

УДК: 618.19-006.6-098.18:576.5:577.2]-092.4/.9

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛОНОВ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СИСТЕМЕ *IN VITRO*

**В.А. Бычков<sup>1</sup>, А.М. Певзнер<sup>1,2</sup>, Л.С. Ляпунова<sup>1</sup>, Н.Н. Ермакова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН; <sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

В настоящее время установлено, что прогрессия опухоли в значительной степени обусловлена внутриопухолевой гетерогенностью [Nowell P.C., 1976; Diaz LA Jr., 2012; Lipinski K.A. et al., 2016], когда в опухолевом очаге обнаруживаются несколько клонов злокачественных клеток, которые не только вынуждены противостоять давлению макроорганизма, но и каким-то образом взаимодействовать друг с другом. В экспериментах *in vivo* показан широкий круг позитивных и негативных взаимодействий клонов [Baban D. et al, 1993; Tsuji T. et al., 2008; Chapman A. et al., 2014; Turunen S.P. et al., 2017], однако в моделях на животных сложно изучать молекулярные механизмы взаимодействия опухолевых клеток в связи с эффектами макроорганизма. При этом работ по изучению межклеточных взаимодействий вне организма практически нет.

Целью нашей работы было определение возможности изучения межклональных взаимодействий *in vitro*, при этом моделью опухолевых клонов служили разные клеточные линии рака молочной железы (РМЖ). Заключение о наблюдаемом типе взаимодействия основывалось на изменении количества клеток разных линий после их совместной инкубации в сравнении с контролями.

Материалом служили клеточные линии MCF-7, BT-474 и MDA-MB-231, выделенные соответственно от пациенток с люминальным-А, люминальным-В и трижды негативным РМЖ. Методами исследования были изучение жизнеспособности клеток в режиме *on-line*, проведение иммуноцитохимии, анализ особенностей кинетики клеток при совместном культивировании при помощи прижизненных флуорисцентных красителей.

По результатам иммуноцитохимии, отмечается угнетение роста клеток MDA-MB-231 при инкубации совместно с BT-474 (аменсализм), а также увеличение клеток BT-474 при их инкубации совместно с MCF-7 (комменсализм). Показано также, что добавление бесклеточной культуральной среды от BT-474 снижает жизнеспособность клеточных линий MDA-MB-231 и MCF-7, что указывает на дистантный тип взаимодействия клеток. Изучение кинетики клеток при помощи флуорисцентных красителей не выявило существенных предпочтений движения клеток MDA-MB-231 и MCF-7 от BT-474 в течение периода наблюдения (12 часов).

Полученные данные подтверждают наличие разных типов межклеточных взаимодействий между клеточными линиями РМЖ, а также возможность их изучения *in vitro*.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, клеточные линии, межклеточное взаимодействие.

### Литература

1. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations // Science. – 1976. – V. 194, I.4260. – P. 23-28.
2. Diaz L.A. Jr, Williams R.T., Wu J., Kinde I., Hecht J.R., Berlin J., Allen B., Bozic I., Reiter J.G., Nowak M.A., Kinzler K.W., Oliner K.S., Vogelstein B. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. // Nature. – 2012. – V. 486, I. 7404. – P. 537-540.
3. Lipinski K.A., Barber L.J., Davies M.N., Ashenden M., Sottoriva A., Gerlinger M. Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine // Trends Cancer. – 2016. – V.2, I. 1. – P. 49-63.
4. Baban D., Matsumura Y., Kocialkowski S., Tarin D. Studies on relationships between metastatic and non-metastatic tumor cell populations using lineages labeled with dominant selectable genetic markers // Int. J. Dev. Biol. – 1993. – V. 37, I. 1. – P. 237-243.