маркеров, которые могли бы прогнозировать риск и локализацию возможных гематогенных метастазов. Одним из подходов к решению такой задачи является изучение экспрессии интегринов, которые участвуют в процессах, обуславливающих прогрессирование карцином.

Цель исследования – изучить ассоциацию экспрессии интегринов в ткани опухоли при гематогенном метастазировании у больных раком молочной железы. **Материал и методы.** В исследование включено 72 больных (средний возраст – 51 ± 12 лет) с неспецифицированной инвазивной протоковой карциномой молочной железы T1–4N0–3M0–1 стадии, со всеми молекулярно-биологическими подтипами (люминальный А, люминальный Б, HER2-позитивный и трижды негативный). Биопсийный материал исследовался до начала противоопухолевого лечения. Экспрессию интегринов в опухолевых клетках оценивали иммуногистохимическими методами. Использовались антитела CD61 (интегрин $\beta 3$, Invitrogen, США), CD104 (интегрин $\beta 4$, Invitrogen, США), CD51 (интегрин αV , Invitrogen, США). **Результаты.** У пациенток с гематогенными метастазами чаще выявлялась цитоплазматическая, но не цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD61 ($p=0,036$). Цитоплазматическая и мембранная колокализация CD104 чаще выявлялась при метастатическом поражении головного мозга по сравнению с поражением легких ($p=0,026$) и костей ($p=0,036$). Экспрессия интегрин CD51 чаще ассоциировалась с метастазами в легких, чем с метастатическим поражением костей ($p=0,045$). **Заключение.** Частота и локализация гематогенных метастазов у больных раком молочной железы ассоциированы с наличием и локализацией в опухолевой клетке экспрессии CD61, CD104 и CD51.

Ключевые слова: рак молочной железы, интегрины, гематогенные метастазы, первично-метастатический рак.

ASSOCIATION OF INTEGRIN EXPRESSION IN TUMOR TISSUE WITH HEMATOGENIC METASTASIS OF BREAST CANCER

M.V. Zavyalova^{1,2}, G.A. Kuznetsov², E. S. Grigoryeva¹, L.A. Tashireva¹,
D.S. Pismenny^{1,2}, V.M. Perelmuter¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Background. Distant hematogenous metastasis is the leading cause of tumor-related death from breast cancer. To prevent metastasis, prognostic markers for predicting the risk and location of hematogenous metastases are required. In this regard, it is of great importance to study the expression of integrins involved in the most important processes that determine the progression of cancer. **The objective of the study** was to investigate the association of integrin expression in tumor tissue with hematogenous metastasis of patients with breast cancer. **Material and Methods.** The study included 72 patients (average age – 51 ± 12 years) with stage T1–4N0–3M0–1 unspecified invasive ductal breast carcinoma, with all molecular biological subtypes (luminal A, luminal B, HER2-positive and triple negative). The biopsy material was examined before the start of antitumor treatment. Expression of integrins in tumor cells was assessed by immunohistochemical methods. Antibodies CD61 (integrin $\beta 3$, Invitrogen, USA), CD104 (integrin $\beta 4$, Invitrogen, USA), CD51 (integrin αV , Invitrogen, USA) were used. **Results.** In patients with hematogenous metastases, cytoplasmic rather than cytoplasmic/membrane colocalization, CD61 expression was more often detected ($p=0.036$). Cytoplasmic and membrane colocalization of CD104 was more frequently detected in brain metastases compared to lung ($p=0.026$) and bone ($p=0.036$) metastases. Expression of CD51 integrin was more often associated with lung metastases than with bone metastases ($p=0.045$). **Conclusion.** The frequency and localization of hematogenous metastases in breast cancer patients are associated with the presence and localization of CD61, CD104 and CD51 expression in the tumor cell.

Key words: breast cancer, integrins, hematogenous metastases, primary metastatic cancer.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности женщин от онкологической патологии. Несмотря на то, что в последнее время увеличилось число наблюдений, когда диагностируется рак молочной железы I или II стадии, при первом обращении больных за медицинской помощью продолжают встречаться случаи диссеминированного РМЖ [1]. Отдаленные метастазы чаще всего являются причиной наступления летальных исходов при РМЖ. В связи с этим актуальным является поиск прогностических параметров, ассоциированных с гематогенным метастазированием. Изучение интегринавого профиля первичной опухоли представляется важным объектом такого поиска [2, 3].

Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы-гликопротеины, имеющие короткий цитоплазматический С-концевой, трансмембранный и длинный внеклеточный N-концевой домены. Внеклеточные домены служат для связывания с различными лигандами. В состав интегринов входит две субъединицы: α и β . Субъединица α необходима для передачи сигнала на цитоскелет, благодаря чему может изменяться форма клетки. Благодаря субъединице β осуществляется взаимо-

действие с внеклеточным матриксом. Различные комбинации α - и β -цепей представляют собой более 20 интегринов, связывающихся с различными лигандами, наибольшее значение среди которых придают фибронектину, ламинину, витронектину, коллагенам. Взаимодействие с указанными компонентами межклеточного матрикса обеспечивает инвазивный рост и клеточную миграцию [2]. Интегрины играют важную роль в интравазации и экстравазации – важнейших этапах гематогенного метастазирования [4]. Интегрины, которые распознают мотивы RGD, составляют наиболее важное подсемейство интегриновых рецепторов, играющих важную роль в метастазировании [5].

Благодаря межклеточным взаимодействиям и взаимодействию с межклеточным матриксом интегрины рассматривают как один из ключевых моментов опухолевой инвазии и метастазирования. CD104 (интегрин $\beta 4$) является рецептором ламинина; CD51 (интегрин αV) представляет собой рецептор витронектина; CD61 (интегрин $\beta 3$) является структурным компонентом мембран тромбоцитов [3]. Данные интегрины представляют интерес для изучения метастатического потенциала злокачественных новообразований с реализацией в отдаленную диссеминацию.

Таблица /Table

Характеристика исследуемых групп больных
Characteristics of the groups of patients

Параметр/Parameter	Гематогенные метастазы/ Hematogenous metastases		p-level
	Нет/No (n=49)	Есть/Yes (n=23)	
Возраст/ Age, Me [Q1; Q3]	50,0 [43,0; 60,0]	54,0 [42,0; 62,0]	0,369
Характеристика первичного опухолевого узла/Primary tumor characteristics			
T1	12/49 (24 %)	2/23 (9 %)	0,131
T2	23/49 (47 %)	15/23 (65 %)	0,079
T3	4/49 (8 %)	1/23 (4 %)	0,264
T4	10/49 (21 %)	5/23 (22 %)	0,462
Степень злокачественности/Grade			
G1	2/49 (4 %)	2/23 (9 %)	0,196
G2	45/49 (92 %)	20/23 (87 %)	0,252
G3	2/49 (4 %)	1/23 (4 %)	0,500
Молекулярно-генетический тип/Molecular genetic type of breast cancer			
Люминальный A/Luminal A	9/49 (19 %)	4/23 (17,5 %)	0,439
Люминальный B HER2 отрицательный/ Luminal B HER2 negative	24/49 (49 %)	11/23 (48 %)	0,468
Люминальный B HER2 положительный/ Luminal B HER2 positive	7/49 (14 %)	4/23 (17,5 %)	0,350
HER2 положительный (не люминальный)/ HER2 positive (non Luminal)	3/49 (6 %)	3/23 (13 %)	0,158
Базальноподобный (тройной негативный)/ Basal-like (triple-negative)	6/49 (12 %)	1/23 (4 %)	0,141
Критерий N/Category N			
N0	21/49 (43 %)	1/23 (4 %)	0,008
N+	28/49 (57 %)	22/23 (96 %)	0,008
N1	17/49 (35 %)	12/23 (52 %)	0,875
N2	3/49 (6 %)	0/23 (0 %)	0,117
N3	8/49 (16 %)	10/23 (44 %)	0,051

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Цель исследования – изучить ассоциацию экспрессии интегринов в ткани опухоли при гематогенном метастазировании у больных раком молочной железы.

Материал и методы

Изучался биопсийный материал от 72 больных неспецифицированной инвазивной протоковой карциномой молочной железы T1–4N0–3M0–1, полученный до проведения противоопухолевой терапии. Средний возраст составил 51 ± 12 лет. Основную группу составили 23 пациентки с РМЖ с диагностированными на момент первичного обращения гематогенными метастазами, из них метастазы в кости диагностированы у 15, в печень – у 8, в легкие – у 5, в головной мозг – у 2 больных, в 6 случаях наблюдалось одновременное метастатическое поражение нескольких органов. В группу сравнения вошли 49 больных РМЖ без отдаленных метастазов (таблица). Исследовалась ткань первичной опухоли, полученная при трепанобиопсии под ультразвуковым контролем. Заключительный патоморфологический диагноз устанавливался

согласно классификации ВОЗ 2019 г. [6] и классификации TNM-8 [7]. В части случаев для уточнения диссеминации выполнялась биопсия очагов из ткани легких, печени, костей под контролем УЗИ или компьютерной томографии.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Оценивалась степень дифференцировки опухоли по Ноттингемской системе Скарфа–Блума–Ричардсона [8]. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела Estrogen receptor (клон 1D5, Dako, Дания), Progesteron receptor (клон PgR636, Dako, Дания), c-erbB-2 (Her2/neu) (Polyclonal Rabbit, Dako, Дания), Ki67 (клон SP6, Cell Marque, США), CD61 (интегрин $\beta 3$, клон JE22-64, Invitrogen, разведение 1:100, США), CD104 (интегрин $\beta 4$, клон JM11-06, Invitrogen, разведение 1:200, США), CD51 (интегрин αV , поликлональные, Invitrogen, разведение 1:600, США).

На основании изучения экспрессии рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER2, Ki67 устанавливали люминальный А, люминальный В HER2 отрицательный, люминальный В HER2 положительный,

HER2 положительный (не люминальный) и базальноподобный (тройной негативный) молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы.

В клетках первичной опухоли оценивалось наличие или отсутствие цитоплазматической экспрессии, а также цитоплазматическая и мембранная колокализация каждого из исследуемых интегринов. Изолированная мембранная экспрессия исследуемых интегринов не встречалась (рис. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ STATISTICA 10.0. Для оценки различий между группами по частоте встречаемости признака использовали сравнение долей (процентов). Поскольку нулевая гипотеза состоит в том, что частота случаев с экспрессией исследуемых субъединиц интегринов выше в группах с гематогенными метастазами, использовался односторонний критерий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Изучались особенности экспрессии CD61, CD104 и CD51 в ткани первичной опухоли в группах с наличием и отсутствием отдаленной диссеминации, а также с учетом локализации отдаленных метастазов. В группе больных с гематогенными метастазами случаи с позитивной цитоплазматиче-

ской экспрессией CD61 выявлялись чаще по сравнению с группой без отдаленной диссеминации (44 и 24 %; $p = 0,044$) (рис. 2). Колокализация цитоплазматической/мембранной экспрессии интегрин CD61 наблюдалась на уровне тенденции чаще в группе больных РМЖ с метастазами – 9 и 2 % соответственно ($p = 0,085$). Цитоплазматическая локализация экспрессии CD61 в группе с гематогенными метастазами обнаруживалась чаще, чем цитоплазматическая/мембранная колокализация указанного маркера (44 и 9 %, $p = 0,0036$). Значимых различий в частоте цитоплазматической экспрессии и цитоплазматической/мембранной колокализации интегрин CD61 в случаях с различной локализацией отдаленных метастазов не обнаружено.

У больных с наличием и отсутствием отдаленных метастазов не обнаружено различий экспрессии интегрин CD104 в ткани первичной опухоли как цитоплазматической (48,0 и 43,0 % соответственно, $p = 0,443$), так и цитоплазматической и мембранной колокализации (35,0 и 22,0 % соответственно, $p = 0,205$). При гематогенных метастазах отсутствовали различия частоты цитоплазматической экспрессии и колокализации экспрессии в цитоплазме и мембране (48,0 и 35,0 % соответственно, $p = 0,275$).

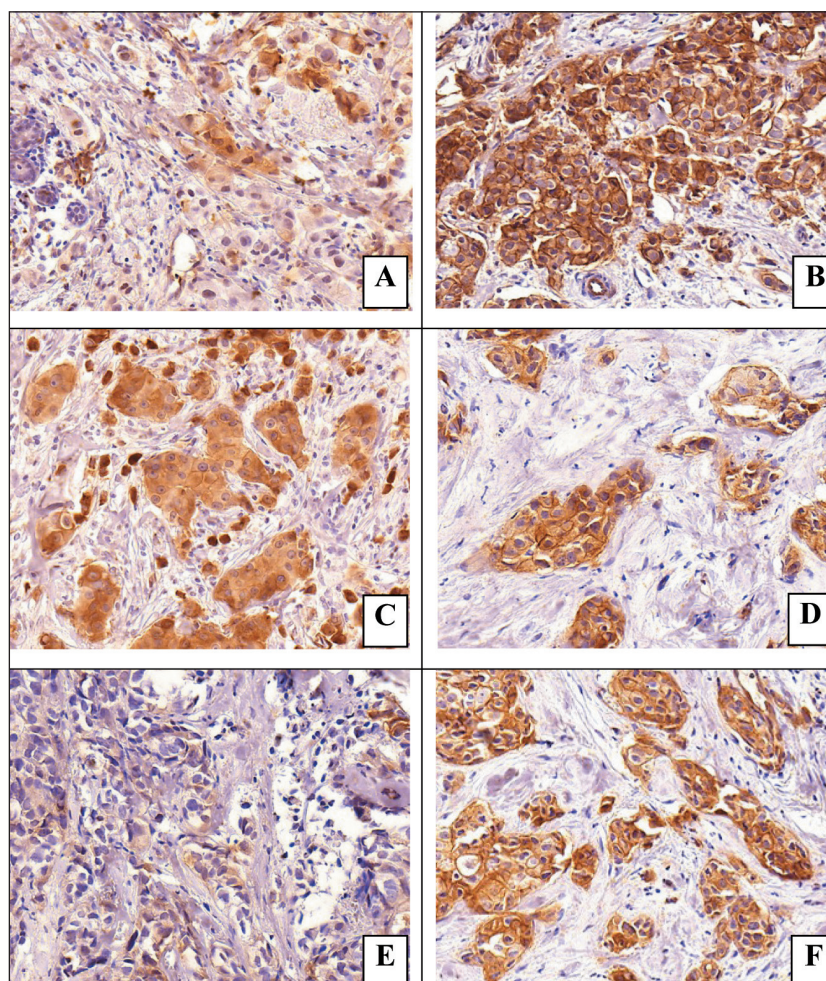


Рис. 1. Микрофото. Экспрессия интегринов в первичной опухоли:

А – цитоплазматическая экспрессия CD61; В – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD61; С – цитоплазматическая экспрессия CD104; D – цитоплазматическая/мембранная колокализация экспрессии CD104; E – цитоплазматическая экспрессия CD51; F – цитоплазматическая и мембранная колокализация экспрессии CD51. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Примечание: рисунок выполнен авторами Fig. 1. Microphoto. Expression of integrins in the primary tumor: A – cytoplasmic expression of CD61; B – cytoplasmic/membrane colocalization of CD61 expression; C – cytoplasmic expression of CD104; D – cytoplasmic/membrane colocalization of CD104 expression; E – cytoplasmic expression of CD51; F – cytoplasmic and membrane colocalization of expression CD51. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$. Note: created by the authors

В отличие от CD61 обращала на себя внимание ассоциация локализации отдаленных метастазов с цитоплазматической/мембранной колокализацией экспрессии CD104 в ткани первичной опухоли. Так, колокализация цитоплазматической и мембранной экспрессии CD104 чаще обнаруживалась при метастатическом поражении головного мозга по сравнению со случаями с метастазами в легких ($p=0,026$) или костях ($p=0,036$) (рис. 3).

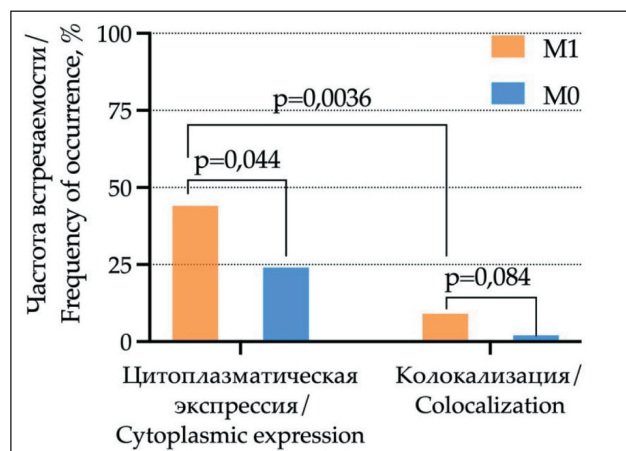


Рис. 2. Экспрессия CD61 в ткани первичной опухоли с учетом внутриклеточной локализации и наличия гематогенного метастазирования. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. Expression of CD61 in primary tumor taking into account intracellular localization and presence of distant metastasis. Note: created by the authors

Частота случаев с позитивной и негативной цитоплазматической экспрессией (33,0 и 35,0 % соответственно, $p=0,443$), цитоплазматической/мембранной колокализацией экспрессии CD51 (14,0 и 22,0 % соответственно, $p=0,197$) также не различалась у больных с наличием и отсутствием гематогенных метастазов. При метастатическом поражении отдаленных органов частота цитоплазматической экспрессии и колокализации экспрессии CD51 существенно не различалась (35,0 и 22,0 %, $p=0,164$). В то же время выявлена ассоциация экспрессии CD51 с локализацией отдаленных метастазов. При метастатическом поражении легких чаще обнаруживалась колокализация экспрессии CD51 по сравнению со случаями с метастазами в кости (60 и 20 % соответственно, $p=0,045$) (рис. 4).

Обсуждение

Обнаружены особенности внутриклеточной локализации экспрессии интегринов CD61, CD104 и CD51 в первичной опухоли у пациенток с метастатическим поражением различных отдаленных органов. В случаях с отдаленной диссеминацией чаще выявляется позитивная цитоплазматическая экспрессия интегрин CD61 по сравнению с наблюдениями без отдаленных метастазов. Имеются наблюдения, показывающие, что увеличение экспрессии интегрин $\beta 3$ (CD61) в клетках 4T1 тройного негативного рака молочной железы

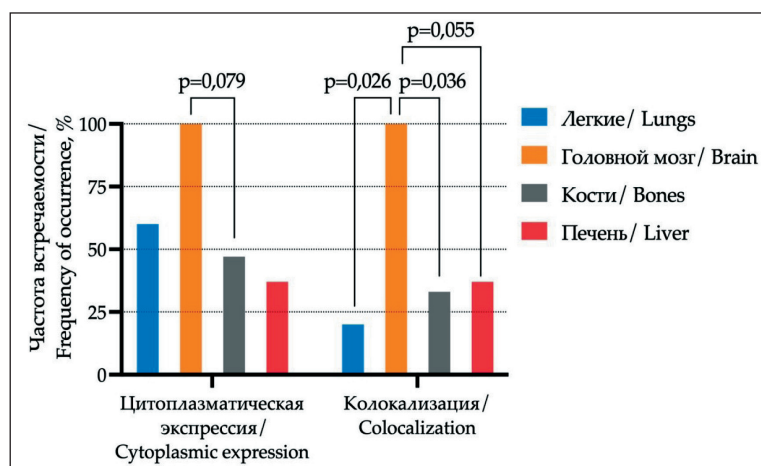


Рис. 3. Экспрессия интегрин CD104 в ткани первичной опухоли с учетом локализации отдаленных метастазов. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Expression of CD104 in primary tumor taking into account localization of distant metastasis. Note: created by the authors

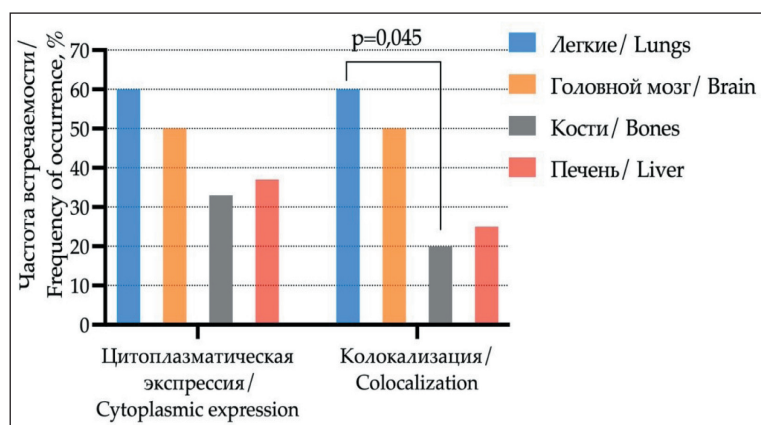


Рис. 4. Экспрессия интегрин CD51 в ткани первичной опухоли с учетом локализации отдаленных метастазов. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 4. Expression of CD51 in primary tumor taking into account intracellular localization and presence of distant metastasis. Note: created by the authors

мышь приводит к переключению коллективного движения на движение одиночных клеток *in vitro* и метастазированию *in vivo* [9].

Интегрин $\alpha\beta 3$ (CD61) рассматривается как маркер стволовых клеток во многих типах солидных опухолей [10]. Более того, экспрессия $\alpha\beta 3$ на поверхности стволовых клеток тесно связана с фенотипом стволовых клеток, которые обладают свойствами неадгезивных опухолевых клеток и способны к якорно-независимому росту. Якорно-независимый рост рассматривают в качестве отличительной черты стволовых опухолей и прогрессирования. Установлено, что наличие $\alpha\beta 3$ критично при перепрограммировании опухолевых клеток на фенотип стволовых клеток опухоли в карциномах молочной железы, легких и поджелудочной железы [10, 11]. Имеются данные о том, что aberrantная экспрессия $\alpha\beta 3$ интегрин связана с более высокой частотой метастазирования и плохим исходом многих карцином [12, 13].

Как свидетельствуют результаты проведенного исследования, локализация отдаленных метастазов может быть связана с особенностями экспрессии CD104 и CD51, причем имеет значение внутриклеточная локализация маркера в опухолевых клетках. Так, позитивная экспрессия CD104 чаще наблюдается в случаях с метастатическим поражением головного мозга независимо от внутриклеточной локализации маркера, а в случае интегрин CD51 позитивная колокализация цитоплазматической/мембранной экспрессии наблюдалась у больных с метастазами в легких.

По данным литературы, интегрин $\beta 4$ в составе гетеродимера с $\alpha 6$ -субъединицей опосредует связывание эпителиальных клеток с базальной мембраной [12], что ассоциировано с инвазией стволовых клеток и с метастазированием рака легких в мозг [14]. Описан феномен ключевой роли экзосомаль-

ных интегринов в органотропности метастазов. Показано, что экзосомальный интегрин $\alpha\beta 4$ способен связываться с S100A4+ фибробластами и направляет метастатические клетки в легкие, в то время как интегрин $\alpha\beta 5$ специфически связывается с F4/80+ макрофагами и ассоциируется с метастазированием в печень [15]. Более того, имеются данные о том, что гетеродимер $\alpha\beta 5$ способствует связанной со стволовыми клетками инвазии и метастазированию рака легких в мозг [14].

По-видимому, несовпадение ассоциации экспрессии интегринов с локализацией гематогенных метастазов в нашем исследовании с органотропностью, обусловленной интегринными экзосом, обусловлено разными механизмами формирования гематогенных метастазов. По данным литературы, опухолевые экзосомальные интегрины участвуют в формировании преметастатических ниш, что предшествует попаданию опухолевых клеток в место развития метастаза [15].

Закключение

Экспрессия интегринов и их локализация в опухолевой клетке ассоциированы с большей частотой выявления гематогенных метастазов неспецифицированной инвазивной протоковой карциномы молочной железы (при экспрессии интегрин $\beta 3$). В отличие от экзосомальных интегринов, которые, по данным литературы, участвуют в формировании преметастатической ниши, в нашей работе опухолевые клетки с экспрессией разных интегринов, по-видимому, ассоциированы с метастазированием не столько с нацеливанием «клеток-семян», сколько с лучшей адаптацией клеток с интегрином $\beta 4$ в ткани головного мозга, а экспрессирующих αV – в легких. Механизмы, обуславливающие связь интегринов с риском развития и локализацией гематогенных метастазов, требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2021. 252 p. (in Russian)].
2. Su C.Y., Li J.Q., Zhang L.L., Wang H., Wang F.H., Tao Y.W., Wang Y.Q., Guo Q.R., Li J.J., Liu Y., Yan Y.Y., Zhang J.Y. The Biological Functions and Clinical Applications of Integrins in Cancers. *Front Pharmacol.* 2020; 11. doi: 10.3389/fphar.2020.579068.
3. Bagati A., Kumar S., Jiang P., Pyrdol J., Zou A.E., Godicelj A., Mathewson N.D., Cartwright A.N.R., Cejas P., Brown M., Giobbe-Hurder A., Dillon D., Agudo J., Mittendorf E.A., Liu X.S., Wucherpfennig K.W. Integrin $\alpha\beta 6$ -TGF β -SOX4 Pathway Drives Immune Evasion in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Cell.* 2021; 39(1): 54–67. doi: 10.1016/j.ccell.2020.12.001.
4. Sökeland G., Schumacher U. The functional role of integrins during intra- and extravasation within the metastatic cascade. *Mol Cancer.* 2019; 18(1): 12. doi: 10.1186/s12943-018-0937-3.
5. Kechagia J.Z., Ivaska J., Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20(8): 457–73. doi: 10.1038/s41580-019-0134-2.
6. Lohkuhetty D., White, V.A., Watanabe R., Cree I.A. WHO Classification of Tumours. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019.
7. Bertero L., Massa F., Metovic J., Zanetti R., Castellano I., Ricardi U., Papotti M., Cassoni P. Eighth Edition of the UICC

Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch.* 2018; 472(4): 519–31. doi: 10.1007/s00428-017-2276-y.

8. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10(3s2-1): 145–82. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A., Frolova M.A. Guidelines for drug therapy of breast cancer. *Malignant Tumors.* 2020; 10(3s2-1): 145–82. (in Russian)] doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09.
9. Truong H.H., Xiong J., Ghotra V.P., Nirmala E., Haazen L., Le Dévédec S.E., Balcioglu H.E., He S., Snaar-Jagalska B.E., Vreugdenhil E., Meerman J.H., van de Water B., Danen E.H. $\beta 1$ integrin inhibition elicits a prometastatic switch through the TGF β -miR-200-ZEB network in E-cadherin-positive triple-negative breast cancer. *Sci Signal.* 2014; 7(312). doi: 10.1126/scisignal.2004751.
10. Seguin L., Kato S., Franovic A., Camargo M.F., Lesperance J., Elliott K.C., Yebra M., Mielgo A., Lowy A.M., Husain H., Cascone T., Diao L., Wang J., Wistuba I.I., Heymach J.V., Lippman S.M., Desgrosellier J.S., Anand S., Weis S.M., Cheres D.A. An integrin $\beta 3$ -KRAS-RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition. *Nat Cell Biol.* 2014; 16(5): 457–68. doi: 10.1038/ncb2953.

11. Xiong J., Yan L., Zou C., Wang K., Chen M., Xu B., Zhou Z., Zhang D. Integrins regulate stemness in solid tumor: an emerging therapeutic target. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 177. doi: 10.1186/s13045-021-01192-1.
12. Cooper J., Giancotti F.G. Integrin Signaling in Cancer: Mechanotransduction, Stemness, Epithelial Plasticity, and Therapeutic Resistance. *Cancer Cell.* 2019; 35(3): 347–67. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
13. Böger C., Warneke V.S., Behrens H.M., Kalthoff H., Goodman S.L., Becker T., Röcken C. Integrins $\alpha\beta 3$ and $\alpha\beta 5$ as prognostic, diagnostic, and therapeutic targets in gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2015; 18(4): 784–95. doi: 10.1007/s10120-014-0435-2.
14. Berghoff A.S., Kovanda A.K., Melchardt T., Bartsch R., Hainfellner J.A., Sipos B., Schittenhelm J., Zielinski C.C., Widhalm G., Dieckmann K., Weller M., Goodman S.L., Birner P., Preusser M. $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$ and $\alpha\beta 6$ integrins in brain metastases of lung cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2014; 31(7): 841–51. doi: 10.1007/s10585-014-9675-0.
15. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M., Molina H., Kohsaka S., Di Gian-natale A., Ceder S., Singh S., Williams C., Soplop N., Uryu K., Pharmed L., King T., Bojmar L., Davies A.E., Ararso Y., Zhang T., Zhang H., Hernandez J., Weiss J.M., Dumont-Cole V.D., Kramer K., Wexler L.H., Narendran A., Schwartz G.K., Healey J.H., Sandstrom P., Labori K.J., Kure E.H., Grandgenett P.M., Hollingsworth M.A., de Sousa M., Kaur S., Jain M., Mallia K., Batra S.K., Jarnagin W.R., Brady M.S., Fodstad O., Muller V., Pantel K., Minn A.J., Bissell M.J., Garcia B.A., Kang Y., Rajasekhar V.K., Ghajar C.M., Matei I., Peinado H., Bromberg J., Lyden D. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature.* 2015; 527(7578): 329–35. doi: 10.1038/nature15756.

Поступила/Received 10.03.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 21.04.2023

Принята к публикации/Accepted 12.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Кузнецов Глеб Александрович, аспирант кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия).

Григорьева Евгения Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7396-7570. Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

Таширева Любовь Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

Письменный Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач клинко-лабораторной диагностики отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7441-0790. Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6252-5319. Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

ВКЛАД АВТОРОВ

Завьялова Марина Викторовна: планирование концепции статьи, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи, контроль выполнения работы.

Кузнецов Глеб Александрович: анализ литературы по проблеме, статистическая обработка данных, оформление и подготовка текста статьи.

Григорьева Евгения Сергеевна: планирование концепции статьи, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи.

Таширева Любовь Александровна: планирование концепции статьи, интерпретация результатов исследования, оформление и подготовка текста статьи.

Письменный Дмитрий Сергеевич: оформление и подготовка текста статьи.

Перельмутер Владимир Михайлович: проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование было поддержано Российским научным фондом (грант № 21-15-00140 «Прогнозирование локализации гематогенных метастазов при раке молочной железы»).

Конфликт интересов

Автор Перельмутер В.М. (доктор медицинских наук, профессор) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2), протокол № 8952 от 24.01.2022 г.

Информированное согласие

Все пациентки подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Marina V. Zavyalova, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. Researcher ID (WOS): C-8580-2012. Author ID (Scopus): 36711031100. ORCID: 0000-0001-9429-9813.

Gleb A. Kuznetsov, Postgraduate, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Evgeniya S. Grigoryeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8571-2012. Author ID (Scopus): 21934560600. ORCID: 0000-0003-4737-8951.

Lyubov A. Tashireva, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

Dmitry S. Pismenny, MD, PhD, Physician, Clinical Laboratory Diagnostics, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57218625147. ORCID: 0000-0001-8973-8439.

Vladimir M. Perelmutter, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8227-2012. Author ID (Scopus): 8091317300. ORCID: 0000-0002-7633-9620.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina V. Zavyalova: conception and design, interpretation of study results, design and preparation of the text of the article, work performance control.

Gleb A. Kuznetsov: data collection and analysis, statistical data analysis, study conception and design.

Evgeniya S. Grigoryeva: design and concept of the study, interpretation of study results, design and preparation of the text of the article.

Lyubov A. Tashireva: design and concept of the study, interpretation of study results, design and preparation of the text of the article.

Dmitry S. Pismenny: design and preparation of the text of the article.

Vladimir M. Perelmutter: critical review with valuable intellectual content, final editing and approval of the article.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 21-15-00140 "Prediction of sites of breast cancer hematogenous metastases").

Conflict of interests

Prof. Perelmutter V.M. is member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to the study.

Compliance with Ethical Standards

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethical Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russia), protocol No. № 8952 dated January 24, 2022.

Informed consent

All patients signed written informed consent for publication of data in a medical journal, including its electronic version.