

Мы учим и лечим
с 1888 года



СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Уразова Ольга Ивановна
д-р мед. наук,
профессор,
член-корреспондент
РАН

**Международная научная конференция
«Фундаментальные и прикладные исследования в медицине»,
посвященная 65-летию ФГБНУ ВСИМЭИ**

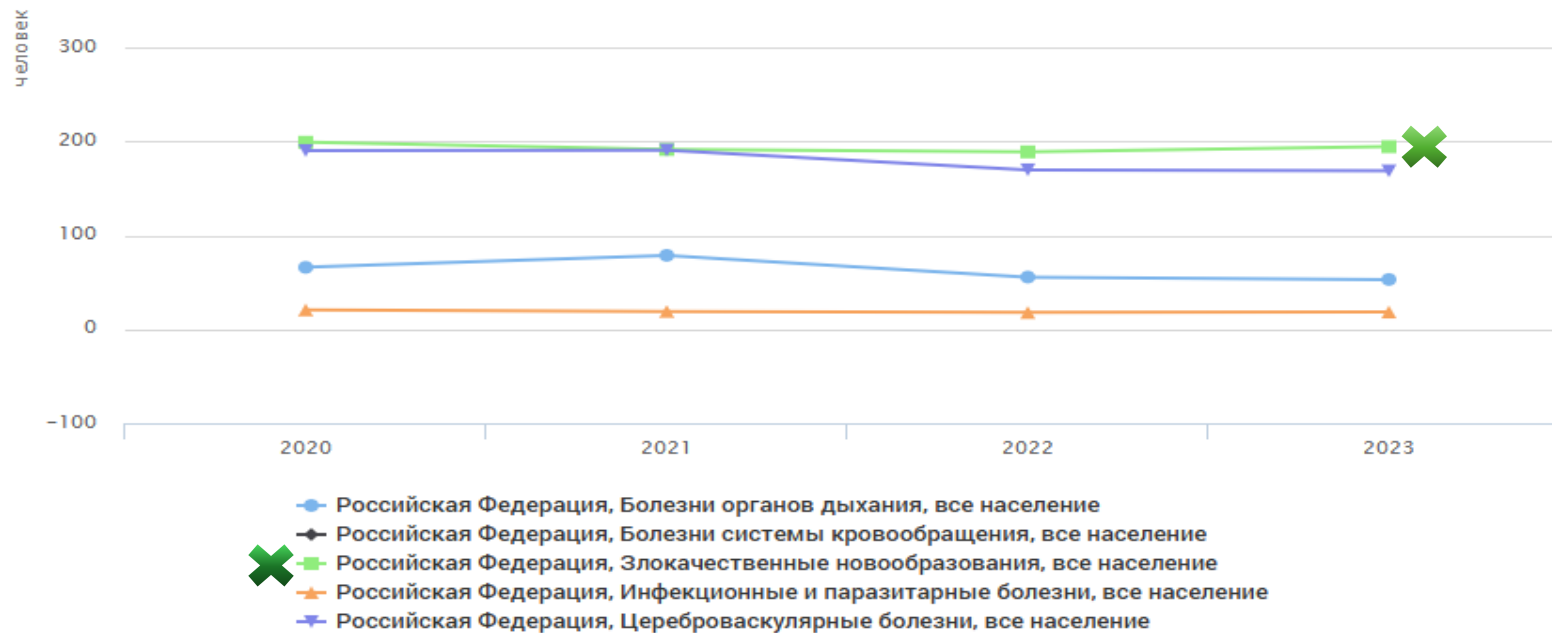
Галектины в патогенезе колоректального рака

**о. Ольхон, п. Хужир
15-19 сентября 2025**

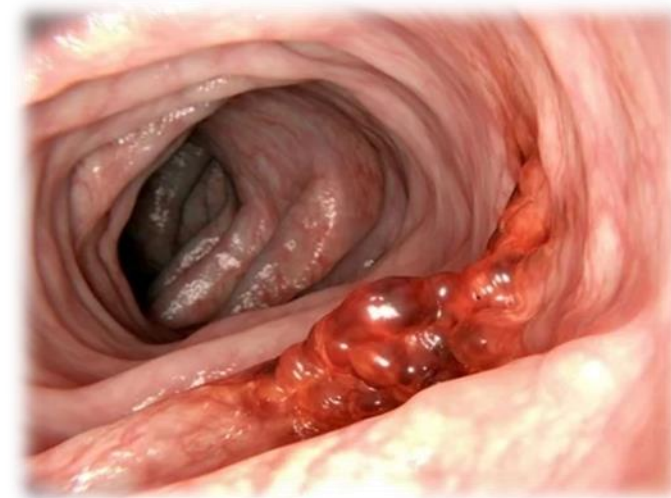
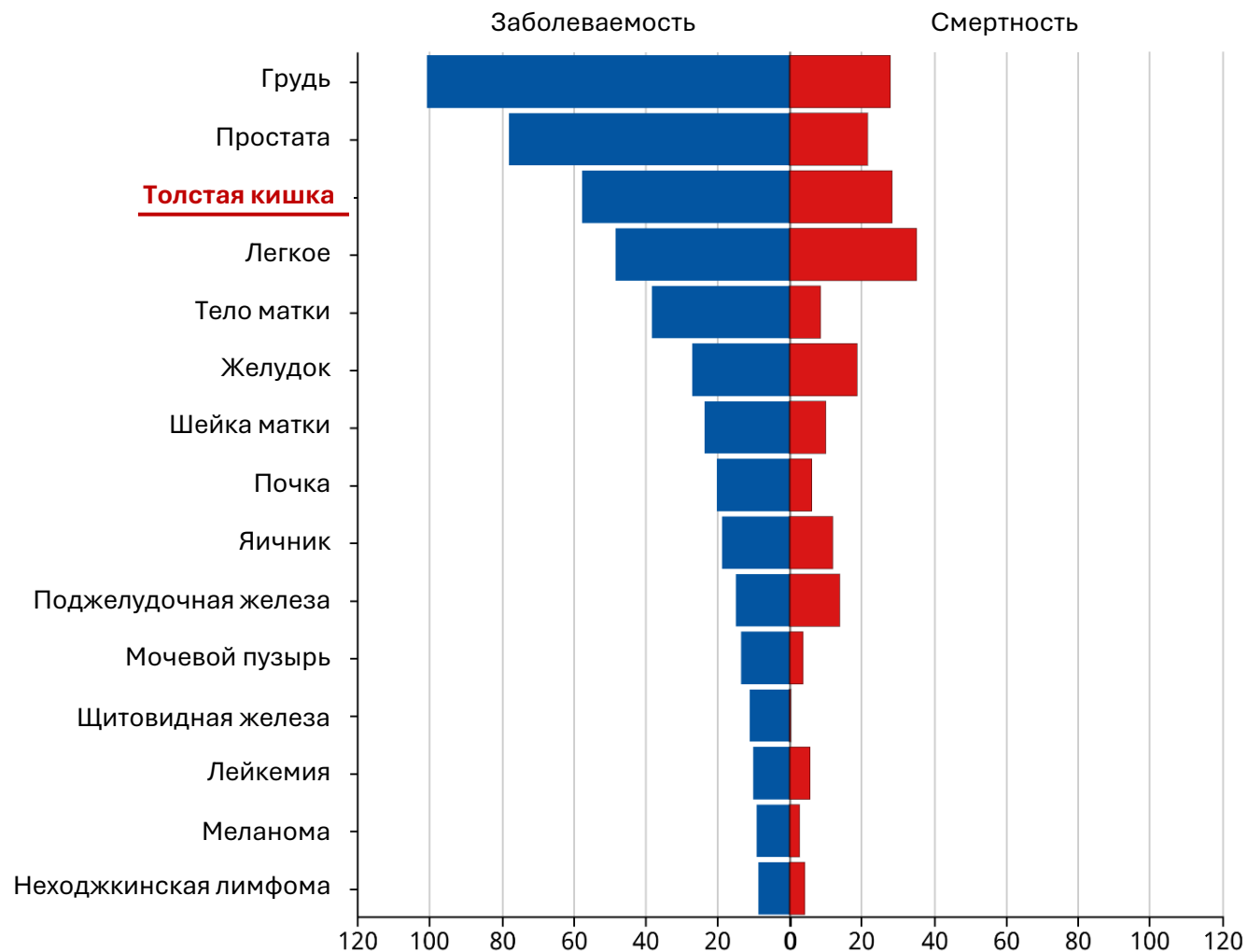
Число умерших по основным классам/причинам смерти на 100 тыс.



Онкологические заболевания остаются одной из самых частых причин смертности населения. За последние 10 лет заболеваемость выросла на 26,3%, а показатели смертности на 20,9%

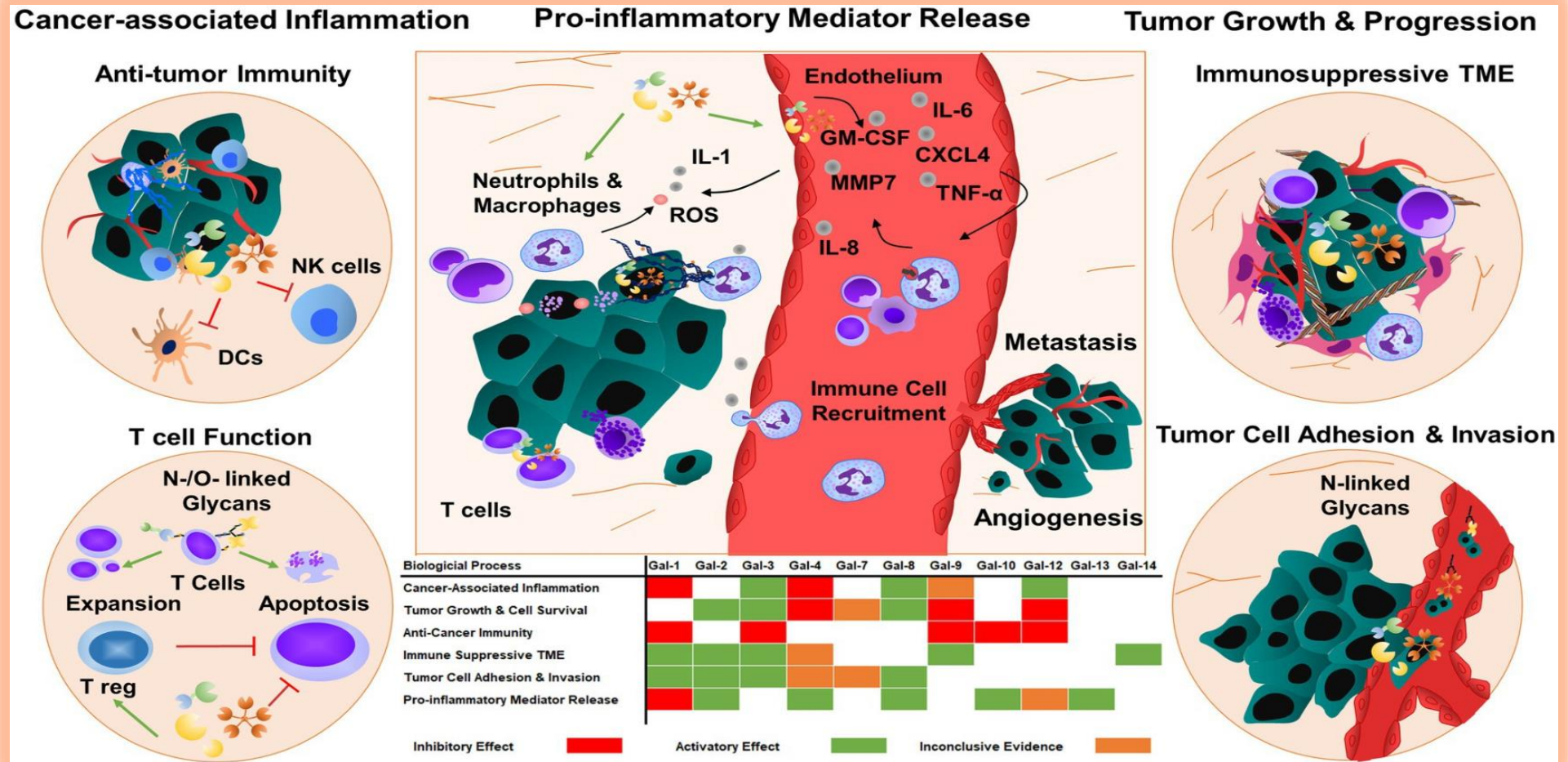


Общий коэффициент заболеваемости и смертности на 100 тыс. населения в России



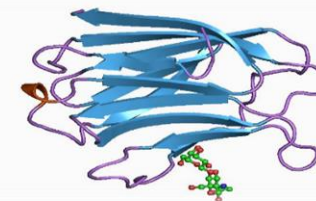
Галектины – молекулы опухоль-ассоциированного воспаления!!!

Kruk L, Braun A, Cosset E, Gudermann T and Mammadova-Bach E (2023) Galectin functions in cancer-associated inflammation and thrombosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 10:1052959

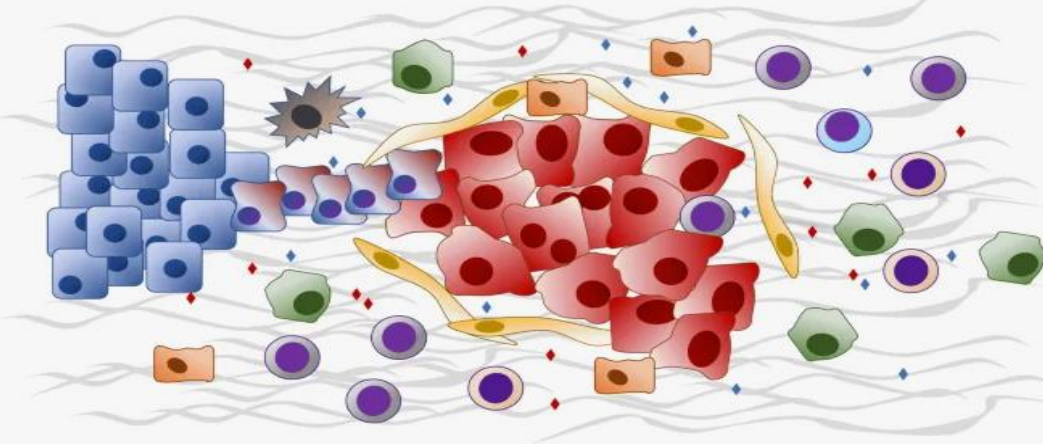
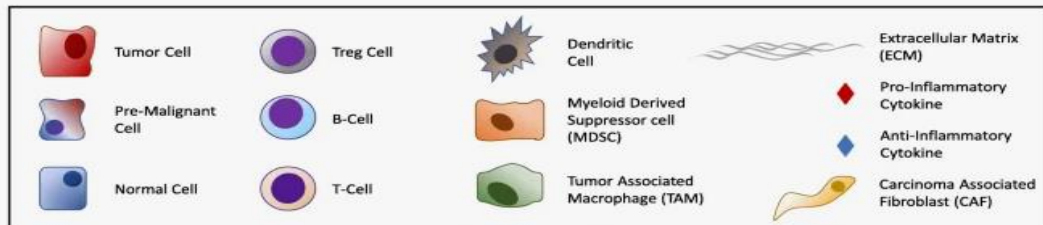




Галектин - 1



Галектин - 3



A. Types of Galectin Structures



Tandem Repeats
(Gal-4, -6, -8, -9, -12)
Two distinct galectin
CRDs

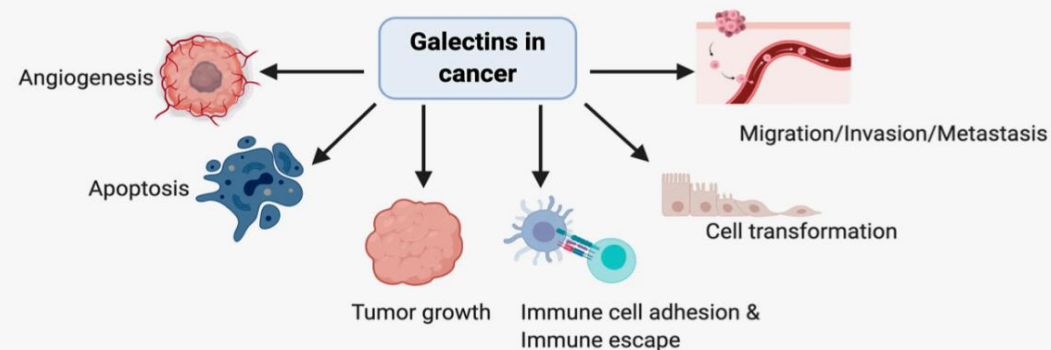


Chimera
(Gal-3)
Non-galectin
portion and a
galectin CRD



Proto or dimeric type
(Gal-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15)
Two identical galectin
CRDs

B. Galectin Functions in cancer



Эффекты при опухолевой патологии:

Агрегация клеток / формирование опухоли

Метастазирование - адгезия и миграция клеток,

ангиогенез (в т.ч. **через активацию экспрессии ростовых факторов**)

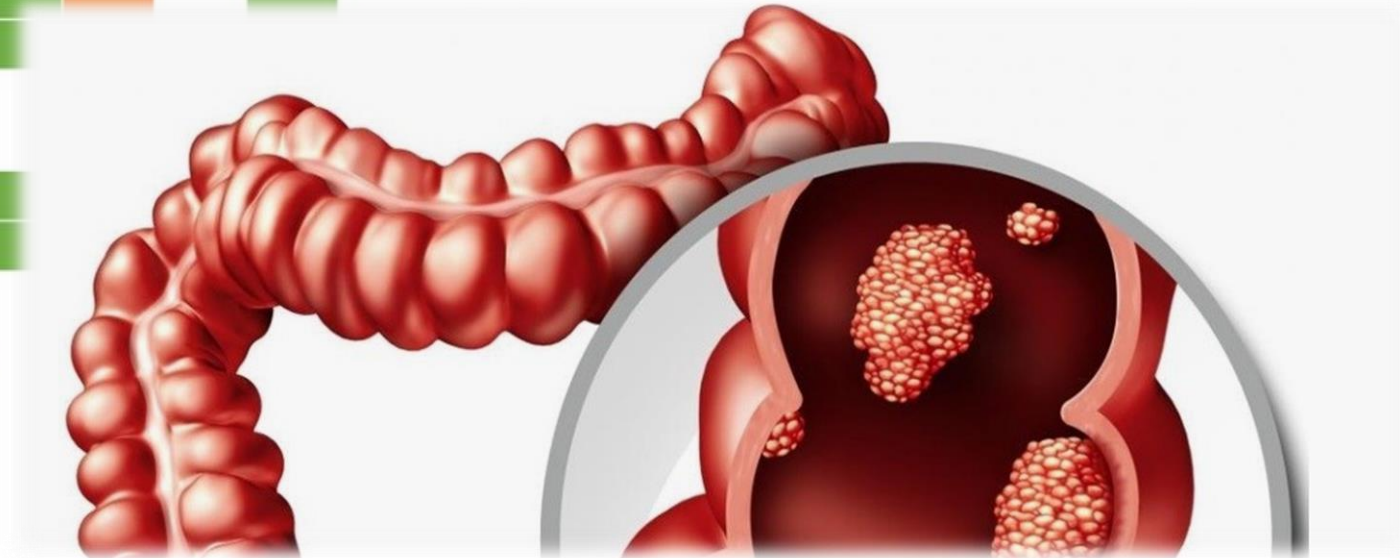
Инвазивный рост опухоли

Апоптоз активированных Т-лимфоцитов → **угнетение противоопухолевого иммунитета**

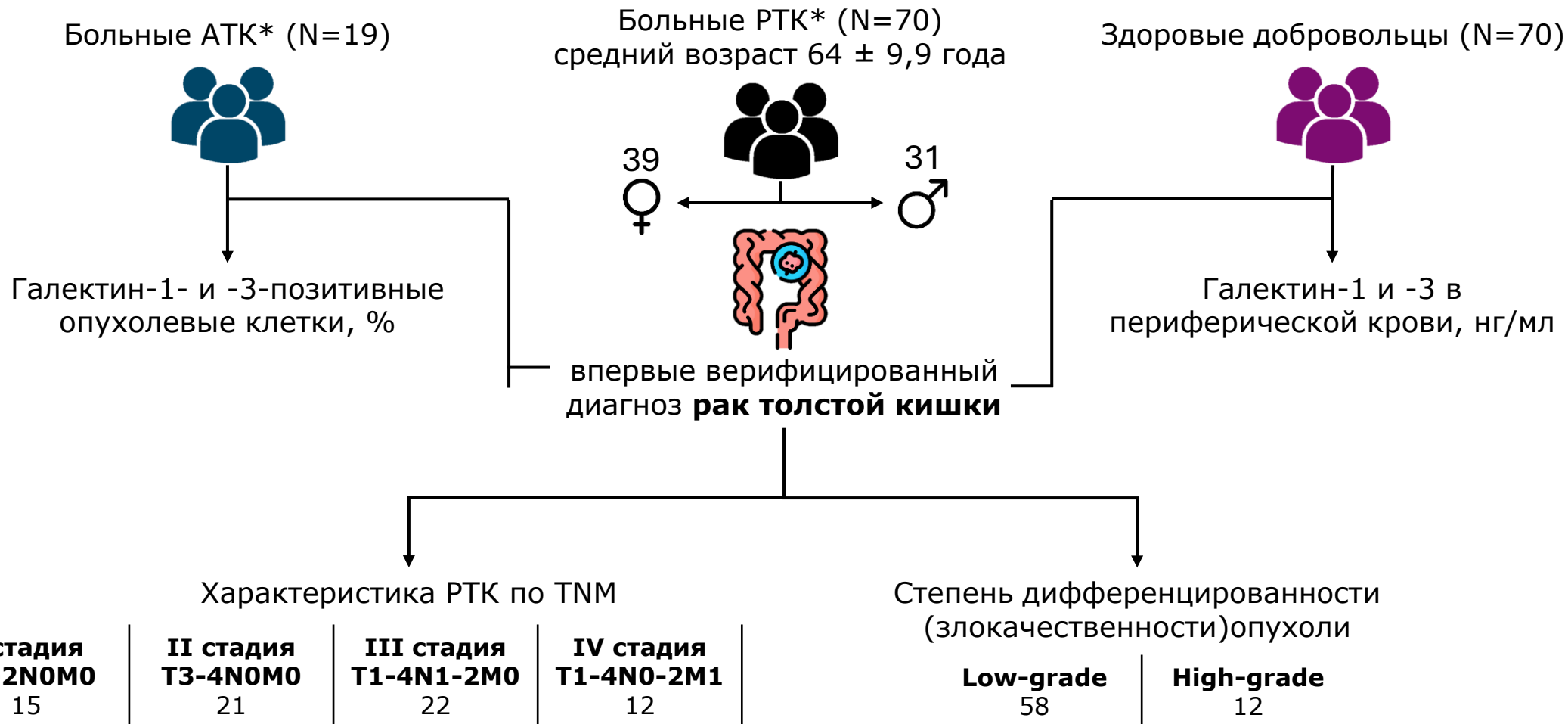
ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить влияние галектинов 1 и 3 на состояние противоопухолевого иммунитета, ангиогенеза и клинико-морфологические параметры опухоли у больных раком толстой кишки

Biological Process	Gal-1	Gal-2	Gal-3	Gal-4	Gal-7	Gal-8	Gal-9	Gal-10	Gal-12	Gal-13	Gal-14
Cancer-Associated Inflammation	Inhibitory		Activatory	Inhibitory		Activatory			Activatory		
Tumor Growth & Cell Survival		Activatory	Activatory	Inhibitory							
Anti-Cancer Immunity	Inhibitory		Inhibitory								
Immune Suppressive TME	Activatory	Activatory	Activatory								
Tumor Cell Adhesion & Invasion	Activatory	Activatory	Activatory								
Pro-inflammatory Mediator Release	Inhibitory	Activatory		Activatory							
Inhibitory Effect	Inhibitory										
Activatory Effect		Activatory	Activatory			Activatory			Activatory		



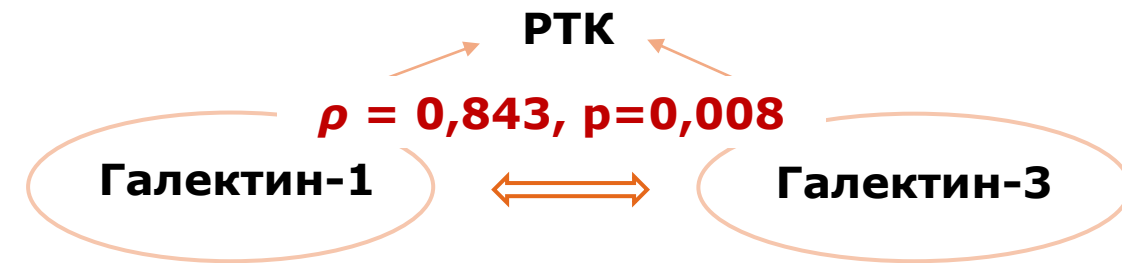
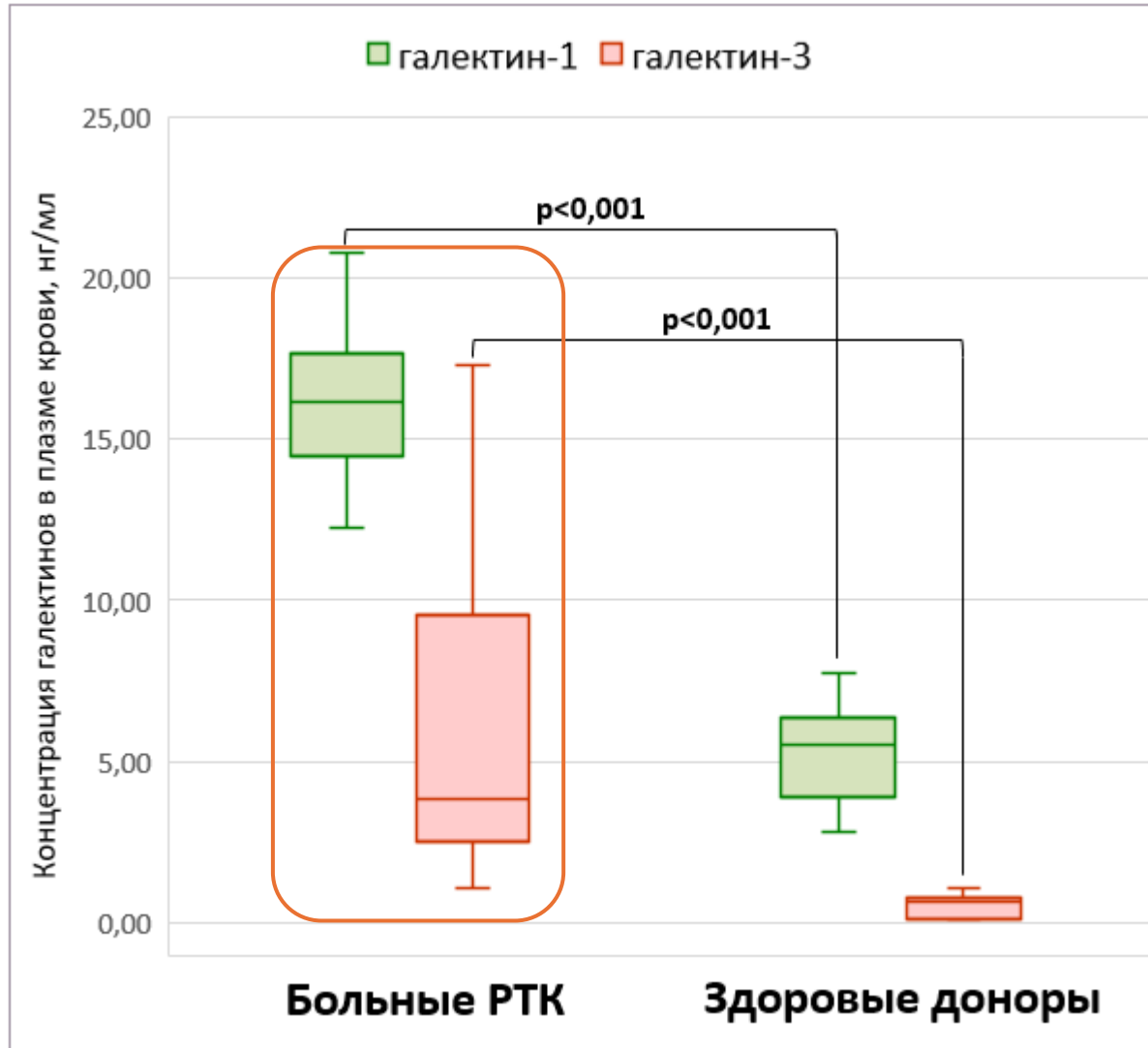
ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



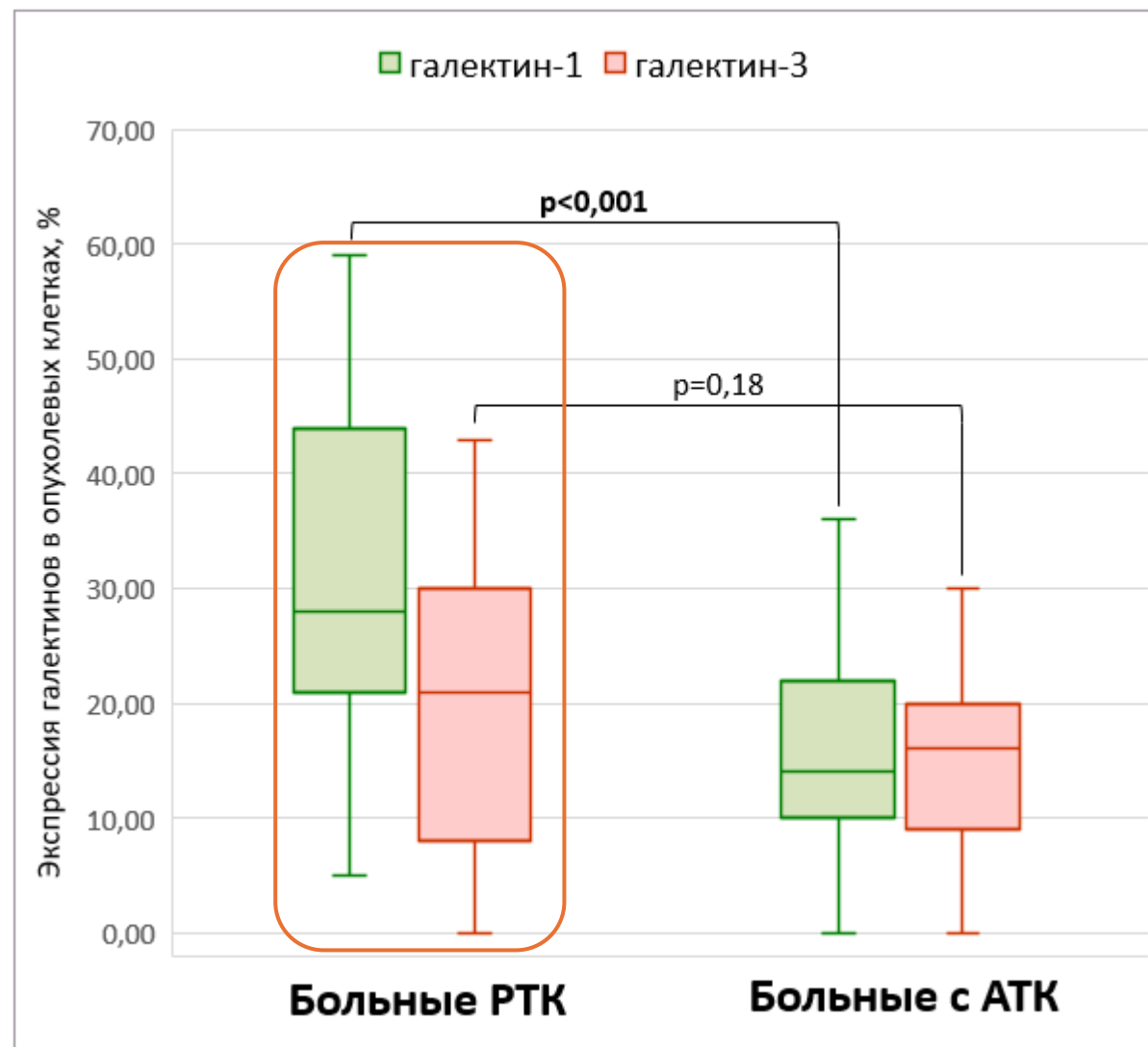
Критерии исключения: возраст <40 и >80 лет, обострение хронических заболеваний, острые воспаления, аллергические реакции, гнойные процессы, первично-множественный рак, противоопухолевая терапия в анамнезе, отказ от участия в исследовании.

* Пациенты находились на лечении и состояли на диспансерном учете в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»

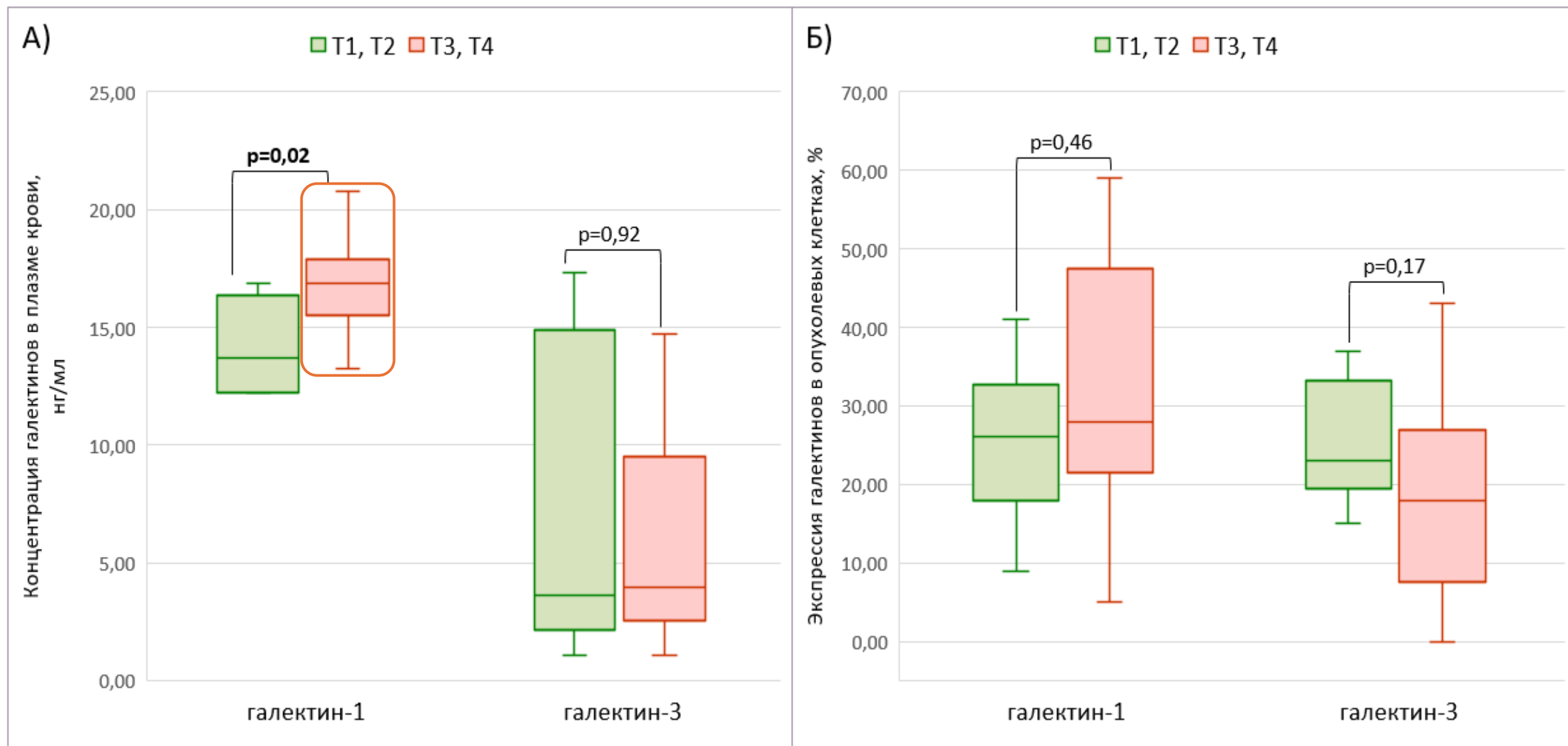
Концентрация галектинов-1 и -3 в плазме крови у больных РТК



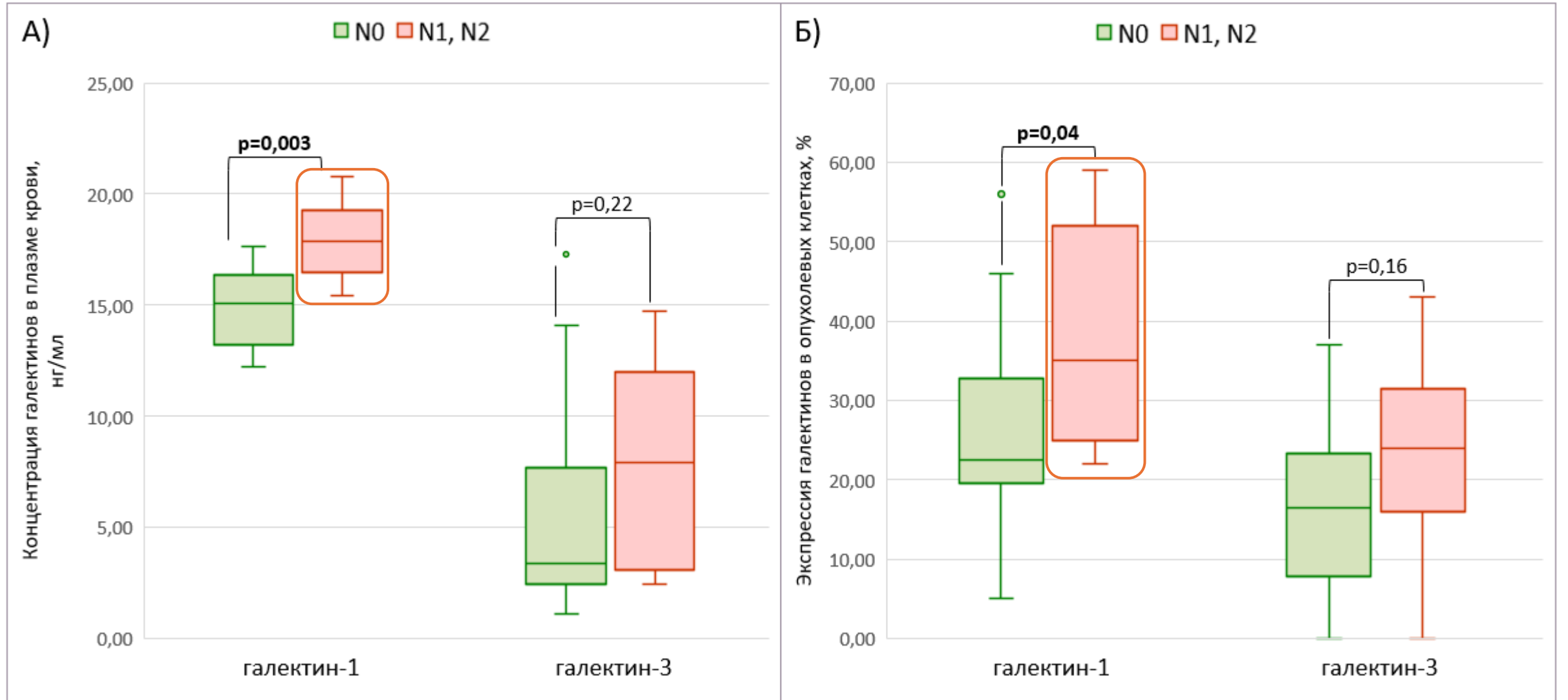
Доля галектин-1+ и галектин-3+ опухолевых клеток у больных РТК и АТК



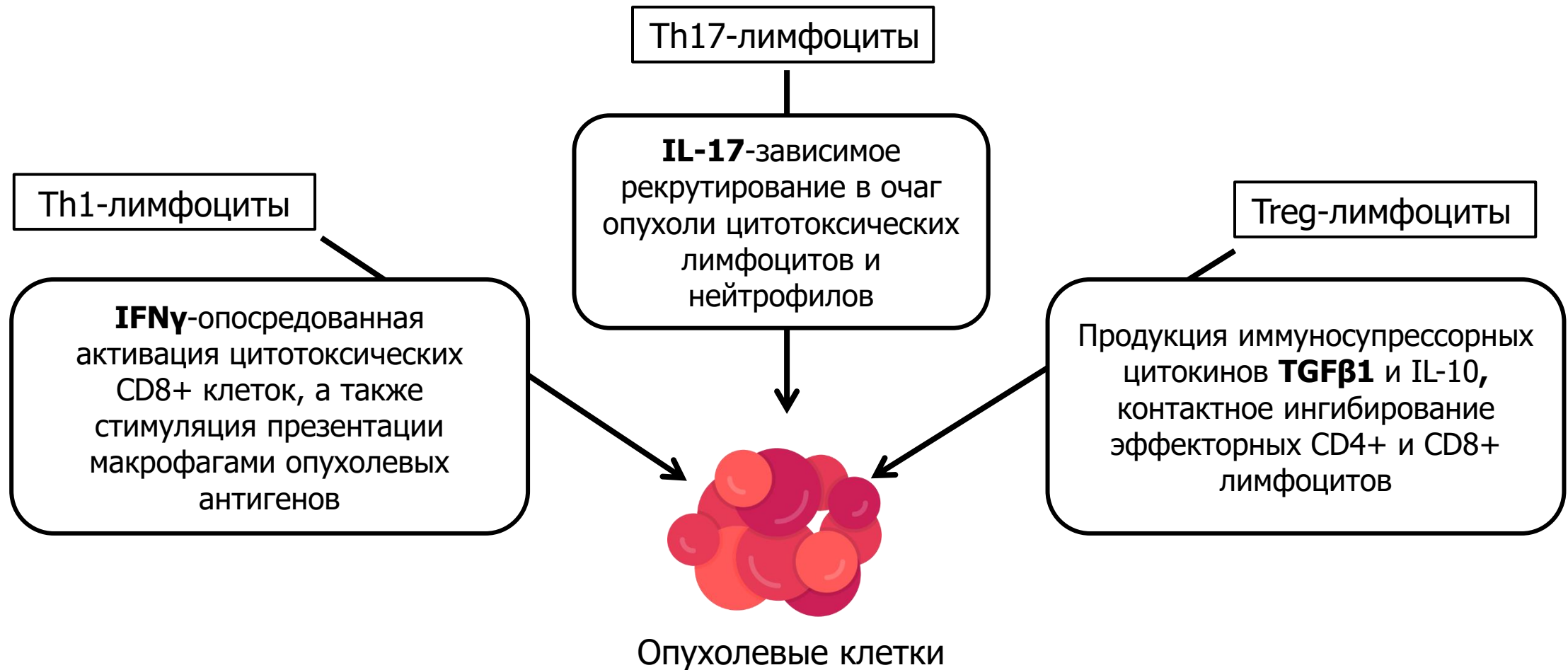
Содержание галектинов 1 и 3 в плазме крови (А) и опухолевой ткани (Б) у больных РТК в зависимости от степени инвазии опухоли



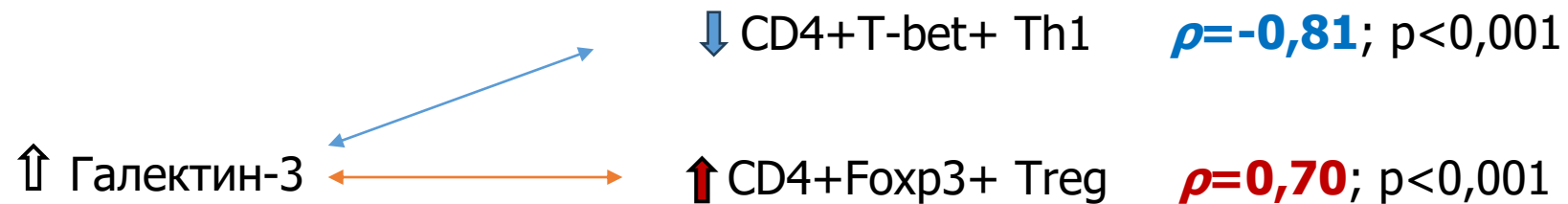
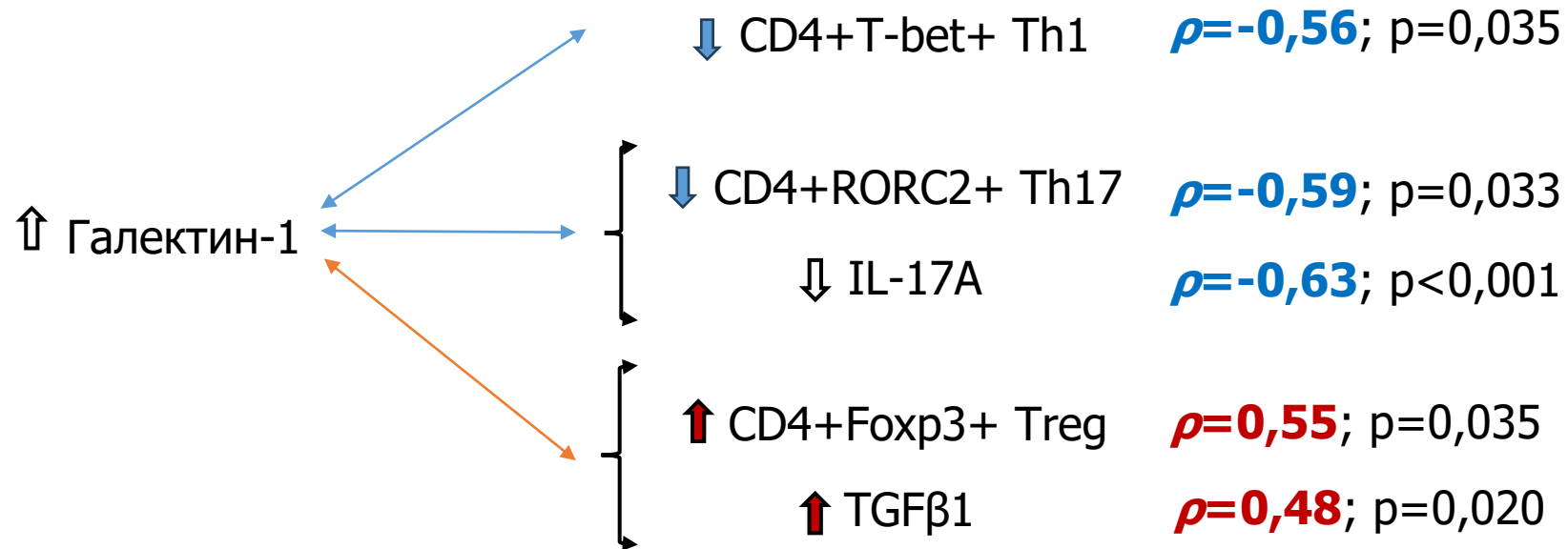
Содержание галектинов 1 и 3 в плазме крови (А) и опухолевой ткани (Б) у больных РТК в зависимости от наличия регионарных метастазов



Роль Th1, Th17 и Treg лимфоцитов в реализации противоопухолевого иммунного ответа

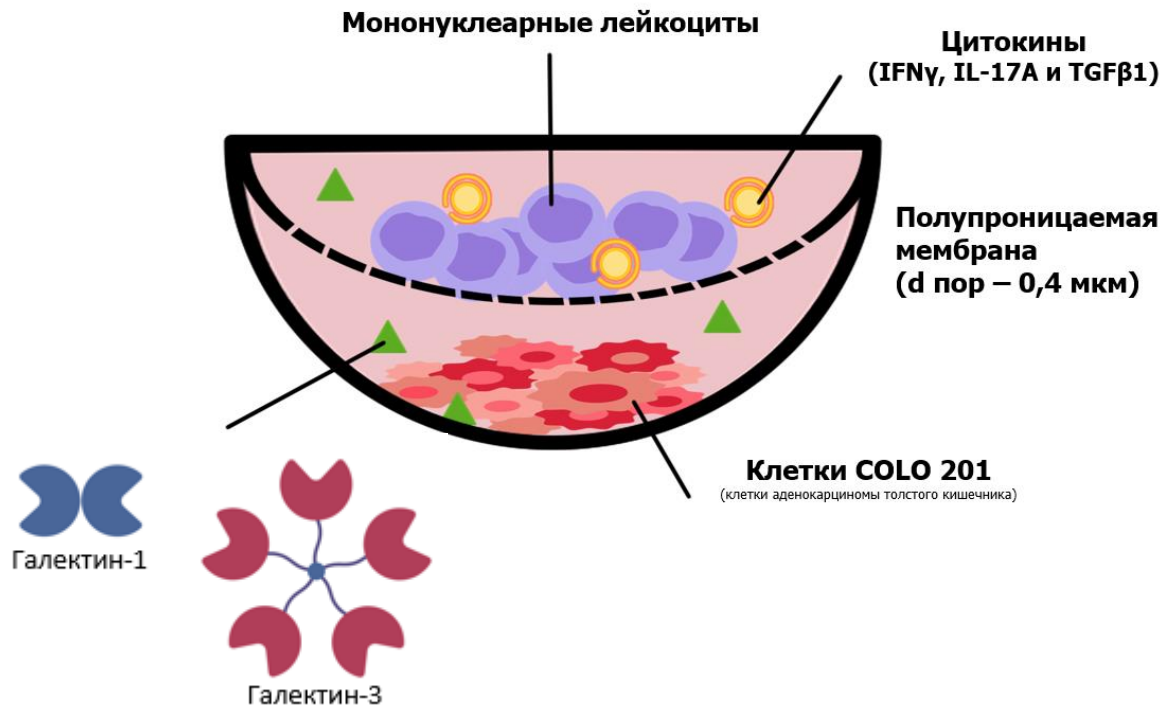


Взаимосвязь плазменной концентрации галектинов и показателей Т-клеточного иммунного ответа у больных РТК



→ Положительная корреляция
→ Отрицательная корреляция

Варианты сокультивирования моноклеарных лейкоцитов (МНЛ) и COLO 201 в лунке transwell-планшета с полупроницаемой мембраной



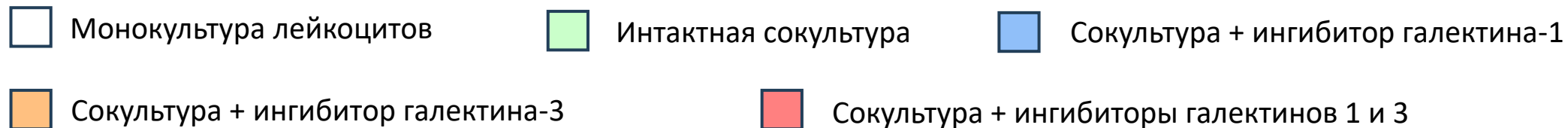
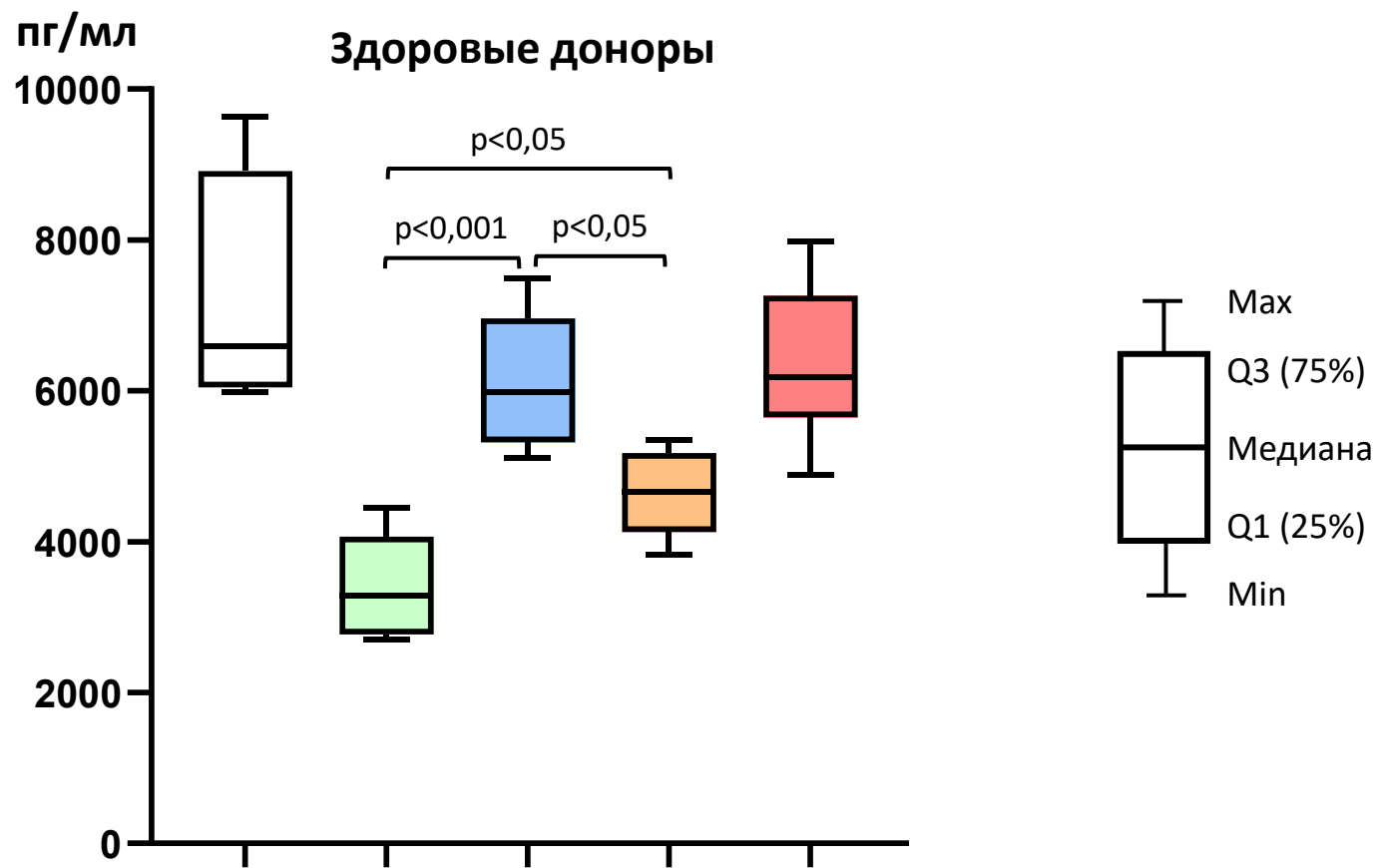
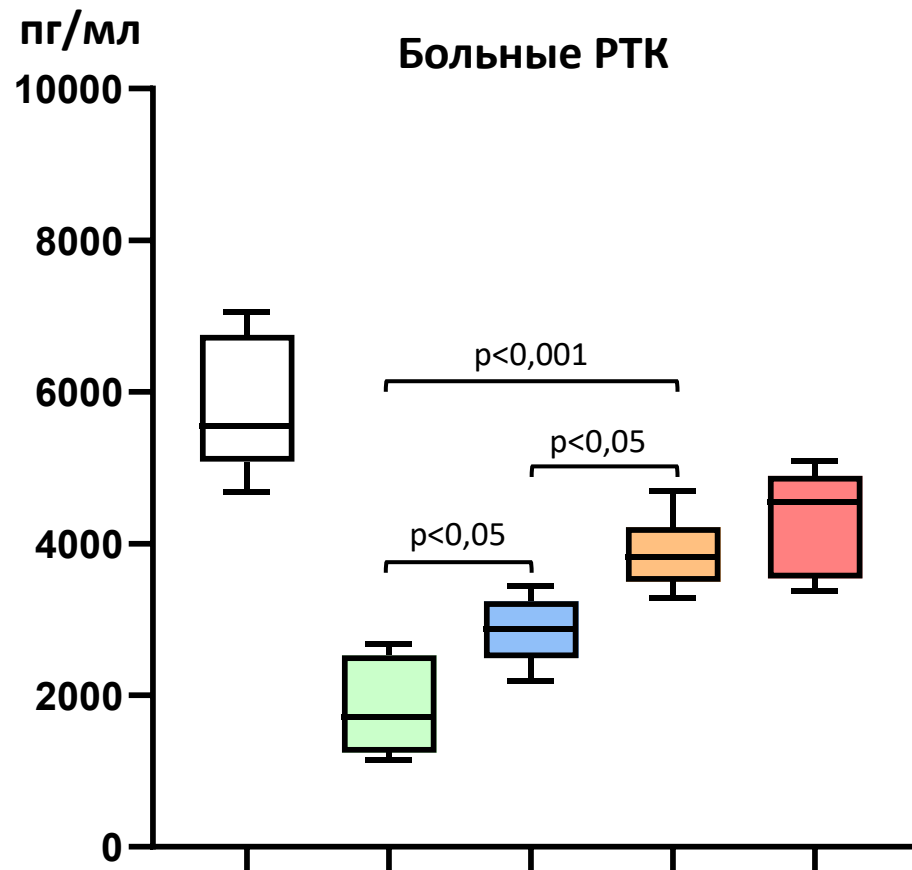
1. Монокультура МНЛ
2. Интактная сокультура МНЛ и COLO 201
3. Сокультура + ингибитор Гал-1 ОТХ 008 (2 мкМ)
4. Сокультура + ингибитор Гал-3 GB1107 (1 мкМ)
5. Сокультура + ингибиторы Гал-1 и Гал-3

***In vitro* экспрессия транскрипционных факторов в МНЛ у больных РТК**

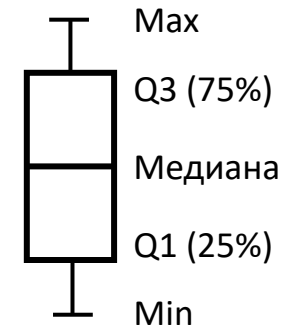
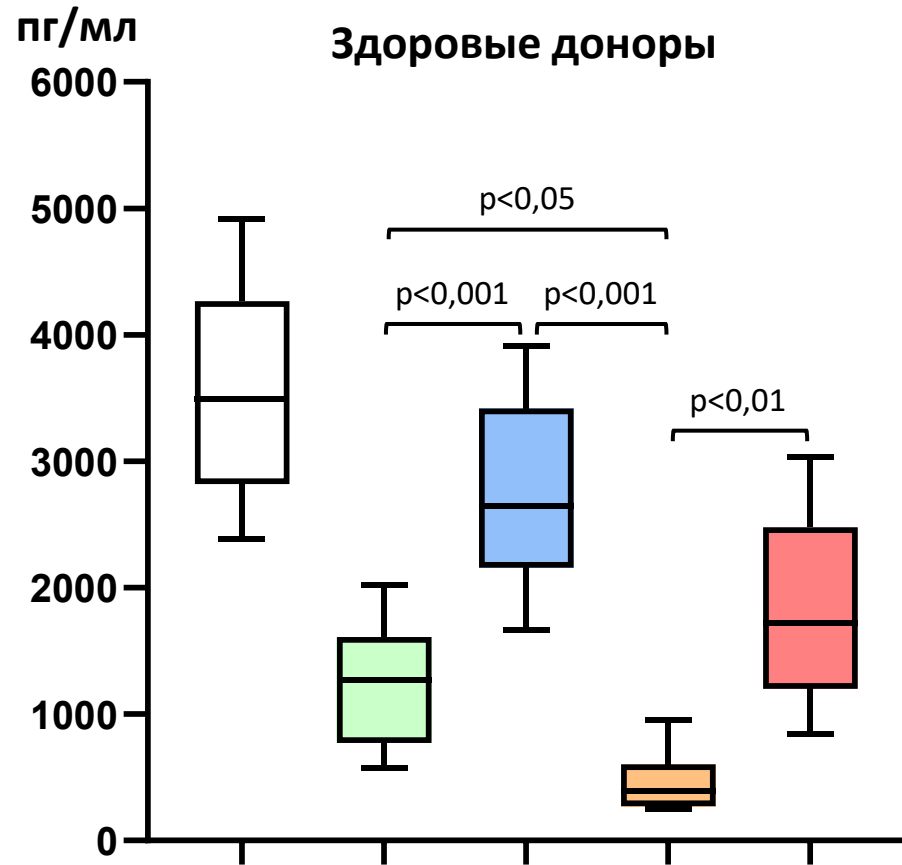
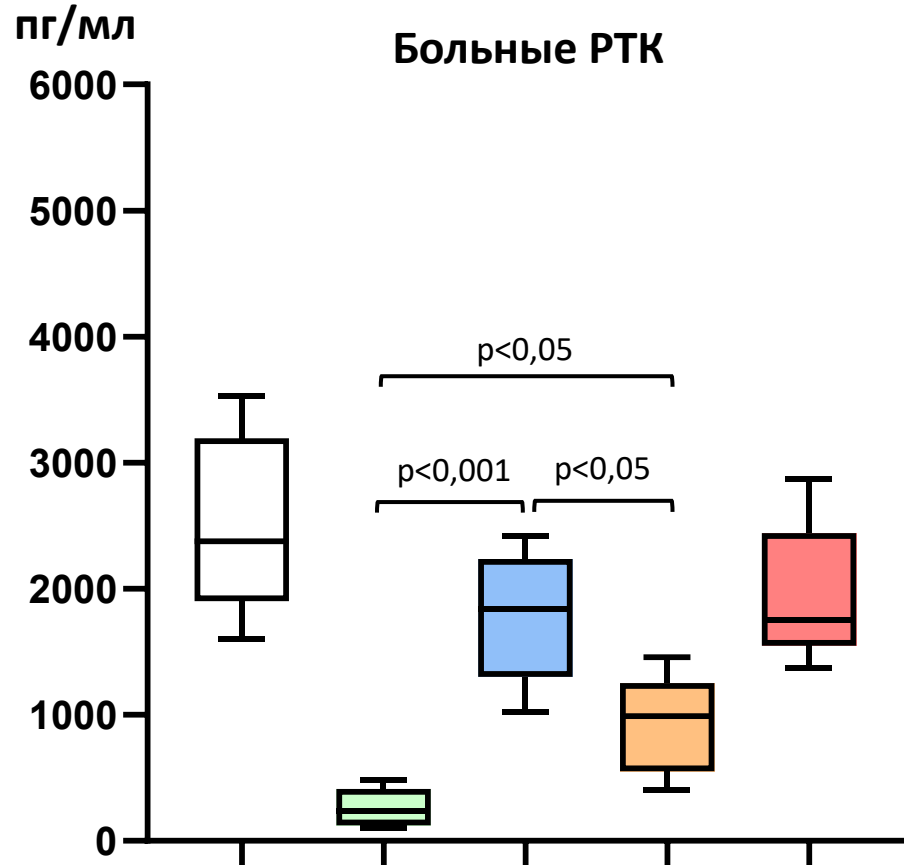
Транскрипционный фактор	Монокультура мононуклеарных лейкоцитов	Интактная сокультура мононуклеарных лейкоцитов и COLO 201	Сокультура + ингибитор галектина-1 ОТХ 008	Сокультура + ингибитор галектина-3 GB1107	Сокультура + ингибиторы галектинов 1 и 3
T-bet (Th1)	4,13 (3,19–5,27)	1,23 (0,88–1,60) $p_0 < 0,001$	2,28 (1,81–2,58) $p_1 = 0,042$	2,97 (2,83–3,40) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,020$	3,01 (2,74–3,75) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,020$ $p_3 = 0,324$
RORC2 (Th17)	1,78 (1,56–2,75)	0,28 (0,23–0,39) $p_0 < 0,001$	1,71 (1,22–1,83) $p_1 < 0,001$	0,79 (0,57–0,99) $p_1 = 0,042$ $p_2 = 0,020$	1,66 (1,45–2,21) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,324$ $p_3 = 0,020$
Foxp3 (Treg)	2,49 (1,74–3,73)	6,25 (5,67–7,45) $p_0 < 0,001$	3,48 (2,86–4,11) $p_1 = 0,002$	4,86 (4,26–5,35) $p_1 = 0,048$ $p_2 = 0,048$	2,51 (1,55–2,98) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,048$ $p_3 = 0,002$

p_0 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями монокультуры мононуклеарных лейкоцитов; p_1 – с показателями в интактной сокультуре; p_2 – с показателями в сокультуре с добавлением ингибитора галектина-1 ОТХ 008; p_3 – с показателями в сокультуре с добавлением ингибитора галектина-3 GB1107

Концентрация IFN γ в совместной культуре COLO 201 и МНЛ крови у больных РТК

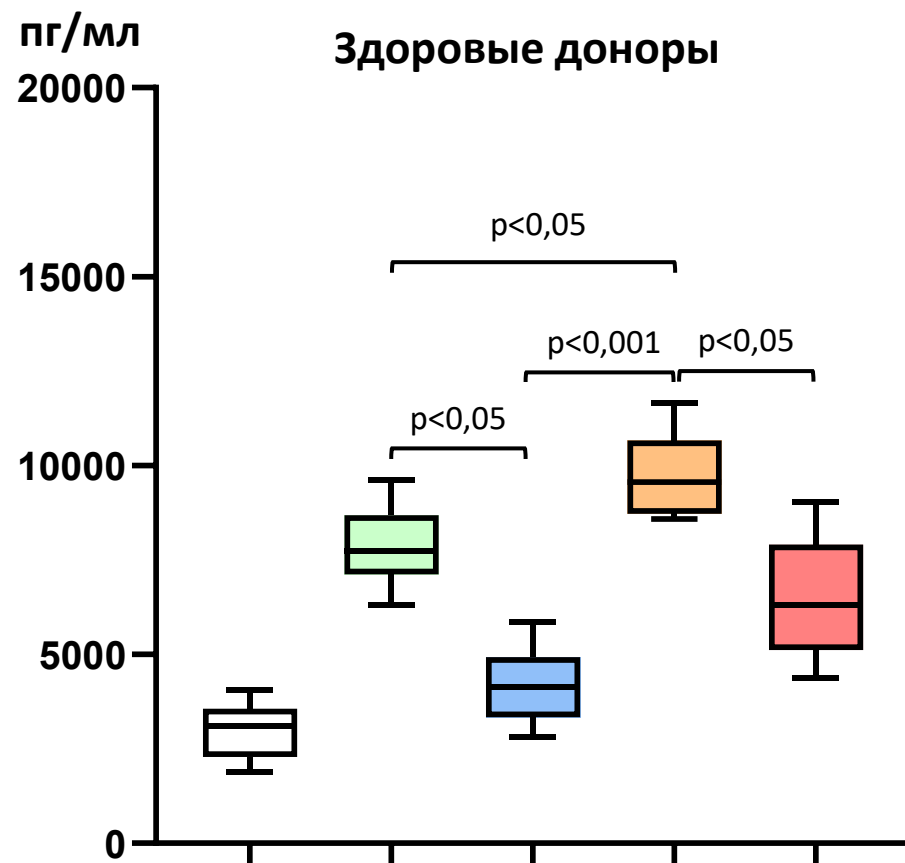
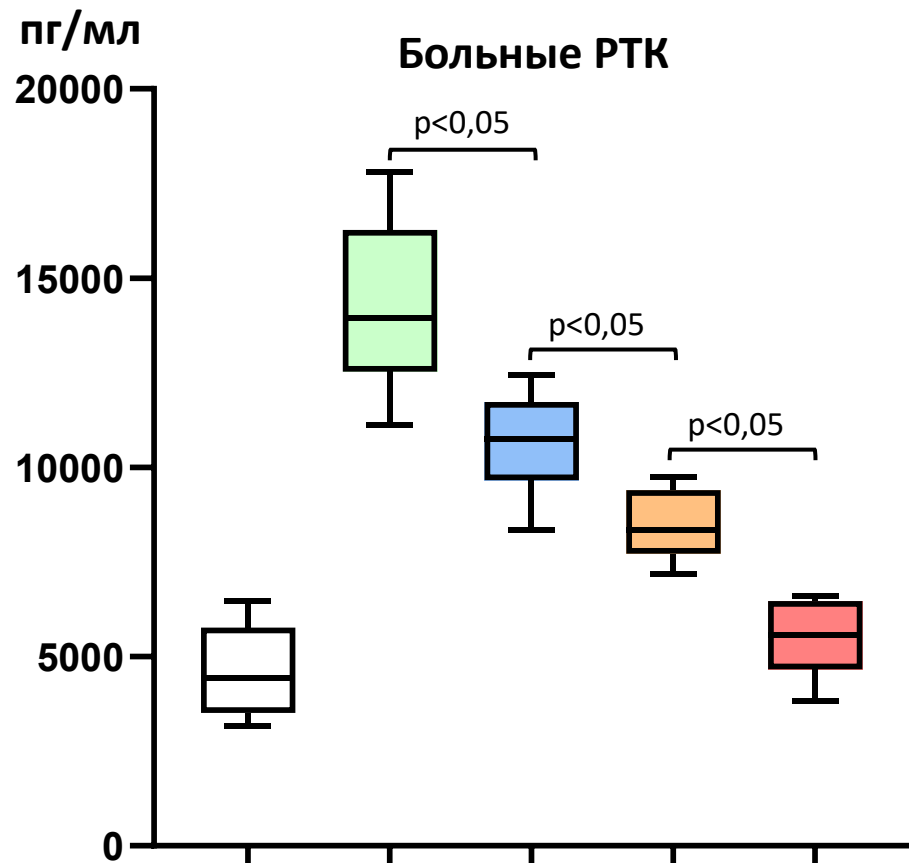


Концентрация IL-17A в совместной культуре COLO 201 и МНЛ у больных РТК

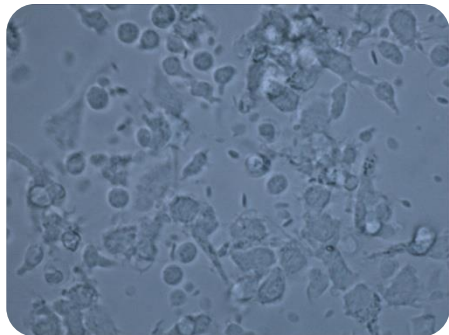


- Монокультура лейкоцитов
- Интактная сокультура
- Сокультура + ингибитор галектина-1
- Сокультура + ингибитор галектина-3
- Сокультура + ингибиторы галектинов 1 и 3

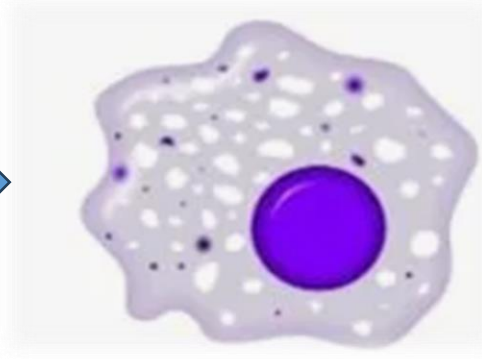
Концентрация TGFβ1 в совместной культуре COLO 201 и МНЛ у больных РТК



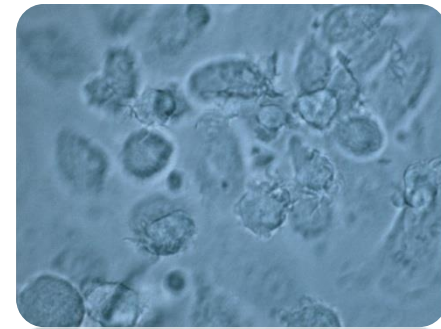
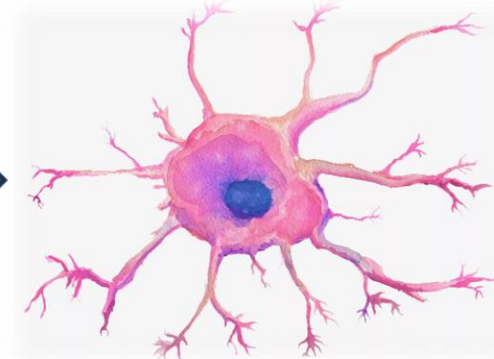
Моноцит



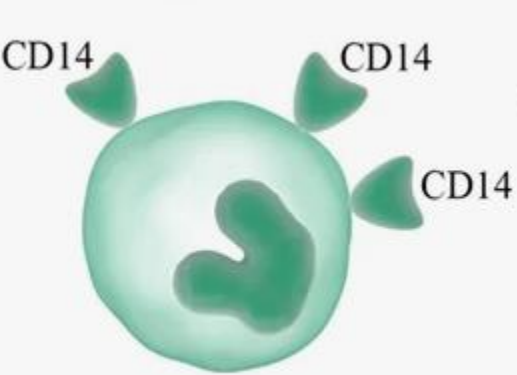
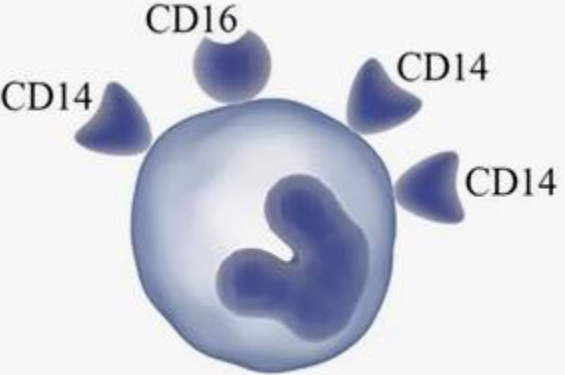
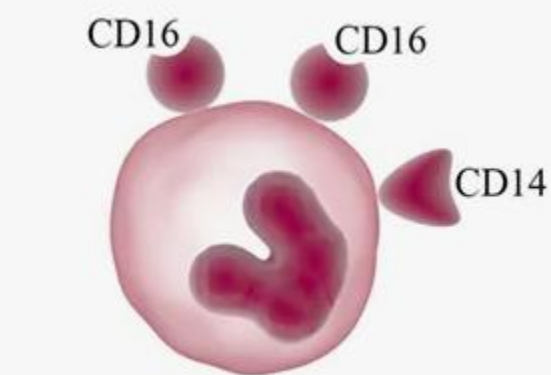
Макрофаг



**Дендритная
клетка**



Функциональные особенности субпопуляций моноцитов

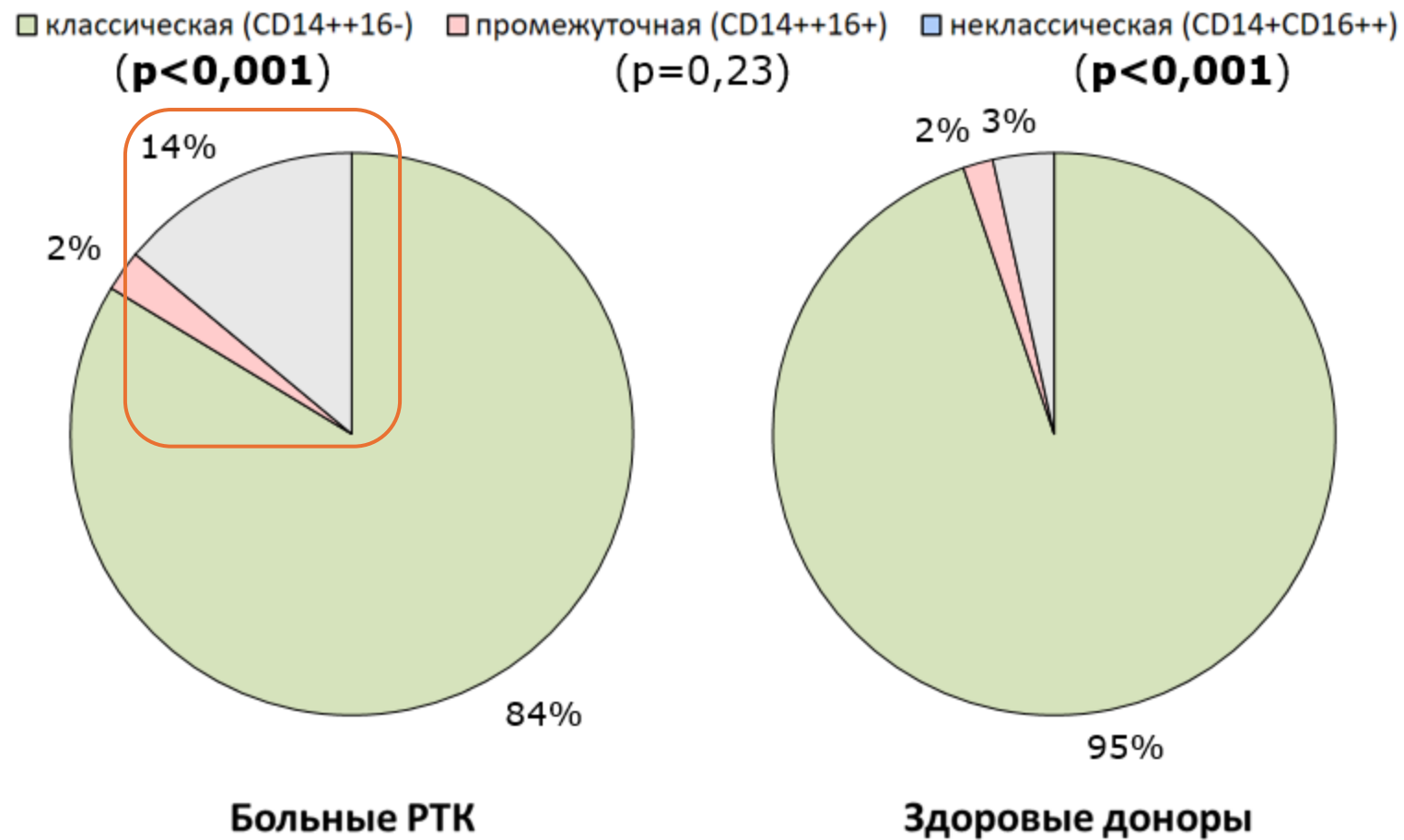
Классические	Промежуточные	Неклассические
«Фагоцитарные»	«Провоспалительные»	«Патрулирующие»
 CD14 ++ CD16-	 CD14++ CD16+	 CD14+ CD16++

По номенклатуре Международного союза иммунологических обществ и Всемирной организации здравоохранения, Европейского общества макрофагов и дендритных клеток
Ziegler-H eitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. Blood. 2010;116(16):e74–e80.

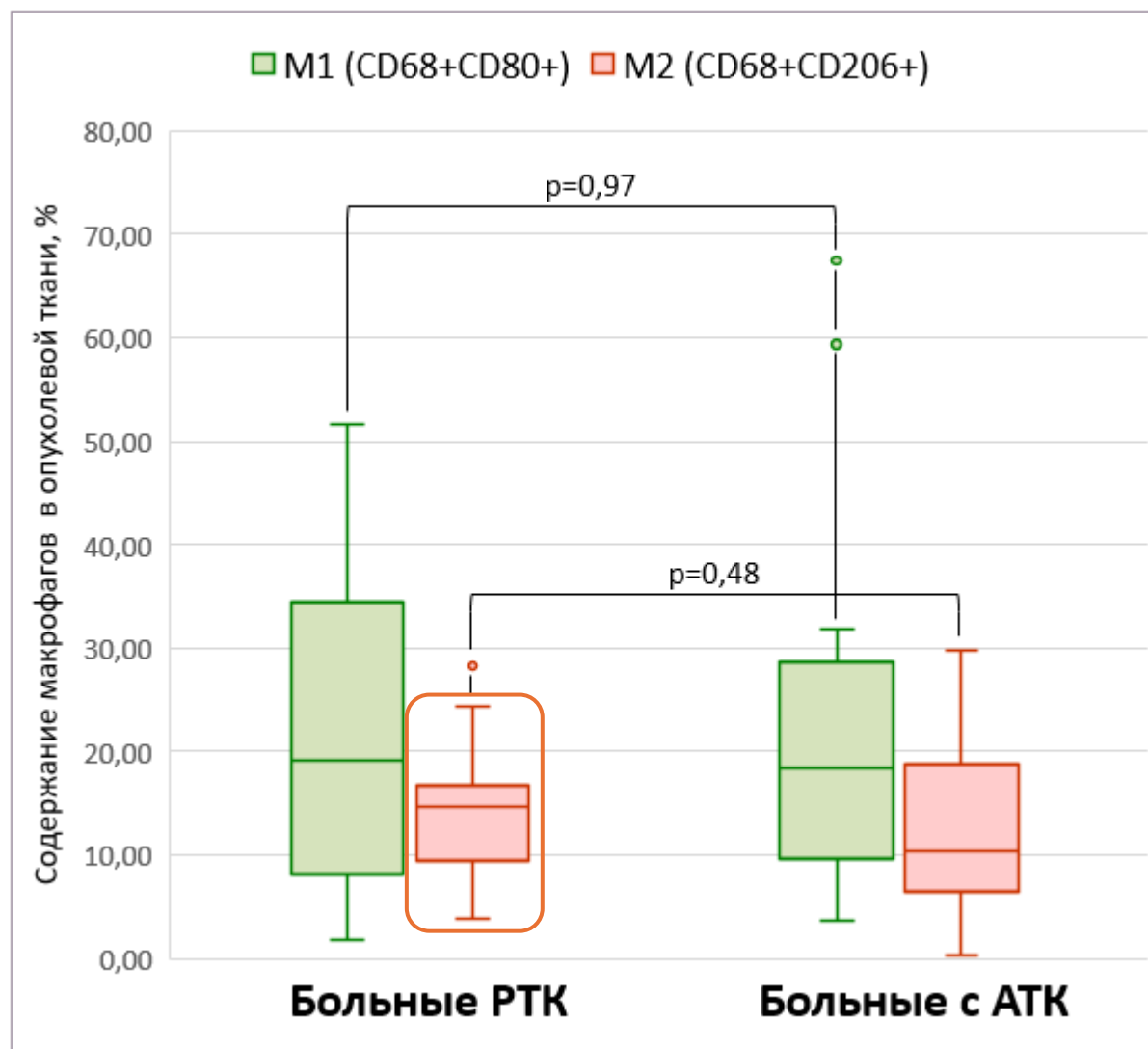
Функциональные особенности субпопуляций макрофагов

Классический M1-фенотип	Альтернативный M2-фенотип
Медиаторы дифференцировки: INFγ, TNFα	Медиаторы дифференцировки: IL-4, IL-13
○ Продукция провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, IL-27, TNFα ○ Высокая продукция АФК и АФА ○ Высокая экспрессия МНС II, молекул костимуляции ○ Th1-поляризация иммунного ответа	○ Продукция противовоспалительных цитокинов: IL-10, TGFβ ○ Низкая экспрессия МНС II, молекул костимуляции ○ Активация роста клеток, процессов репарации ○ Активация Treg, Th17

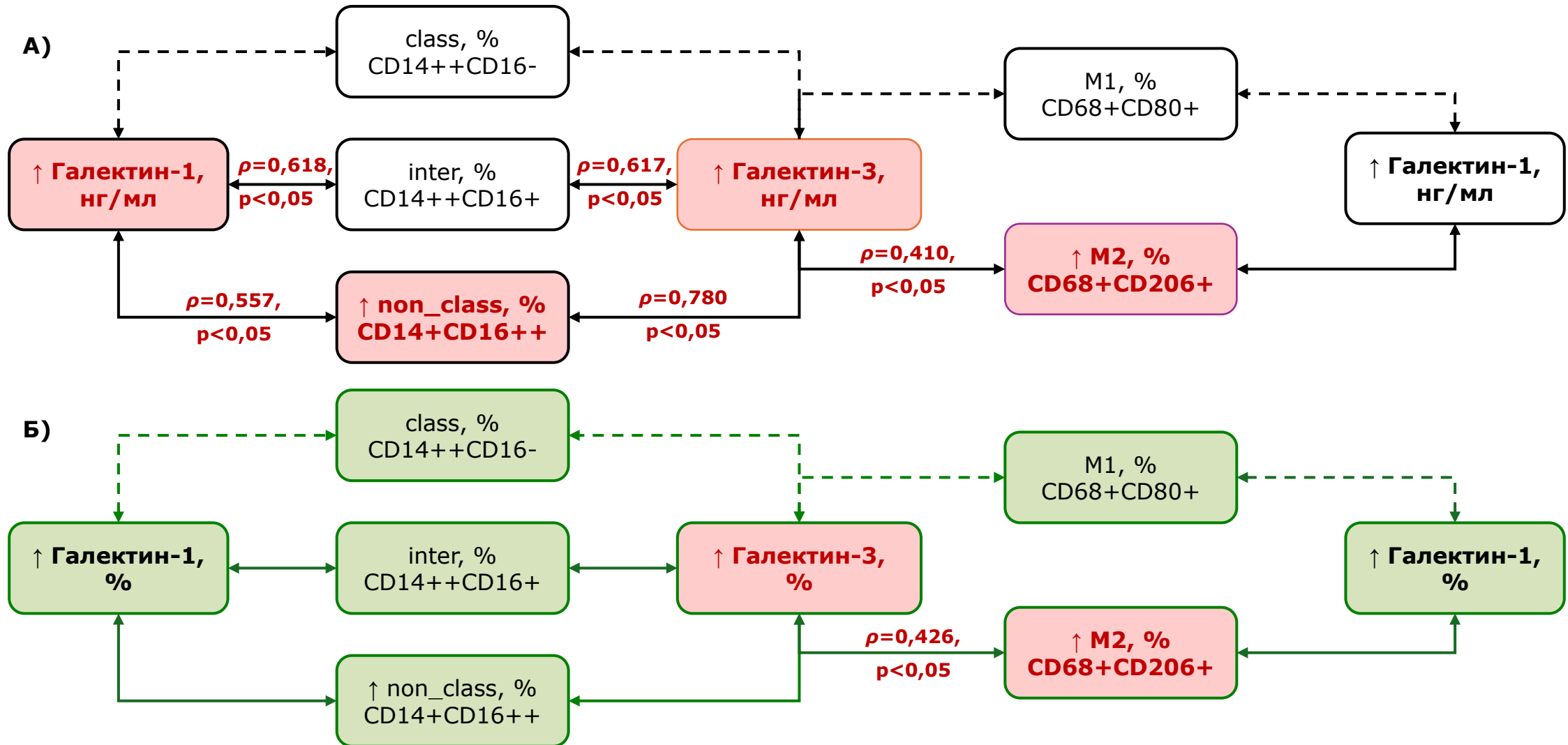
Относительное содержание субпопуляций моноцитов в крови у больных РТК



Фенотипический профиль макрофагов опухолевой ткани у больных РТК и АТК



**Взаимосвязь между плазменной концентрацией галектинов 1 и 3 (А)
и содержанием галектин-(1,3)+ опухолевых клеток (Б)
с дисбалансом субпопуляций моноцитов/макрофагов у больных РТК**



Примечание: пунктирная линия – отрицательная корреляционная связь, сплошная линия – положительная корреляция

Рецепторы факторов роста и ангиогенеза

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов

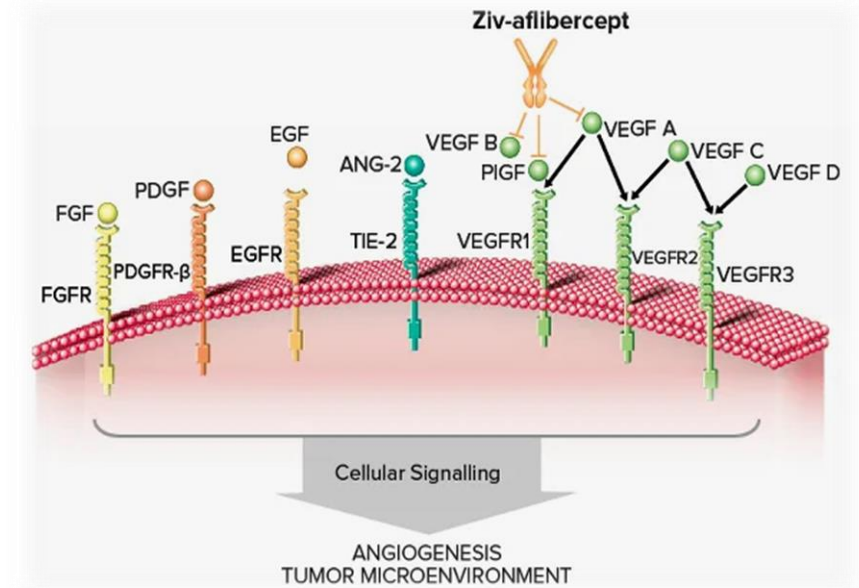
Высокая экспрессия
в опухолевой ткани:

- неблагоприятный прогноз
- метастазирование
- поздние стадии заболевания
 - низкая выживаемость

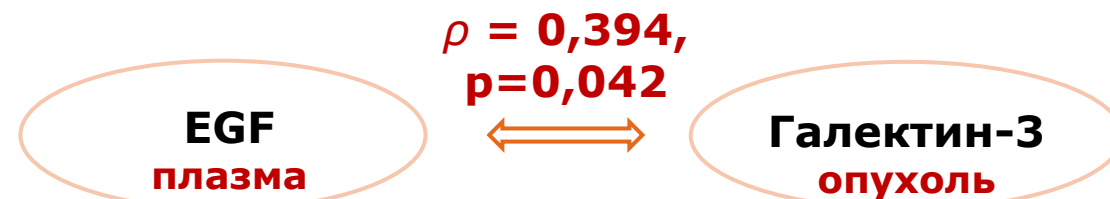
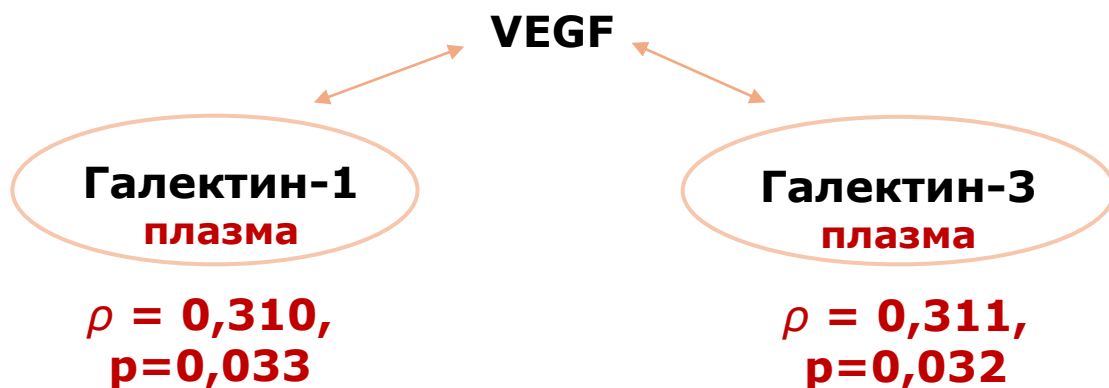
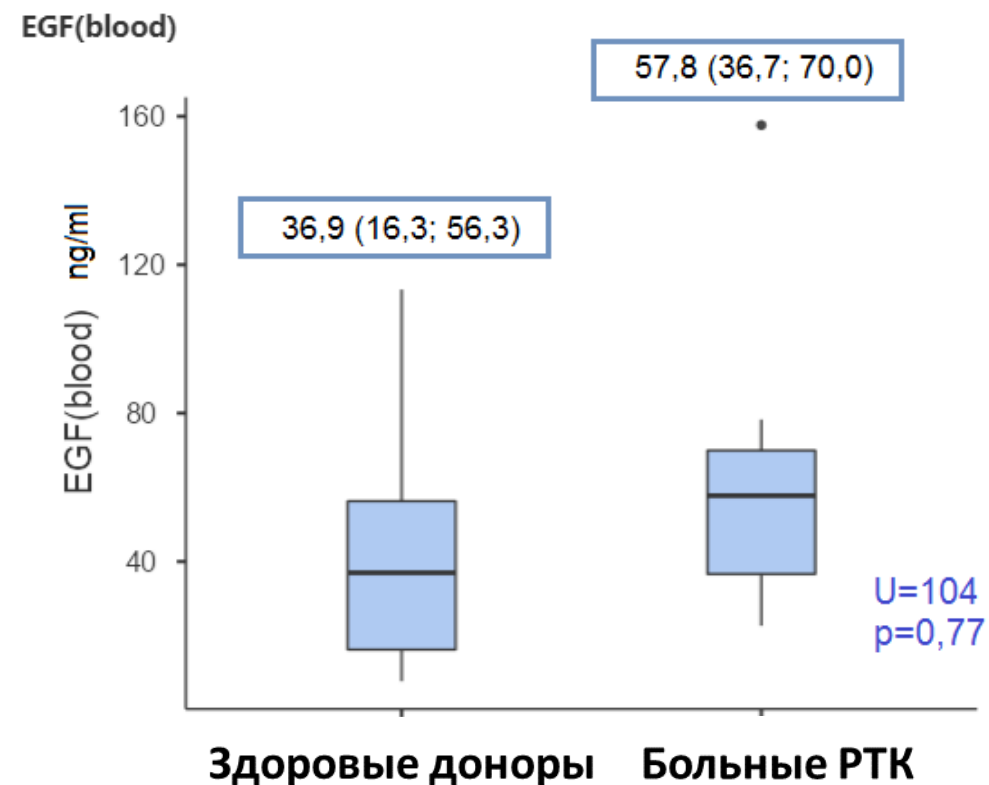
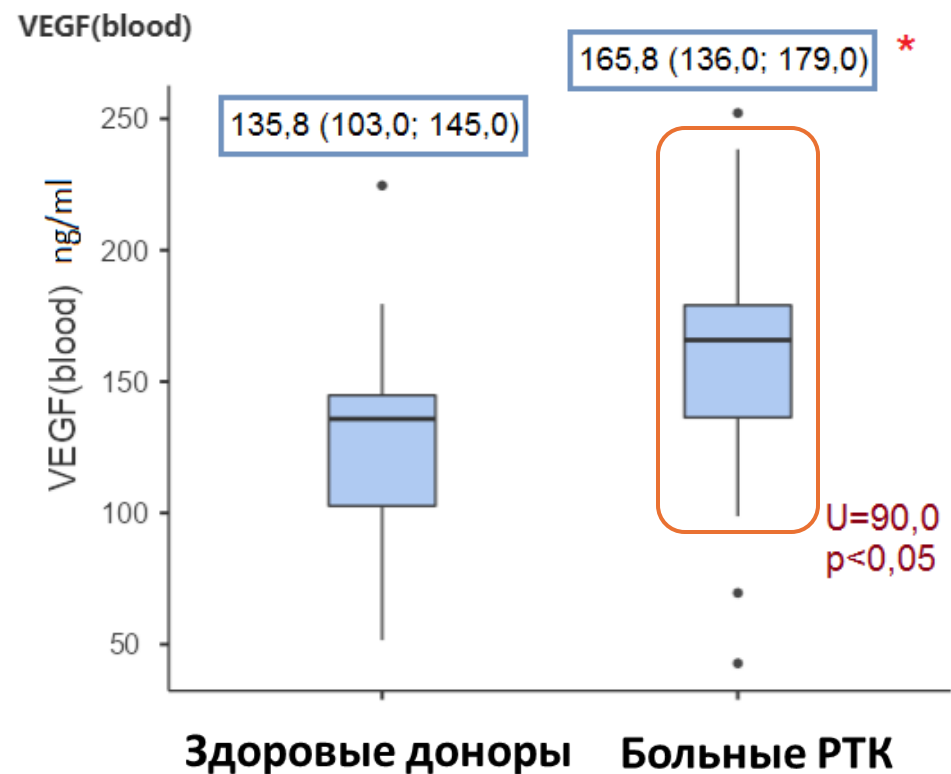
Низкая экспрессия в
опухолевой ткани:

- благоприятный прогноз

Негативная регуляция
пролиферации
опухолевых клеток

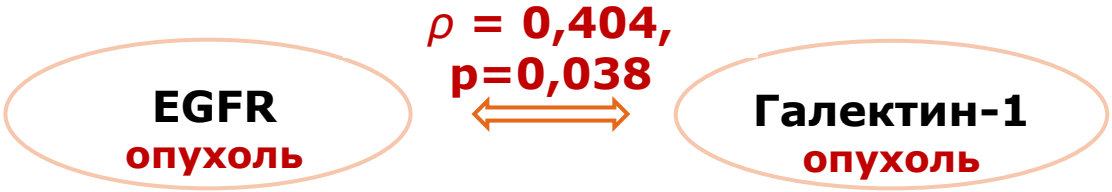


Содержание ростовых факторов VEGF и EGF в крови у больных РТК



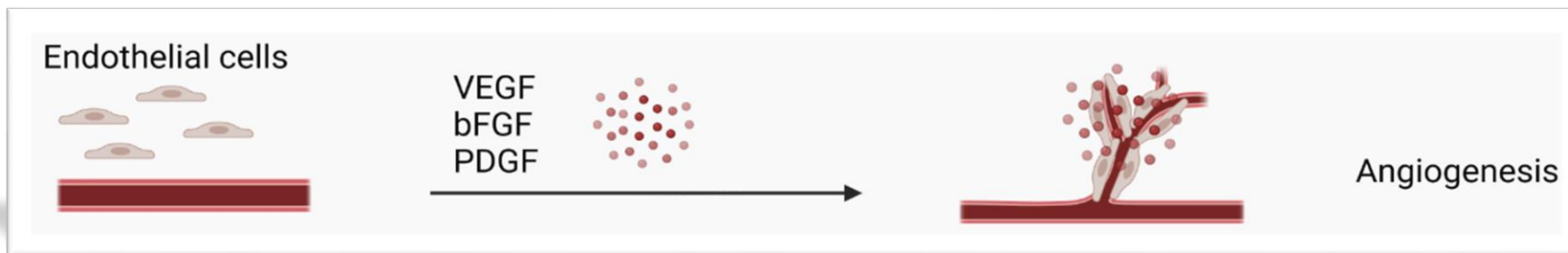
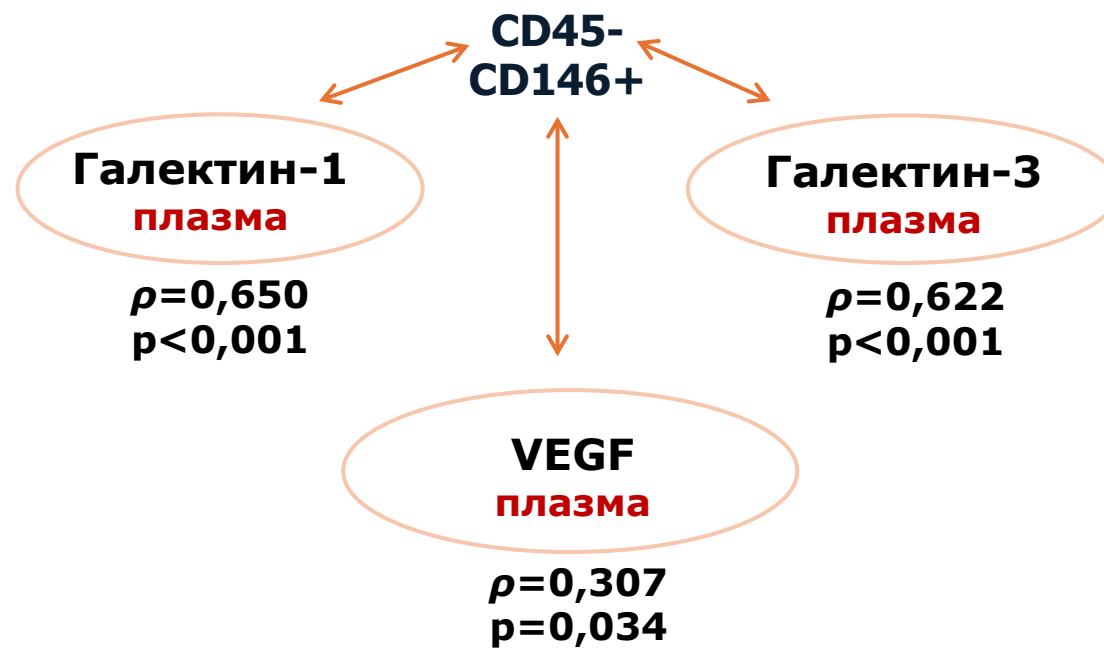
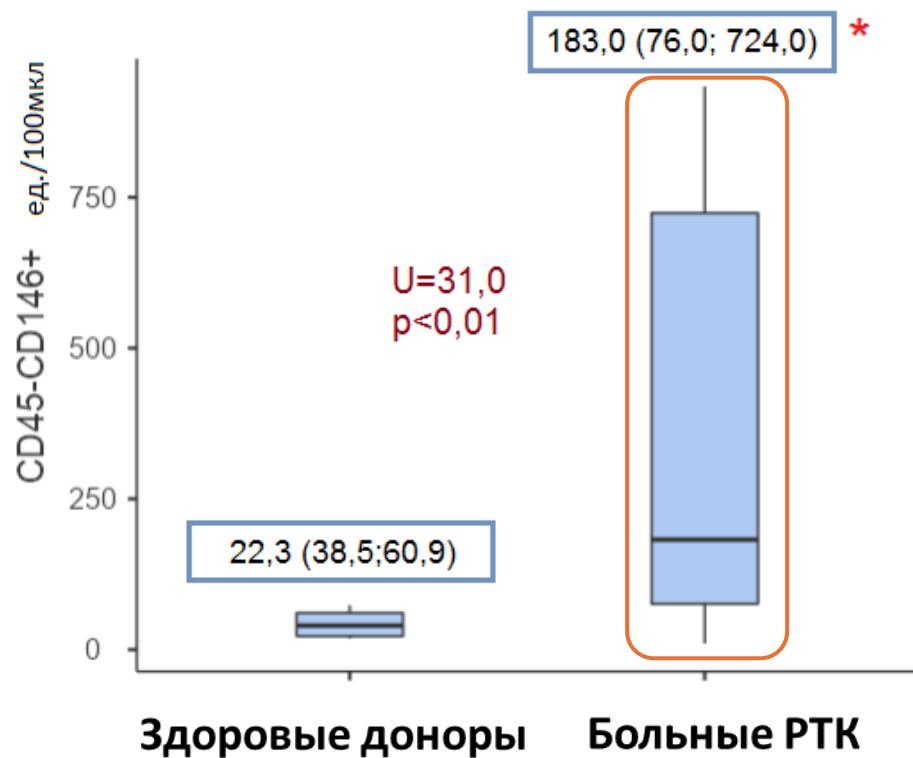
**Содержание VEGFR+ и EGFR+ опухолевых клеток (%)
у больных РТК и АТК**

Опухолевые клетки	Больные РТК	Пациенты с АТК
VEGFR, %	10,0 (6,5; 18,3)	8,0 (6,0; 10,0)
	p=0,071	
EGFR, %	17,0 (5,75; 28,5)	11,0 6,0; 16,0)
	p=0,127	

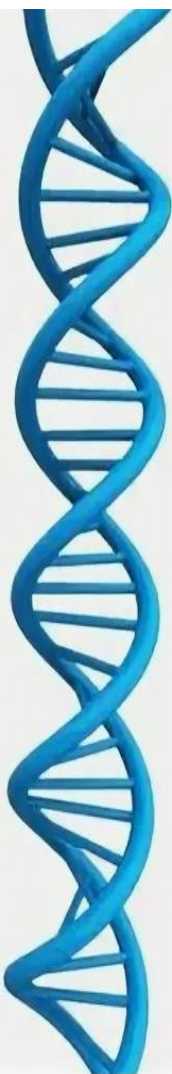


Содержание эндотелиальных клеток CD45-CD146+ в крови у больных РТК

CD45-CD146+

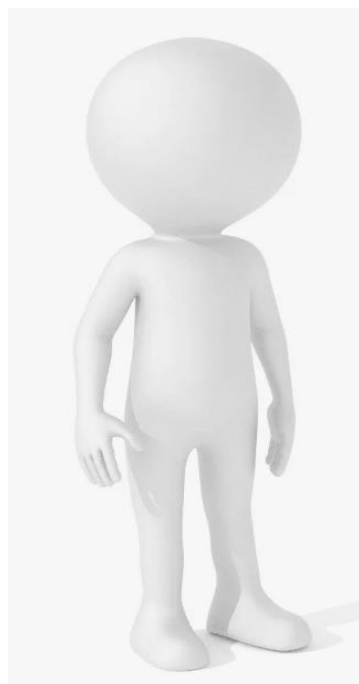


Распределение генотипов и аллелей rs4820293 и rs4820294 гена галектина-1 (*LGALS1*) у больных РТК

	Генотипы и аллели	Группы обследованных лиц		χ^2 ; P	OR (95% CI)
		Больные РТК	Здоровые доноры		
	Однонуклеотидный полиморфизм rs4820293				
	AA	16 (22,8)	15 (21,4)	0,534; 0,062	1,09 (0,49-2,41)
	GG	34 (48,6)	31 (44,3)		1,18 (0,61-2,31)
	GA	20 (28,6)	24 (34,3)		0,77 (0,38-1,56)
	A	26 (37,1)	27 (38,6)	0,030; 0,015	0,94 (0,47-1,86)
	G	44 (62,9)	43 (61,4)		
	Однонуклеотидный полиморфизм rs4820294				
	GG	32 (45,7)	31 (44,3)	0,189; 0,037	1,05 (0,54-2,06)
AA	12 (17,1)	14 (20,0)	0,83 (0,35-1,94)		
GA	26 (37,2)	25 (35,7)	1,06 (0,53-2,11)		
G	45 (64,3)	44 (62,9)	0,031; 0,015	0,94 (0,47-1,87)	
A	25 (35,7)	26 (37,1)			

χ^2 – значение критерия χ^2 Пирсона, P – уровень статистической значимости межгрупповых различий, OR – значение критерия отношения шансов

Распределение генотипов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* у больных РТК (количество человек, абс.) в зависимости от клинико-морфологических параметров опухоли



Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	T1-2	T3-4	N0	N1-2	M0	M1	Low-grade	High-grade
rs4820293	AA	5	11	10	9	12	2	24	2
	GG	6	28	11	20	28	7	24	2
	GA	4	16	4	16	18	3	15	3
V; P		0,133; 0,541		0,254; 0,104		0,076; 0,818		0,161; 0,458	
rs4820294	GG	5	27	6	29	26	6	14	6
	AA	2	10	3	9	9	4	15	1
	GA	8	18	16	7	23	2	34	0
V; P		0,175; 0,341		0,498 p<0,001		0,215; 0,199		0,455; p<0,001	

V – значение критерия V Крамера, P – уровень статистической значимости связи номинальных данных

Галектин-1 в плазме крови (нг/мл) и опухоли у пациентов с РТК в зависимости от генотипа полиморфных вариантов гена *LGALS1*



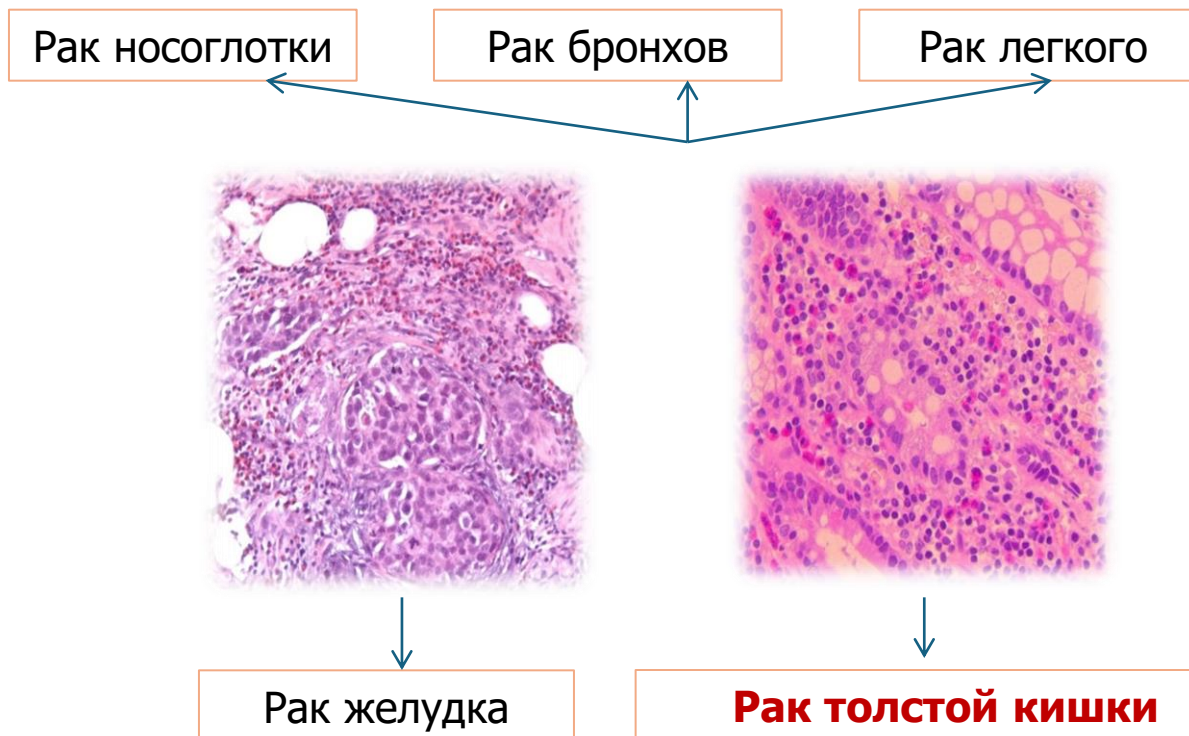
Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	Содержание галектина-1	
		В плазме крови (нг/мл)	В опухоли (% «+» клеток)
rs4820293	AA	17,67 (14,37-20,05)	21 (5-37)
	GG	16,21 (15,28-18,72)	22 (9-56)
	GA	16,97 (14,57-18,92)	21 (2-69)
rs4820294	GG	15,43 (12,23-19,65)	23 (7-44)
	AA	17,12 (13,45-20,75)	20 (10-51)
	GA	15,84 (14,65-19,64)	24 (9-71)

Опухоль-ассоциированная тканевая эозинофилия (TATE – Tumor-Associated Tissue Eosinophilia)

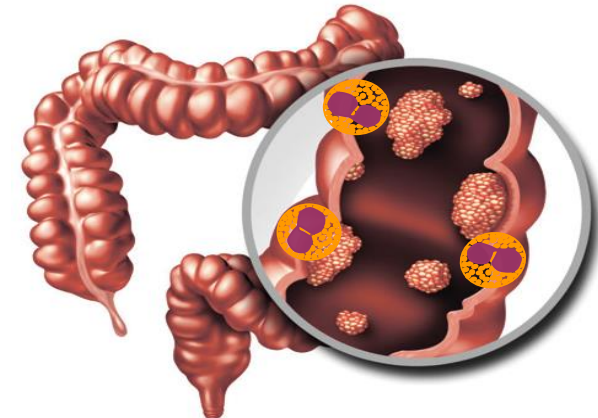
или инфильтрация опухолевой ткани эозинофильными гранулоцитами

> 10 эозинофилов на одно поле зрения (×400, не менее 20 полей)

[Jain M. et al., 2014; Harbaum L. et al., 2015; Cho H. et al., 2016; Pehlivanoglu B. et al., 2016; Peurala E. et al., 2018]

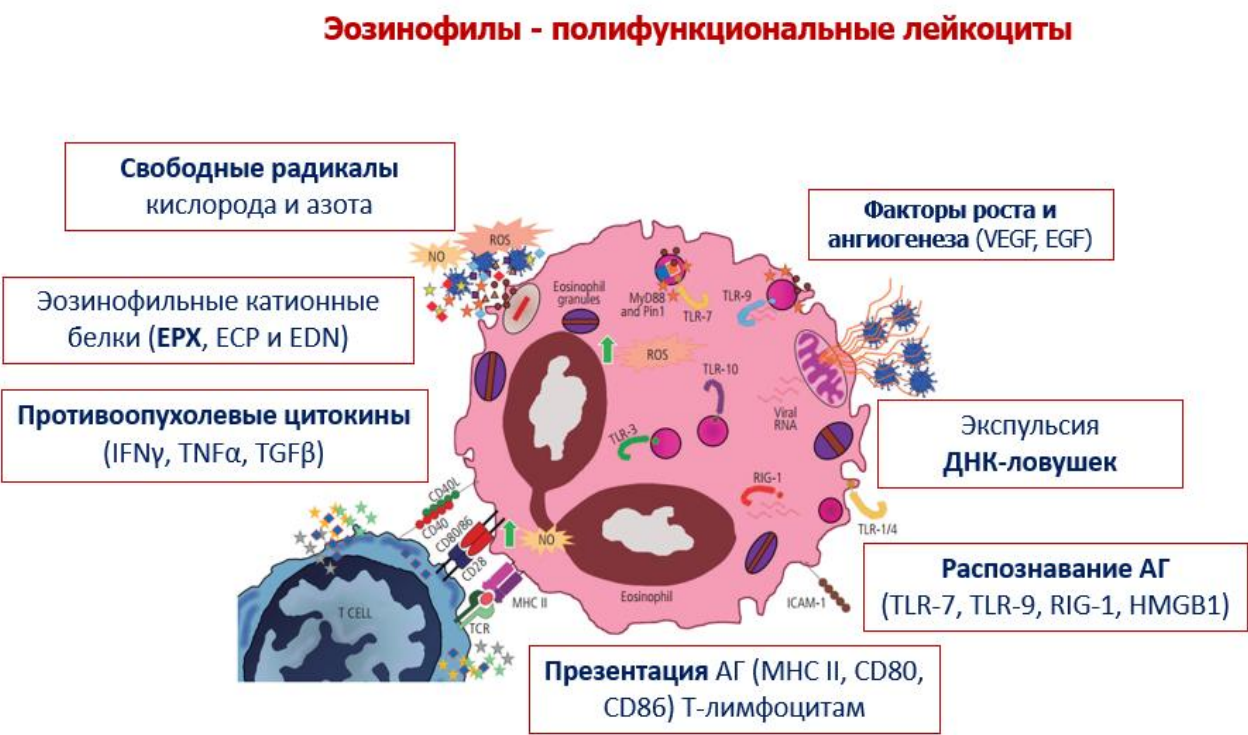


Рак толстой кишки
сопровождается **TATE**
в $\approx 30\%$ случаев



Окраска: гематоксилин-эозин

Содержание галектинов 1 и 3 в опухолевой ткани у больных РТК



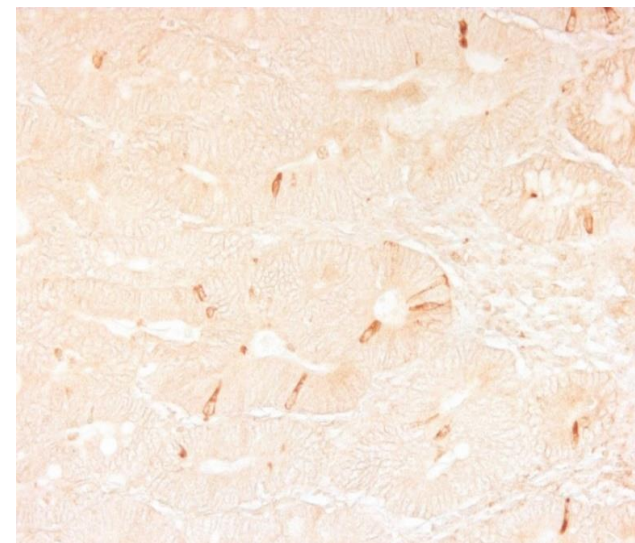
Экспрессия галектина-1	Количество больных в абсолютных числах (%)	
	С TATE (n=23)	Без TATE (n=32)
Нет или низкая	17 (73,9%)	13 (40,6%)
Высокая	6 (26,1%)	19 (59,3%)
	$\chi^2= 5,981$; $p<0,05$; $\phi=0,330$	

Экспрессия галектина-3	Количество больных в абсолютных числах (%)	
	С TATE (n=23)	Без TATE (n=32)
Нет или низкая	19 (82,6%)	24 (75%)
Высокая	4 (17,4%)	8 (25%)
	$\chi^2= 0,118$; $p>0,05$	

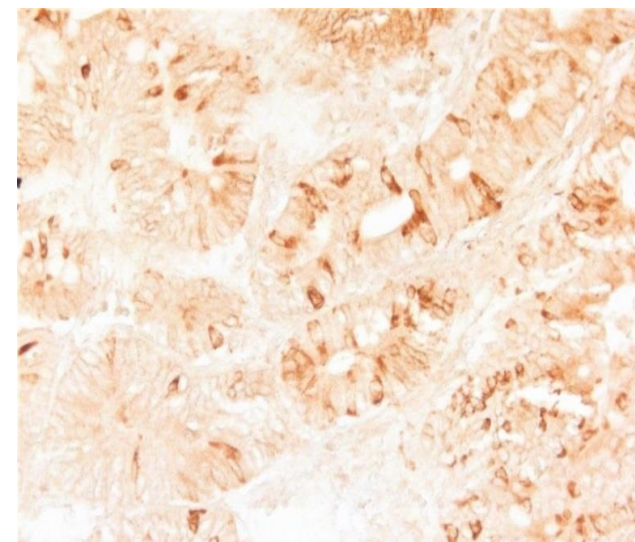
χ^2 – критерий Хи-квадрат Пирсона; ϕ – критерий оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными

Содержание VEGFR+ и EGFR+ опухолевых клеток (%) у больных РТК

Факторы роста	С TATE	Без TATE
Опухолевые VEGFR+ клетки	15,22±9,34	14,87±12,37
	p > 0,05	
Опухолевые EGFR+ клетки	12,65±9,92	20,19±11,42
	p = 0,018	



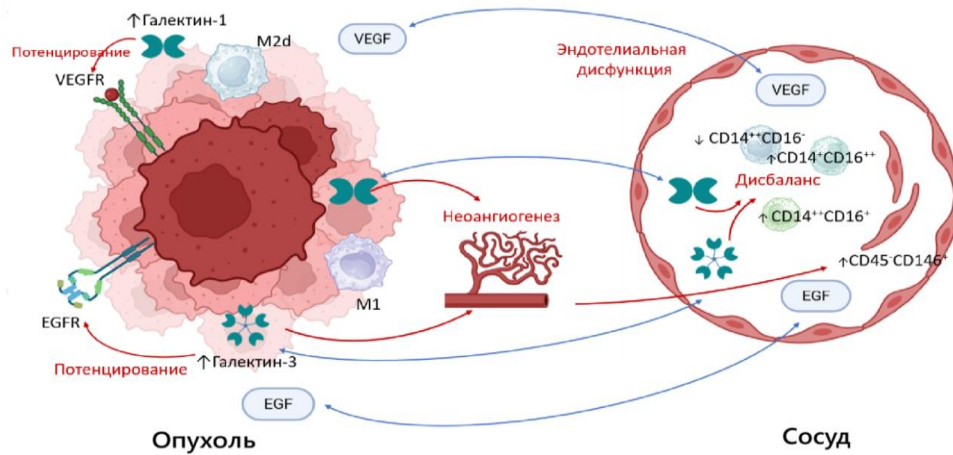
Рак ободочной кишки с TATE
EGFR на опухолевых клетках.
Докрашено гематоксилином



Рак ободочной кишки без TATE
EGFR на опухолевых клетках.
Докрашено гематоксилином

Клинико-морфологические параметры опухоли у больных РТК с тканевой эозинофилией (% больных)

Показатели (% больных)	С TATE		Без TATE
Степень инвазии опухоли - T1, T2 - T3, T4	35,3 64,7	>	10,6 89,4
Степень злокачественности опухоли - High-grade - Low-grade	15,7 84,3	>	23,4 76,6
Очаги регионарного метастазирования - Нет (N ₀) - Есть (N ₁₋₂)	84,6 15,4	>	79,1 20,9



Заключение



- Повышение содержания галектина-1 в крови и опухолевой ткани у больных РТК ассоциировано с высокой степенью инвазии и регионарным метастазированием опухоли.
- Полиморфизм гена *LGALS1* не связан с развитием РТК, но (у носителей варианта rs4820294) имеется связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли.
- При РТК галектины 1 и 3 вызывают супрессию Т-клеточного ответа.
- Дисбаланс субпопуляционного состава моноцитов крови и внутриопухолевых макрофагов у больных РТК коррелирует с повышением плазменной концентрации и внутриопухолевой экспрессии галектинов 1 и 3.
- Галектины 1 и 3 обладают ангиогенез-промотирующим потенциалом.
- Тканевая эозинофилия при РТК сочетается с низкой внутриопухолевой экспрессией галектина-1 и благоприятным фенотипом опухоли.

Исполнители:

Д.м.н. Дмитриева А.И.

К.м.н. Янкович К.И.

К.м.н. Полетика В.С.

К.м.н. Романова Е.В.

Аспирант Курносенко А.В.

Аспирант Рейнгардт Г.В.

Лаборант-исследователь Басеник В.Э.

Лаборант-исследователь Ли А.Д.

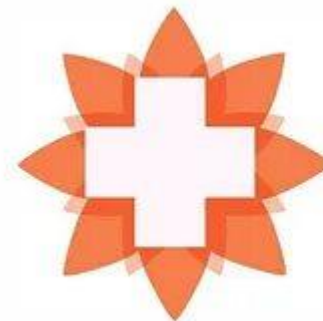
Руководители:

Член-корреспондент РАН Уразова О.И.

Д.м.н., доцент Колобовникова Ю.В.

Академик РАН Новицкий В.В.





ТОМСКИЙ
ОБЛАСТНОЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ДИСПАНСЕР

Огромная благодарность
за содействие в выполнении НИР
администрации и сотрудникам

Томского областного онкологического диспансера