

Сведения о выполненных работах и  
полученных научных результатах в 2023 году

по проекту **«Исследование роли фосфатазы двойной специфичности DUSP1 в функциональной поляризации моноцитов и опухолеассоциированных макрофагов при раке молочной железы»**,  
поддержанному Российским научным фондом

Соглашение № 22-25-00435

Руководитель: Патышева Марина Ринатовна

Во второй год проекта было завершено исследование экспрессии гена DUSP1 в моноцитах крови больных раком молочной железы (РМЖ) до проведения предоперационной химиотерапии и после нее. Было показано, что в результате проведения неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) представленность транскриптов гена DUSP1 в моноцитах крови снижается с уровнем статистической значимости на уровне тенденции ( $p = 0,08$ ). Если до лечения экспрессия гена DUSP1 в моноцитах была ниже в группе пациентов с размером опухоли T3 (по системе TNM), то после НАХТ моноциты пациентов со стадией T4 демонстрировали уменьшение уровня мРНК DUSP1. Таким образом, экспрессия гена DUSP1 в моноцитах является параметром чувствительным к проведению НАХТ у больных РМЖ.

Белок DUSP1 экспрессируется в опухолеассоциированных макрофагах при РМЖ. Экспрессия белка DUSP1 наблюдается как в общем пуле CD68+ макрофагов, так и в CD68+CD163+ макрофагах, обладающих способностью поддерживать рост опухоли и связанных с плохим прогнозом при этом заболевании (Kaewkangsadan et al., J Immunol Res. 2017; Ramos et al., Clin Transl Immunology. 2020). При этом в ткани опухоли молочной железы экспрессия DUSP1 преобладает в CD68+CD163+ по сравнению с CD68+CD163- макрофагами.

На модели макрофагов, дифференцированных из моноцитов больных РМЖ, была показана определяющая роль липополисахарида бактериальной стенки (LPS) как фактора регуляции активности моноцитов посредством модуляции экспрессии фосфатазы двойной специфичности, DUSP1. При этом действие LPS сохраняется после воздействия цитостатических препаратов вне зависимости от механизма их действия: цисплатина, доксирубицина и циклофосфана. Нами обнаружено, что действие цисплатина значительно снижало экспрессию гена DUSP1 в макрофагах в условиях *in vitro*. Учитывая, что исследуемые макрофаги получены из моноцитов больных РМЖ, мы предполагаем, что проведение химиотерапевтического лечения, включающего цисплатин, приводит к снижению уровня мРНК DUSP1 в опухолеассоциированных макрофагах при РМЖ. Продукция провоспалительных цитокинов IL1b и TNF $\alpha$  макрофагами, дифференцированными из моноцитов больных, повышалась под действием LPS на фоне повышения экспрессии гена DUSP1 в этих

образцах. В тоже время уровень IL1b и TNF $\alpha$  в кондиционной среде снижался под действием TGF $\beta$  при снижении экспрессии гена DUSP1 только в образцах макрофагов, подвергшихся воздействию цисплатина. При добавлении цисплатина, доксирубина и циклофосфана содержание IL1b в кондиционных средах снижалось по сравнению с образцами без цитостатиков. Однако тенденция к повышению продукции IL1b после воздействия LPS сохранилась и после внесения цитостатиков.

Способность макрофагов, дифференцированных из моноцитов больных РМЖ, к миграции повышалась под действием стимулов M2-поляризации макрофагов IL4 и дексаметазона, в то время как в этих образцах уровень мРНК DUSP1 был ниже базового уровня. Макрофаги, полученные из моноцитов больных РМЖ, обладали более выраженной способностью к поглощению ацетилированного липополипептида по сравнению с макрофагами из моноцитов здоровых женщин. При этом воздействие IL4 и дексаметазона на макрофаги, полученные от больных и здоровых женщин, приводило к снижению способности поглощать ацетилированный липополипептид в обеих группах. В отношении эпидермального фактора роста, одного из важнейших факторов, определяющих развитие эпителиальных опухолей, макрофаги из группы больных РМЖ демонстрировали повышенную способность к эндоцитозу эпидермального фактора роста как на базовом уровне, так и при поляризации их в направлении M2 с помощью IL4 и дексаметазона. При этом макрофаги больных под действием IL4 и дексаметазона отличались понижением экспрессии гена DUSP1.