РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМАХ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Шестакова Анна Дмитриевна

студент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, РФ, г. Пермь

Кузнецова Валерия Владимировна

студент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, РФ, г. Пермь

The development of representations of the mechanisms of metastasis of tumor cells

Anna Shestakova

student of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Perm

Valeria Kuznetsova

student of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician Ye. A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Perm

Аннотация. Метастазирование – один из важнейших показателей злокачественности опухолевого процесса, определяющий развитие и прогноз заболевания. Наличие вторичных очагов, которые зачастую поражают наиболее важные органы и системы, значительно усугубляет течение и увеличивает шанс фатальных осложнений. В своей работе мы хотели суммировать наиболее популярные в научном сообществе гипотезы, объясняющие патофизиологическую сущность процесса, чтобы проследить динамику изучения

Шестакова А.Д., Кузнецова В.В. Развитие представлений о механизмах метастазирования опухолевых клеток // Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам XVI междунар. науч.-практ. конф. — № 8(16). — М., Изд. «МЦНО», 2018. — С. 44-49.

метастазирования и определить дальнейшие перспективы

Abstract. Metastasis is one of the most important indicators of the malignancy of the tumor process, which determines the development and prognosis of the disease. The presence of secondary foci, which often affect the most important organs and systems, significantly aggravate the course and increase the chance of fatal complications. In our work, we wanted to summarize the most popular hypotheses in the scientific community, explaining the pathophysiological essence of the process, in order to trace the dynamics of the study of metastasis and determine future prospects.

Ключевые слова: опухоли; метастазирование; преметастатические ниши; патофизиология.

Keywords: tumor cells; metastasis; premetastatic niche; pathophysiology.

Нет точных сведений о том, кто первым обнаружил способность опухолей к метастазированию, но считается, что это был Karl Thiersch в 1865 году, когда изучал проникновение онкоклеток в лимфатические и кровеносные сосуды [2]. До этого времени многие ученые, в том числе Рудольф Вирхов, считали, что опухоли перемещаются по организму «клеточными ядрами» [10]. Но несмотря на то, что было открыто непосредственное участие самих опухолевых клеток, казалось, что механизм, благодаря которому они распространяются из очага первичного роста, хаотичен. Впервые, тем кто отметил, что процесс органоспецифичен и подчиняется биологическими законами, был Steven Paget в 1889 году, опубликовав гипотезу «seed and soil». Именно в ней он предположил о существовании «premetastatic niche», хотя сам термин был утвержден в следующем веке [6]. Впоследствии данная гипотеза была подвергнута критике, и в 1917 James Ewing представил механическую теорию, согласно которой опухоли совершают интравазацию с последующим выходом из кровеносного русла в отдаленных от исходной опухоли тканях, где начинают активно пролиферировать, формируя вторичный опухолевый очаг.

William Halsted предложил теорию предсказуемости метастазирования, согласно которой злокачественные клетки накапливают большое число мутаций, вследствие которых меняют свой фенотип на метастатический и поражают отдаленные от первичной опухоли участки [2]. Была открыта и доказана возможность развития метастаза из метастаза, при этом первые очаги диссеминации появляются в ближайших регионарных лимфатических узлах. Довольно продолжительное время на основании данной теории производилась радикальная мастэктомия с резекцией прилежащих лимфатических узлов. Но за годы хирургической практики было зафиксировано достаточно случаев, не поддающихся объяснению, а именно – образование у женщин отдаленных гематогенных при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах. В виду несостоятельности теории Bernard Fisher сформулировал альтернативную гипотезу – гипотезу ранней диссеминации, где он рассматривал все злокачественные опухоли, как системные заболевания, что привело в итоге к появлению адъювантной терапии [10]. В журнале «Nature medicine» в 2006 году Larry Norton предложил гипотезу «self-seeding», в которой рассматриваются рециркуляция, реинфильтрация и допускается возможность колонизации циркулирующими опухолями первичного очага, в котором для них уже создана преметастатическая ниша. Так же уделяется большое внимание экспрессии злокачественными клетками различных веществ, таких как металлопротеиназы, коллагеназы-1, компоненты цитоскелета, фасцина-1, способных в значительной степени модифицировать микроокружение, которое в свою очередь уже способствует росту опухоли и ангиогенезу, выделяя различные факторы, а также провоспалительные цитокины [8]. Это все приводит к тому, что процесс образования метастазов необходим не только для формирования опухолей в отдаленных органах, но и для роста первичного очага опухоли. Продолжением данной теории, выступила гипотеза параллельной прогрессии, которую предложил в 2009 году Christopher Klein. Суть ее заключается в том, что процесс

метастазирования начинается сразу после активации в клетке протонкогенов – генов, которые могут стать онкогенами из-за мутации или повышения их уровня экспрессии; и уже после фазы инициации эпителиальная клетка может активировать скрытые эмбриональные программы эпителиально-мезенхимального перехода, приобретая несвойственную ей подвижность, способность разрушать базальную мембрану и, проникая в системный кровоток, достигать преметастатической ниши в отдаленном органе с формированием в нем вторичного очага опухолевого роста [6].

В ноябре 2016 года в журнале «Cancer Cell» была опубликована работа Yang Liu и Xuetao Cao, посвященная подготовке преметастатической ниши. В данной статье отмечены шесть характеристик, позволяющих опухолевым клеткам осуществлять колонизацию: перепрограммирование, органотропизм, иммуносупрессия, воспаление, ангиогенез и лимфангиогенез. А так же уточнены компоненты, формирующие преметастатическую нишу, такие как секретируемые опухолями факторы (TDSFs), внеклеточные везикулы (EVs) и другие молекулярные компоненты [10]. Различные TDFS, продукция которых возрастает в условиях воспаления и гипоксии, способствуют образованию преметастатической ниши путем мобилизации и перепрограммирования миелоидных клеток из костного мозга. Например, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PIGF) мобилизируют и рекрутируют VEGFR1+ VLA-4+ костномозговые клетки для участков в ткани легкого, богатых фибронектином, где они индуцируют экспрессию VEGF-A, S100A8 и S100A9, с образованием в последствии преметастатической ниши [8]. Внеклеточные везикулы, размеры которых варьируют от экзосом до больших онкосом, содержат белки, мРНК, микроРНК, небольшие РНК и/или фрагменты ДНК, участвуя в горизонтальной передаче содержимого опухоли в клетки-реципиенты. К другим молекулярным компонентам относятся хемокины и цитокины, секретируемые опухолевыми клетками, например, CCL2 перепрограммирует ассоциированных с опухолью макрофагов (TAMs) и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) для формирования преметастатической ниши в легком [4].

В декабре 2016 года в журнале «Cancer Cell» вышел обзор, где большое внимание уделяется участию внеклеточных везикул как посредников в процессе метастазирования, что является одним из самых современных представлений о механизме данного процесса [11]. Становится понятно, что опухоль-секретируемые везикулы – ключевые игроки в межклеточном взаимодействии между опухолевыми и стромальными клетками, как локально, так и на большой дистанции. Механизмы этого различны и образуют сложную патофизиологическую систему: изменения плотности сосудистой стенки, перепрограммирование стромальных клеток для создания преметастатической ниши и собственно метастазирование. В клинической практике данные везикулы можно использовать в качестве биомаркеров, а также потенциальных терапевтических агентов при опухолевой прогрессии, предупреждая появление новых метастазов. Группой ученых из Wellcome Trust Sanger Institute (Великобритания) при изучении метастазирования клеток меланомы было установлено, что на диссеминацию опухоли по направлению к легким в различной степени влияют 23 гена [4]. Некоторые гены ускоряют появление метастатических клеток, тогда как другие оказывают ингибирующее воздействие. В ходе ряда научных экспериментов было показано, что изменение уровня экспрессии только одного гена – Spns2 – привело к уменьшению риска возникновения метастатических опухолевых очагов на 75 % [11]. Robert Weinberg и Li Ma были проведены эксперименты, в ходе которых было установлено, что онкоциты из первичного очага метастазировали в отдаленные ткани в ответ на изменение концентрации всего лишь одной микроРНК [4].

Важнейшим патофизиологическим процессом возникновения метастазов является эпителиально-мезенхимальный переход. Статистически почти 80 % всех злокачественных новообразований человека по своей природе являются опухолями из эпителиальной ткани. Данные опухоли представлены разнообразными нозологическими формами, такими как рак поджелудочной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, предстательной железы, мочевого пузыря [1, 3, 7]. В норме эпителиальные клетки малоподвижны относительно друг друга за счет адгезивных соединений, состоящих из Е-кадгерина вместе с катениновыми и актиновыми кольцами, связанных с комплексами апикальной полярности плотных соединений, интегринов. На начальных стадиях онкогенеза малигнизированные клетки продолжают синтезировать цитокератины и Е-кадгерин, обеспечивающие неподвижность клеток относительно друг друга и формирование клеточных пластов, что подтверждает их

эпителиальное происхождение. При озлокачествлении опухолевые клетки приобретают свойства мезенхимальных, теряя межклеточные соединения, приобретая способность к миграции, инвазии и, как следствие, к распространению путем метастазирования [5]. Среди ключевых механизмов эпителиально-мезенхимального перехода выделяют четыре ключевых момента [9]. В первую очередь снижается экспрессия гена CDH1 E-кадгерина, обеспечивающего образование плотных межклеточных контактов между. Далее увеличивается экспрессия генов ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов, что проявляется появлением в данных клетках виментина, гладко-мышечного актина, фибронектина. Вследствие этого возрастает клеточная подвижность, прежде всего, из-за активации сигнальных путей, приводящих к реорганизации цитоскелета. На заключительном этапе происходит увеличение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы, участвующих в разрушении TGF внеклеточного матрикса и базальной мембраны [1]. После вышеописанных изменений опухолевые клетки полностью утрачивают связь с подлежащими тканями и со своим микроокружением, и, как любая неприкрепленная клетка, теряют способность сопротивляться кровотоку и лимфотоку, разносясь по ним в отдаленные участки организма [3].

Заключение. Механизм образования вторичных опухолевых очагов сложен и до конца не изучен, метастазирование – это многоуровневый процесс, строго регулируемый биологическими и информационными путями. С развитием представления о патофизиологии данного процесса можно добиться значительных улучшений в лечении онкологических заболеваний, а также снизить смертность у данных больных.

Список литературы:

1. Потапов В.Е., Синельник Е.А., Акименко М.А., Оганесян М.Г., Пасечник Д.Г. Современные представления о роли эпителиально-мезенхимального перехода в развитии почечного фиброза // Молодой ученый. – 2016. – № 15.2. – С. 28-33.

2. Томские онкологи предлагают новые подходы к лечению рака / Медицинская газета № 3 21.01.2015 // Сибирское отделение медицинских наук. URL: http://www.soramn.ru/smi/26.01.15_tomskie.html (Дата обращения: 8.03.2017).

3. Battula V.L. et al. . Epithelial-mesenchymal transition-derived cells exhibit multilineage differentiation potential similar to mesenchymal stem cells // Stem Cells. – 2010. – №28. – С. 143 1445.

4. Honoki K., Fujii H., Tsujiuchi T. (2011). Cancer stem cell niche: the role of mesenchymal stem cells in tumor microenvironment. INTECH Open Access Publisher.

5. Kahlert U.D. et al. (2013) Epithelial-to-mesenchymal(-like) transition as a relevant molecular event in malignant gliomas. Cancer Lett. 331, 131-138.

6. Lander A.D., Kimble J., Clevers H., Fuchs E., Montarras D., Buckingham M. et al. (2012). What does the concept of the stem cell niche really mean today? MC Biol. 10, 19. doi: 10.1186/1741-7007-10-19.

7. Nieto M.A. (2011) The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 27, 347-376.

8. Nieto M.A. (2013) Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. Science 342, 1234850.

9. Thiery J.P. et al. . Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease // Cell. – 2009. – № 139. – С. 871-890.

10. Yang Liu, Xuetao Cao. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche // Cancer Cell. – 2016. – № 30. – С. 668-681.

11. A. Becker et all. Extracellular Vesicles in Cancer: Cell-to-Cell Mediators of Metastasis // Cancer Cell. – 2016. – № 30. – С. 836-848.