

*Н.М. Бережная  
В.Ф. Чехун*

*Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого  
НАН Украины, Киев, Украина*

**Ключевые слова:** *система соединительной ткани, фибробласты, миофибробласты, эндотелиальные клетки, мезенхимальные клетки, звездчатые клетки, экстрацеллюлярный матрикс.*

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ОНКОГЕНЕЗ. I. РОЛЬ КЛЕТОЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ СТРОМЫ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛИ

*Обзор представляет современные взгляды на роль системы соединительной ткани в патогенезе злокачественного роста. С этих позиций обсуждается значение различных клеточных компонентов соединительной ткани, в частности фибробластов, миофибробластов, эндотелиальных, мезенхимальных и звездчатых клеток. Рассматривается участие этих клеток в процессе опухолевого роста, возможность изменения при этом их фенотипических свойств и функциональной активности. Отмечается роль некоторых белковых структур экстрацеллюлярного матрикса в развитии опухоли. Параллельно указывается, что каждый из клеточных компонентов в последующем может быть мишенью для терапии.*

В 20-х годах XX столетия А.А. Богомолец сформулировал концепцию о физиологической системе соединительной ткани (ФССТ) и ее роли в развитии рака: «Клиническое развитие рака возможно (я хотел бы еще раз подчеркнуть это) лишь при наличии гиперергии или анергии физиологической системы соединительной ткани, этой замечательной ткани, незаслуженно обиженной названием «неблагородной», а в действительности представляющей собой корень организма, в значительной мере предопределяющей конституцию» [1].

Вопрос о роли соединительной ткани (СТ) в развитии злокачественных опухолей имеет длительную историю. Еще в 1853 г. появилась первая работа R. Virchow, где он излагал свои взгляды на этиологию и патогенез опухолей: причиной озлокачествления могут быть воспаление, келоидные рубцы и другие формы раздражения. Постулирование возможности развития опухолей из СТ, в частности келоидных рубцов, послужило основанием для определения теории R. Virchow как «соединительнотканной». Как отмечает Р.Е. Кавецкий, в историю онкологии она вошла, во-первых, как «клеточная теория», а во-вторых, как «теория раздражения». Существовала и «эпителиальная теория», которой придерживались авторы, изучавшие опухоли эпителиального происхождения. Ее автор С. Thiersch был одним из основных оппонентов R. Virchow. Тем не менее именно С. Thiersch первый высказал мысль о возможной роли СТ в развитии рака. Однако предположения как R. Virchow, так и С. Thiersch имели преимущественно умозрительный характер. Анализируя различные аспекты истории онкологии, Р.Е. Кавецкий отмечает, что однозначная оценка бесспорной роли системы СТ в развитии опухоли принадлежит А.А. Богомольцу [2], который

не только создал учение о ФССТ, но и экспериментально и клинически обосновал его. Разрабатывая это учение, А.А. Богомолец с должным вниманием отнесся к оценке роли СТ не только указанными выше авторами, но и другими известными учеными, в частности А. Aschoff, А.А. Максимовым, А.А. Заварзиным.

По мере развития исследований были определены основные свойства СТ, которая, как отмечали многие авторы, отличается полифункциональностью, выполняя структурно-образующую (опорную), трофическую (метаболическую) и защитную (барьерную) функции. Однако только А.А. Богомолец выделил еще две принципиально новые характеристики: 1) ФССТ обладает широким спектром регуляторного влияния в отношении различных клеток и тканей; 2) ФССТ занимает одно из центральных мест в противоопухолевой защите организма. По этому поводу А.А. Богомолец писал: «Состояние физиологической системы соединительной ткани в проблеме развития рака имеет колоссальное значение. Я думаю, что борьба против рака есть борьба за здоровую соединительную ткань» [3]. Такое понимание роли ФССТ на многие годы предвосхитило нынешние представления о значении ФССТ как в регуляции гомеостаза в условиях нормы, так и при различной патологии. Учение о ФССТ явилось основой для одного из важнейших направлений современной медицинской науки — изучения микроокружения (МО) при различных патологических процессах (включая опухолевый), так как основу МО во многом определяют компоненты СТ [4]. Достижения науки настоящего времени предоставляют огромное количество фактов, которые полностью подтверждают удивительность научного предвидения А.А. Богомольца.

Ныне есть возможность ответить на общий вопрос: почему роль именно СТ в опухолевом процессе оказа-

лась столь важной и многоплановой? Объяснение этому дают несколько основополагающих фактов. Первый — компонентам СТ принадлежит одно из центральных мест в формировании морфологического состава МО опухоли, роль которого в развитии последней переоценить сложно [5–7]. Второе — способность к регуляторным влияниям всех компонентов СТ столь объемлюща, что они во многом определяют систему взаимодействий между различными факторами МО. Третий — экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) представляет собой не только опорную структуру (каркас), но и резервуар регуляторных молекул (факторы роста, цитокины, хемокины и др.) [9, 10].

Сегодня очевидно, что при развитии как первичных опухолей, так и метастазов осуществляется комплекс взаимодействий СТ с различными клетками и структурами, сложность оценки которых усугубляется необходимостью в каждом конкретном случае учитывать два принципиальных факта: 1) локализацию опухоли (органоспецифичность); 2) биологические свойства опухолевых клеток (ОК). Именно эти факты лежат в основе чрезвычайно широкой гетерогенности взаимодействия СТ и ОК. При этом всегда следует иметь в виду еще одно в высшей степени важное положение: несмотря на то, что в каждом органе компоненты СТ (с возможными различиями в количестве) идентичны, их взаимодействие с клетками паренхимы того или иного органа может приводить к приобретению некоторых новых свойств, что определяет их органоспецифичность. Это положение впервые было сформулировано современником А.А. Богомольца, киевским патологом Е.И. Чайкой [8].

Рост как первичных опухолей, так и метастазов требует участия всех компонентов СТ, присутствия многих биологически активных факторов, секретлируемых различными клетками, включая клетки стромы; последняя необходима для пролиферации, дифференцировки, обеспечения миграции ОК и ангиогенеза. Анализ соответствующих данных показывает достаточно выраженную тенденцию: если при развитии первичных опухолей наибольший удельный вес принадлежит клеточным компонентам СТ, то при метастазировании особенно важное значение приобретают белки ЭЦМ.

Морфологическую основу СТ составляют фибробласты (ФБ), миофибробласты (МФБ), мезенхимальные (стволовые) клетки (МСК), эндотелиальные клетки (ЭК), перициты, звездчатые клетки (ЗК) и ЭЦМ [9, 10]. К системе СТ относят также тучные клетки и макрофаги [11, 12]. Согласно современным представлениям, МО — комплексное понятие, особенности которого наряду с компонентами СТ определяют клетки системы иммунитета и паренхимы органа, в котором развивается опухоль, а также растворимые факторы, которые могут секретироваться всеми взаимодействующими компонентами МО. Характер такого взаимодействия зависит от особенностей всех его участников и этапов роста опухоли. Межклеточные взаимодействия в МО осуществляются как путем прямого контакта (cell to cell), так и опосредованно, путем вы-

деления различных растворимых факторов. О взаимодействии ОК и компонентов стромы накоплен убедительный материал, большая часть которого относится к изучению взаимодействия с ФБ, МФБ, ЭК и МСК, а также ЭЦМ; в меньшей степени изучены ЗК (stellate cells), которые известны также как миофибриллоподобные клетки, перициты и др. [11].

Роль стромы проявляется уже на этапах распознавания опухолевых антигенов (ОАг). Работы по этому вопросу сравнительно немногочисленны, однако получены данные, что иммунологический ответ на ОАг (в частности их распознавание и презентация) формируется с участием различных компонентов стромы (ФБ, ЭЦМ). Так, при исследовании ФБ лимфатических узлов (ЛУ) и ЭК лимфатических сосудов выяснилось, что эти клетки влияют на миграцию в ЛУ и дифференцировку Т-лимфоцитов (ТЛф). Указанные стромальные клетки при взаимодействии с наивными ТЛф индуцируют антигенспецифическую толерантность, но при действии на активированные ТЛф они усиливают распознавание антигенов (Аг), что свидетельствует об иммунорегуляторных свойствах ФБ ЛУ и проявляется в их способности как стимулировать, так и угнетать активацию ТЛф [13]. Оказалось, что основной механизм такого влияния связан с экспрессией NOS2 (nitric oxide synthase), которая регулирует пул активированных ТЛф. Характер этой регуляции может проявляться по-разному и зависит от того, доминирует ли продукция NOS2 (что приводит к ингибирующему эффекту) или iNOS (что оказывает стимулирующее влияние) [14, 15]. Из имеющихся данных следует, что влияние клеточных компонентов стромы имеет чрезвычайно важное значение для индукции иммунологического ответа на ОАг. Влияние на распознавание Аг оказывает и ЭЦМ. Его белки во многом определяют архитектуру ЛУ, могут способствовать прохождению лимфоцитов в ЛУ и быстрому поглощению Аг антиген-распознающими клетками [16].

## КОМПОНЕНТЫ СТРОМЫ

**ФБ, ассоциированные с опухолью (cancer associated fibroblasts — CAF),** — важнейший компонент стромы первичных и метастатических опухолей. Наряду с клетками системы иммунитета их рассматривают как основной источник многих цитокинов [17, 18]. Взаимодействие CAF с ОК повышает активность транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, что сопровождается усилением продукции CSF-2 (GM-CSF), IL-6, -8, -1 $\beta$ , -2, -10, -11, -13, -16, -17, -12p40, -12p70, TNF $\alpha$ , EGF (эпидермальный фактор роста), TSLP (стромальный липопротеин тимуса); MIP1 $\alpha$  (белок, ингибирующий миграцию макрофагов), хемокинов CXCL1, CXCL6; матричных металлопротеиназ (MMPs), а также различных изоформ фибронектина (ED-A, ED-B) [19, 20]. Основными маркерами CAF являются FSP-1 (fibroblast secreted protein 1 (FSP1/S100A4)), SDF $\alpha$  (stromal cell-derived factor), bFGF (основной фактор роста ФБ) [21], FAP (fibroblast activation protein) — сериновая протеаза, активирующая ФБ и участвующая в ремодели-

ровании ЭЦМ [22, 23]. FAP продуцируют не только ФБ, но и МСК костного мозга (КМ). Высказывается мысль, что последние могут трансформироваться в стромальные ОК [24]. ФБ активно продуцируют также коллаген типа I, интегрины, танацин С и HGF (фактор роста гепатоцитов) [25, 26]. К указанному выше перечню следует добавить и высокий уровень экспрессии Hsp27 (белок теплового шока), который очень важен для адгезии ФБ, их подвижности и сокращения. Ключевой регулятор индукции этого белка — TGF $\beta$ . Hsp27 включается в стабилизацию актина [27]. Весьма существенно, что САФ являются также и основным источником таких важных факторов ангиогенеза, как PDGF (фактор роста тромбоцитов) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Среди большого количества цитокинов, влияющих на функции САФ, центральное место занимает TGF $\beta$ , который рассматривается как один из основных индукторов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [27, 28].

Способность к экспрессии большого количества растворимых факторов и неодинаковая степень проявления такой способности в данный момент для каждого конкретного фактора лежат в основе гетерогенности САФ, что проявляется на различных уровнях (молекулярный, клеточный), а также в особенностях индуцируемых сигналов. Такая гетерогенность дает основание говорить о наличии различных субтипов САФ и (как показано при изучении ответа на EGF) возможности конверсии одного субтипа в другой [29]. Молекулярная гетерогенность САФ проявляется в ответе на TGF $\beta$ , продукции факторов роста, хемокинов, цитокинов, гиалуроновой кислоты и др. Различия в частоте экспрессии тех или иных маркеров проявляются в разнообразии фенотипических и функциональных особенностей САФ [29–32].

САФ взаимодействуют с различными компонентами МО. Особый интерес вызывает их взаимодействие с ОК, в процессе которого увеличивается продукция FSP-1, TGF $\beta$ , SDF-1, коллагена типа I, MMPs [33]. Крайне важно учитывать, что при взаимодействии САФ с ОК последние усиливают свой злокачественный фенотип. Появление такого фенотипа способствует (при активном участии TGF $\beta$ -1) ЭМП, прогрессии и метастазированию. Весьма вероятно, что формирование злокачественного фенотипа может быть общим механизмом для приобретения метастатического потенциала различными ОК, что было показано при исследовании клеток нескольких линий рака молочной железы человека с различными биологическими характеристиками [34]. Наличие фенотипических различий в стромальных клетках в зависимости от агрессивности ОК отмечено и при дуктальной форме аденокарциномы из клеток протоков поджелудочной железы. Показано, что при агрессивной форме аденокарциномы усиливается ЭМП, а в окружающих стромальных клетках повышается экспрессия E-кадгерина и репрессивных генов *ZEB1*, *ZEB2* и *SNAIL1*, что четко ассоциируется с ростом опухоли [39]. Авторы пришли к заключению, что в адено-

карциноме существуют стромальные клетки с различной фенотипической и функциональной активностью.

Еще одним фактором, усиливающим агрессивность ОК при взаимодействии с САФ, может быть IL-33, что показано в исследованиях с ОК плоскоклеточной карциномы головы и шеи человека. Оказалось, что САФ не только активно продуцируют IL-33, но и индуцируют экспрессию его гена ОК, что свидетельствует об аутокринной и паракринной регуляции с участием IL-33. В результате усиливается миграция, инвазивность ОК, экспрессия IL-33 и индукция ЭМП [35]. По мнению авторов, увеличение продукции IL-33 может служить маркером инвазивности при плоскоклеточной карциноме головы и шеи.

Механизмы дифференцировки САФ в МФБ стали изучать лишь в последнее время. Исследование клеток рака предстательной железы выявило, что важную роль при этом играют экзосомы (нановезикулы) ОК, которые усиливают указанную дифференцировку. Авторы подчеркивают, что процесс зависит только от экзосомального TGF $\beta$ , так как его растворимая форма влияния не оказывала. Обработка МФБ экзосомами приводит к выделению VEGF, HGF и таких матрикс-регулирующих протеиназ, как MMP-1, -3 и -13 [36, 37]. В этой связи нельзя не обратиться к данным о существовании в КМ клона ФБ, который продуцирует MMP-13 (составляют 1/3 ФБ КМ). Этот клон ФБ рассматривают как основной источник MMP-13 в КМ, а собственно металлопротеиназу — как стромальный медиатор инвазии рака. Такие данные получены на модели карциномы кожи у MMP-13-дефицитных мышей. Показано также, что небольшая часть ФБ КМ мышцей с карциномой кожи продуцирует хондроитин сульфат — протеингликан NG2 (маркер перицитов), или  $\alpha$ SMA (альфа-актин гладкомышечных волокон, маркер МФБ) [38].

Интересная информация получена и при исследовании теломер. В частности, выделен клон стромальных клеток предстательной железы с короткими теломерами, а укорочение последних в клетках этого органа расценивают как фактор риска развития опухолей [40].

Свидетельством регуляторных влияний, которые могут оказывать САФ, служат и новые данные о метаболическом взаимодействии («метаболическом симбиозе») между митохондриями ОК и САФ, которое усиливает рост опухолей, способствует рецидивированию, метастазированию и предрасполагает к химио-резистентности [41].

В связи с обсуждением роли ФБ в опухолевом процессе нельзя обойти вниманием еще один важный факт — их участие в формировании ниш (niches), в которых располагаются стволовые клетки (СК). Такие ниши могут различаться по своим свойствам и характеру участия ФБ. Так, сосудистые ниши богаты кровеносными сосудами, содержат много ЭК, перицитов и гладкомышечных волокон; ФБ в этих нишах не преобладают. Именно клетки сосудистых ниш защищают СК и ее предшественников от различных неблагоприятных воздействий.

гоприятных воздействий [42, 43]. В отличие от этого существуют и ниши, которые рассматриваются как преметастатические. Роль ФБ, находящихся в таких нишах и способных регулировать активность стволовой опухолевой клетки (СОК), была описана сравнительно недавно [44, 45]. В дальнейшем выяснилось, что ФБ и МФБ выделяют HGF, который индуцирует ядерную транслокацию  $\beta$ -катенина в ОК, включая СОК [46]. Авторы приходят к заключению, что регуляция с участием ФБ приобретает особо важное значение при десиминации СОК, что может быть основой новой стратегии терапии. Основные свойства ФБ иллюстрирует рис. 1.

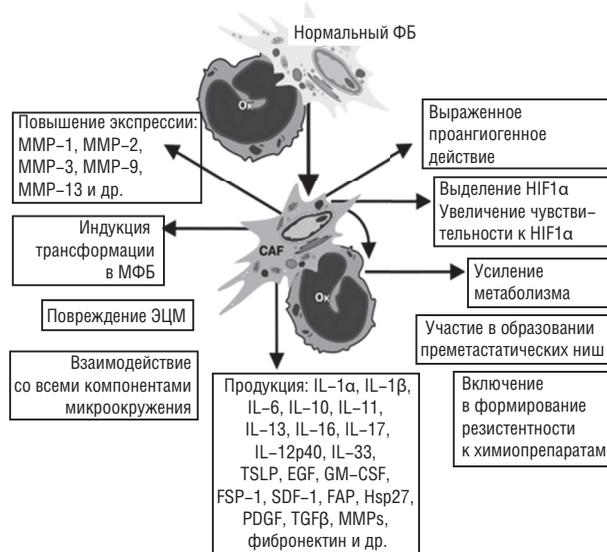


Рис. 1. Основные свойства САФ

Резюмируя изложенное, возможно выделить следующие пути влияния ФБ на рост опухоли (что на ранних этапах во многом предопределяет дальнейшее течение процесса): 1) индукция дифференцировки МСК; 2) выделение разнообразных факторов при взаимодействии с ОК и МО; 3) повреждение ЭЦМ (эффект MMPs); 4) способность трансформации в МФБ. Участие ФБ в противоопухолевой резистентности — вопрос, который будет рассматриваться в отдельном сообщении.

МФБ расценивают как гибрид ФБ и гладкомышечных волокон. Эти клетки обладают способностью продуцировать цитокины, большинство которых выделяется и ФБ, а также PDGF и фактор роста кератиноцитов — KGF [48]. Интерес к изучению роли МФБ в онкогенезе возник почти 25 лет тому и во многом связан с исследованиями G. Gabbiani и сотрудников. Подобно ФБ, МФБ представляют собой гетерогенную популяцию; уже давно известно существование их клонов, отличающихся по характеру экспрессии виментина; виментина,  $\alpha$ SMA и десмина; виментина и  $\alpha$ SMA; виментина и десмина [47].

Дифференцировка МФБ и их миграция контролируются интегринами, в частности интегринами  $\alpha$ д, уровень которых повышается в эпителиальных клетках при развитии доброкачественных опухолей, но осла-

бевают в злокачественных, что показано при исследовании опухолей предстательной железы [49]. В дифференцировке МФБ принимает участие коллаген типа 3 (Col 3) [50]. Получены первые данные о том, что в дифференцировке МФБ существенную роль играют нормальные эпителиальные клетки (в частности эпителия легкого), которые способны ингибировать ее [51]. Этот факт вызывает оправданный интерес к исследованию характера такого влияния при злокачественном росте.

В опухоли МФБ могут дифференцироваться из ФБ и из МСК. Дифференцировка из ФБ, как отмечено в предыдущем разделе, происходит в основном в результате взаимодействия с ОК. Основным маркером МФБ, дифференцированных из ФБ, является  $\alpha$ SMA [27, 57]. В процессе дифференцировки в МФБ активное участие принимает TGF $\beta$ . На примере плоскоклеточного рака ротовой полости получены интересные факты, раскрывающие механизм участия TGF $\beta$ : этот цитокин усиливает инвазию при высоком уровне секреции HGF. В результате отмечается такая последовательность событий: МФБ усиливают секрецию TGF $\beta$  из ОК, а ОК, продуцирующие HGF, способствуют дифференцировке МФБ — двойной паракринный механизм регуляции [58] (рис. 2).

МФБ синтезируют большое количество коллагена и других компонентов ЭЦМ, цитокины, MMPs (MMP-1, -2, -3, -9 и др.) и их ингибиторы, периостин [52–54]. Этот тип стромальных клеток играет важную роль в ремоделировании СТ, взаимодействует со многими ее компонентами, что дает возможность контролировать процессы инвазии и ангиогенеза. Одним из крайне важных биологических свойств МФБ является их пластичность, что проявляется в возможности изменения фенотипа в зависимости от условий или стимулов МО. МФБ могут трансформироваться в миоциты, остеобласты, адипоциты и ФБ [55, 56].

МФБ, подобно другим клеткам МО, после контакта с ОК приобретают новые свойства, в частности, увеличивают миграцию мезенхимальных клеток. Такой способностью МФБ нормальной ткани не обладают. Увеличение миграции связано с выделением особого хемоаттрактанта — химерина, что выявлено при изучении МФБ плоскоклеточного рака пищевода [59].

Не менее существенно, что некоторые клоны МФБ индуцируют продукцию MMPs ОК и усиливают их пролиферацию путем повышения уровня секреции активина А (член суперсемейства TGF $\beta$ ) [60]. В частности, на примере рака молочной железы показано, что секреция MMP-9 ОК нарушает структуру эпителиальной ткани, усиливает васкуляризацию, что приводит к усилению роста опухоли и формированию инвазивного фенотипа [61]. Эти данные существенно дополняются результатами исследований, проведенных на модели карциномы языка крыс: в условиях гиперплазии и дисплазии увеличивается число МФБ в строме — процесс, который происходит одновременно с озлокачествлением [62].

Выше упоминалась роль IL-33 в изменении свойств ФБ. Биологические характеристики этого интерлей-

кина делают его необходимым для многих процессов, в частности лимфо- и ангиогенеза. Выяснилось, что он участвует и в дифференцировке МФБ с проинвазивной активностью. К этому следует добавить, что IL-33 способен активировать NF- $\kappa$ B в ФБ кожи и усиливать формирование макрофагов фенотипа М-2 [7, 63].

Для понимания роли МФБ в усилении роста опухоли важно и то, что появление этих клеток и выделение ими соответствующих факторов приобретает особое значение именно на начальных этапах роста опухоли. Так, при раке предстательной железы как плохой прогностический признак расценивают выделение МФБ больших количеств CCL2, IL-6 и TGF $\beta$  [64]. Принципиальные сходные выводы были сделаны при исследовании различных форм (однородной, смешанной и инвазивной) бронхоальвеолярной карциномы *in situ*. Увеличение количества МФБ было различным с максимумом при инвазивной форме (соответственно 13,33; 44,7 и 59,18%). Высокий процент МФБ сочетался в дальнейшем с метастазами в ЛУ, увеличением васкуляризации и сокращением продолжительности жизни больных [65]. Подводя итоги, можно констатировать, что присутствие МФБ в МО, увеличение их количества является плохим прогностическим признаком, сочетается с более агрессивным течением, усилением инвазивности опухолей, развитием метастазов. Указанное может быть основой для разработки соответствующих терапевтических подходов. Сведения о регуляции и основных свойствах МФБ — см. рис. 2.

В состав клеточных элементов стромы входят и МСК, которые, как было показано А.Я. Фриденштейном, могут дифференцироваться в ФБ-подобные клетки [66]. МСК имеет различные дефиниции: «мезенхимальная стромальная клетка», «мезенхимальная стволовая клетка» и «мезенхимальная мультипотентная стволовая клетка». Изучению МСК посвящено большое количество работ. Согласно современным представлениям, она рассматривается как предшественник многих клеток: МФБ, остеобластов, хондроцитов, адипоцитов и др. [67–69]. Известны следующие маркеры МСК КМ человека: CD73, CD90, CD105, CD11c, CD14, CD19 и HLA-DR; экспрессия последних стимулируется интерфероном  $\gamma$  [70].

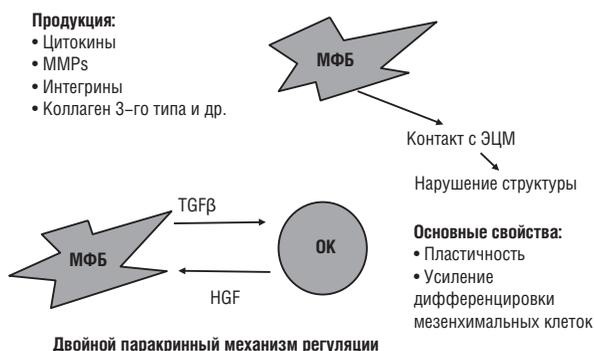


Рис. 2. Регуляция и основные свойства МФБ

МСК выявляют в различных органах и тканях, однако основными объектами исследований являются МСК, выделенные из КМ и плацентарной кро-

ви, и в меньшей степени — клетки эмбриональной и амниотической жидкости. МСК в различных органах и тканях имеют фенотипические и функциональные различия [71]. Например, МСК КМ экспрессируют TLR-1, -2, -3, -4, -5, -6 и не экспрессируют другие TLRs (toll-like рецепторы) человека [72, 73]. При наличии многих общих свойств МСК КМ и плацентарной крови прежде всего следует отметить их влияние на пролиферацию клеток: МСК КМ стимулируют пролиферацию ОК, а МСК плацентарной крови такой способностью не обладают. При сравнении МСК КМ и эмбриональной крови выявлены различия в экспрессии Ag главного комплекса гистосовместимости, секреции цитокинов, влиянии на T-reg и др. [74].

Одним из главных свойств МСК наряду со способностью стимулировать пролиферацию ОК с полным основанием можно считать широкий спектр влияний на систему иммунитета. В частности, из МСК КМ выделен клон клеток с выраженным иммуносупрессивным влиянием; наличие таких клеток коррелирует с резистентностью к химиотерапии и способствует усилению роста опухоли уже на ранних этапах развития процесса [75]. Иммуносупрессивное влияние имеет разносторонний характер. Наряду с изменением активности Т- и В-лимфоцитов нарушается презентация Ag дендритными клетками и происходит ингибция активности моноцитов [76]; снижается активность естественных киллеров, усиливается трансформация макрофагов М-1 в М-2 [77]. Иммуносупрессивное влияние происходит с участием различных механизмов. Например, ингибирующее воздействие на цитотоксическую активность реализуется за счет торможения пролиферации киллерных клеток и индукции выделения супрессорных факторов (TGF $\beta$ , HGF, PGE2) [78].

МСК КМ человека обладают выраженной способностью к синтезу и секреции IL-25, который существенно супрессирует ответ Th17 лимфоцитов [79]. МСК КМ являются основным источником IL-7, с помощью которого формируются ниши в КМ [80].

Супрессирующее влияние МСК выражается в подавлении ответа на митогены и аллогенные стимулы путем прямых межклеточных контактов, а также действием растворимых факторов. При изучении МСК с локализацией в различных органах и тканях выявлены клетки с супрессорной активностью, на которых постоянно экспрессировалась VCAM-1 (CD106). Считают, что экспрессию VCAM-1 (молекула адгезии) можно рассматривать как биомаркер супрессорной субпопуляции; количество этих клеток достигает максимума в плацентарных ворсинках хориона [81].

Характер иммуносупрессивного влияния МСК зависит от источника их получения. Например, при исследовании МСК плацентарной крови выявлено, что они обладают важной особенностью — способностью индуцировать апоптоз, так как эти клетки постоянно экспрессируют лиганды рецептора клеточной смерти PD-L1 (CD274) и FASL. Нейтрализация указанных лигандов существенно снижает супрессирующий эф-

фект. Супрессирующие эффекты этого типа МСК реализуются благодаря продукции IL-10 [82, 83].

В условиях МО опухоли МСК определяются как опухолеассоциированные клетки, они необходимы для процессов ангиогенеза, лимфогенеза и генерации МФБ с проинвазивной активностью.

Давая общую оценку МСК, можно резюмировать, что, несмотря на множество биологических эффектов (регуляция провоспалительных сигналов, модификация воспаления и иммунологического ответа), иммуносупрессирующее действие является превалирующим [75]. Данные о включении МСК в патогенез опухолевого процесса представлены на рис. 3. Указанные свойства этих клеток (в частности КМ) объясняют, почему в настоящее время они привлекают внимание и как объект иммунотерапии.

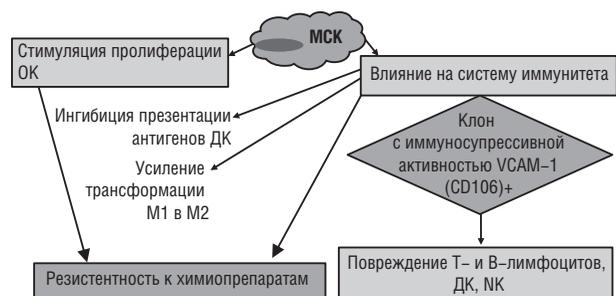


Рис. 3. Пути включения МСК в патогенез опухолевого процесса

ЭК, взаимодействуя в очаге злокачественного роста с ОК, претерпевают разнообразные изменения. В частности, при изучении глиом показано, что такое взаимодействие сопровождается усилением ангиогенеза и выраженным воспалением в окружающей ткани [84]. Взаимодействие с клетками гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) приводит к усилению экспрессии CD147 (gp 42, OX-47) — адгезивной молекулы, обеспечивающей связывание со многими типами клеток. В свою очередь, повышенная экспрессия CD147 коррелирует с плотностью микрососудов МО, уровнем пролиферации ОК, экспрессией этой молекулы на ЗК и паренхиматозных клетках, а также макрофагах [85]. При исследовании карцином пищевода показано, что ЭК усиливают пролиферацию ОК и переход опухоли в инвазивную форму путем повышенного выделения MMP-9; при этом степень влияния MMP-9 зависела от уровня дифференцировки ОК [86]. Развивая эти исследования, авторы показали, что ЭК участвуют в формировании злокачественного фенотипа карциномы пищевода и иным путем: экспрессируя эндоглин — интегральный белок типа I, входящий в регуляторный комплекс TGFβ, и белок Ras, что сочетается с повышением плотности микрососудов, продукцией VEGF с последующим усилением ангиогенеза [87].

Нельзя обойти вниманием еще один интересный факт. При исследовании особенностей взаимодействия клеток меланомы с ЭК в системах *in vitro* отмечено образование синаптических мостиков между клет-

ками с участием белков мембраны — коннексинов (connexins), через которые пептиды ОК переходят в ЭК. Дальнейшее культивирование этих ЭК с цитотоксическими ТЛф, инфильтрирующими ткань опухоли, показало, что ЭК становятся мишенью для ТЛф. Авторы предполагают, что аналогичные процессы происходят и *in vivo*, и постулируют новую концепцию лизиса ЭК опухоли с последующей деструкцией МО [88].

Несомненного внимания заслуживают и результаты гибридизации ЭК HUVECs и клеток плоскоклеточной карциномы. В результате получен клон клеток, которые экспрессируют виментин, цитокератин 18 и проявляют резистентность к цисплатину. Авторы предполагают, что формирование химиорезистентности является результатом изменений в ядре, способствующих выживанию ОК-гибридом [89].

Подлежит обсуждению еще один аспект возможного участия ЭК в опухолевом процессе. Подобно ФБ, они могут влиять на миграцию наивных ТЛф путем выделения NOS2, которая обладает способностью регулировать пул активированных ТЛф [90].

Подобно ФБ и МФБ, ЭК также весьма гетерогенны. Примером могут служить результаты ответа на TGFβ, под влиянием которого более 40% ЭК рака молочной железы снижали подвижность, образовывали стабильную сосудистоподобную сеть, в то время как остальные ЭК оставались неизменными. Это свидетельствует о наличии фенотипов ЭК с различными функциями; гетерогенность проявлялась и в уровне экспрессии αSMA [91].

ЭК оказывают влияние и на ЭМП. Такой способностью обладают резидентные ЭК, в которых при ЭМП снижается экспрессия маркеров, характерных для мезенхимальных клеток, и появляется экспрессия αSMA и коллагена типа I. MMP-зависимые ЭК обладают функциями, подобными ФБ, и при повреждении тканей могут играть важную роль в различных патологических процессах. В настоящее время мало известно о сигнальных механизмах, которые индуцируют трансформацию ЭК. Однако логичным выглядит предположение, что влияние на ЭМП может быть новой мишенью для терапии [92].

Резюмируя, следует отметить, что взаимодействие ЭК и ОК приводит к разнообразным изменениям, способствует приобретению ими новых свойств. ЭК характеризуются гетерогенностью ответа на отдельные стимулы; спектр влияния ЭК существенно расширяется за счет их способности регулировать активированные ТЛф.

ЗК — менее изученные клеточные компоненты стромы, однако в последнее время информация о них существенно расширилась. Наиболее часто предметом изучения являются ЗК рака поджелудочной железы (РПЖ) и ГЦК, которые морфологически и функционально во многом сходны [93]. При РПЖ ЗК определяются в участках десмоплазии и могут снижать эффективность радио- и химиотерапии [94]. В поджелудочной железе ЗК в ответ на повреждение или воспаление начинают активно пролиферировать, мигрировать и продуцируют большое количество компонентов

ЭЦМ, в частности коллаген типа I, фибронектин. Особо внимания заслуживает способность ЗК в этих случаях приобретать свойства МФБ и экспрессировать  $\alpha$ SMA [95, 96]. Выяснилось, что ЗК поджелудочной железы способны экспрессировать TLR-9. После взаимодействия со своим лигандом такие клетки начинают проявлять иммуносупрессирующее действие, механизм которого связан с индукцией активности супрессорных клеток — MDSC [97].

Одной из важных особенностей ЗК поджелудочной железы является их способность к взаимодействию с различными компонентами МО, что сопровождается выделением субстанций, способствующих опухолевому росту: усиливается пролиферация ОК, деградация ЭЦМ, продукция PDGF, TGF $\beta$ , FGF [95]. Взаимодействие с ЭК приводит к усилению ангиогенеза при повышении продукции VEGF и экспрессии его рецепторов (VEGFR); ангиопоэтина и его рецептора Tie2, что в большинстве случаев связано с развитием гипоксии, которая индуцирует проангиогенный ответ [96]. Не менее существенно, что ЗК РПЖ способствуют переходу первичных опухолей в метастазирующие и колонизации ОК с экспрессией цитокератина, E-кадгерина и усилением сфероидообразования [96, 98].

Наконец выявлены особенности взаимодействия с клетками системы иммунитета. ЗК могут действовать как барьер и способствовать ускользанию опухоли из-под иммунологического контроля в результате индукции супрессорных клеток MDSC, увеличения апоптоза ТЛф, что обусловлено экспрессией галактина-N1 и секрецией Th2 цитокинов [99]. Негативное влияние ЗК при РПЖ усиливаются в условиях выраженной гипоксии, когда они начинают активно продуцировать факторы, благоприятствующие инвазивности опухоли, в частности фактор роста СТ (connective tissue growth factor — CTGF) [101]. Представленные данные обосновывают точку зрения, что ЗК поджелудочной железы — важный компонент в патогенезе опухолей этой локализации, и поэтому модуляция их функций может быть одним из перспективных направлений в терапии [100].

При изучении ГЦК показано, что ЗК активно выделяют TGF $\beta$  и трансформируются в миофибриллоподобный фенотип. Активированные ЗК регулируют процесс отложения белков в ЭЦМ, стимулируют привлечение макрофагов, которые продуцируют ангиогенные факторы. После активации ЗК секретируют большое количество коллагена, ламинина, фибронектина и другие белки [102]. Заслуживают внимания данные о взаимодействии клеток ГЦК человека (линия FNCC-98) с ЗК. Такое взаимодействие во многом обеспечивается экспрессией молекулы адгезии CD147, которая участвует в связывании с различными типами клеток, включая ЭК и ФБ, и рассматривается как ключевая молекула при взаимодействии указанных клеток. В таких условиях ЗК мигрируют, пролиферируют и продуцируют белки ЭЦМ, что приводит к усилению туморогенности клеток ГЦК. В свою очередь, клетки ГЦК начинают продуцировать цитокины, усиливающие активность ЗК [103].

Важную роль играет взаимодействие ЗК с клетками системы иммунитета. Характер этого взаимодействия был изучен у больных с ГЦК и перенесенным гепатитом С. Объектом исследования были различные участки печени: опухоль, ее периферическая часть, окружающая ткань. Изучение Т- и В-лимфоцитов, а также НК-клеток выявило обратную корреляцию между количеством  $\alpha$ SMA-положительных ЗК и количеством ТЛф и НК при отсутствии какой-либо корреляции с В-лимфоцитами. Авторы считают возможным рассматривать полученные данные для ранней диагностики [104].

Значительное число исследований посвящено изучению взаимодействия ЗК с клетками ГЦК. Этот процесс сопровождается активным выделением TGF $\beta$ , основным источником которого являются ЗК, что неизбежно приводит к усилению роста и метастазированию [105]. Для функциональной активности ЗК в ГЦК важную роль играет уровень pH (кислая среда) [106]. Способность ЗК взаимодействовать с ОК и ЭЦМ является одной из причин как усиления роста первичных опухолей, так и миграции их клеток [107].

Отмеченные свойства ЗК наталкивают на вывод, что эти клетки включаются в регуляцию МО. Отсюда следует также, что дальнейшее изучение особенностей их взаимоотношения с клетками МО может привести к идентификации новых терапевтических мишеней.

Многие белки ЭЦМ важны уже на ранних этапах развития опухоли и способствуют приобретению инвазивных свойств ОК. Среди большого количества структур ЭЦМ прежде всего следует отметить MMPs, интегрин, фибронектин. MMPs, в частности MMP-7, которая связана с инфекцией *H. pylori*, имеют патогенетическое значение уже на этапе предопухолевых состояний. Отмечено, что в ответ на эту инфекцию ЭК увеличивают секрецию IL-8 и MMP-7, что усиливает воспаление, снижает чувствительность к Fas-зависимому апоптозу и способствует формированию резистентности [7, 108] (рис. 4).

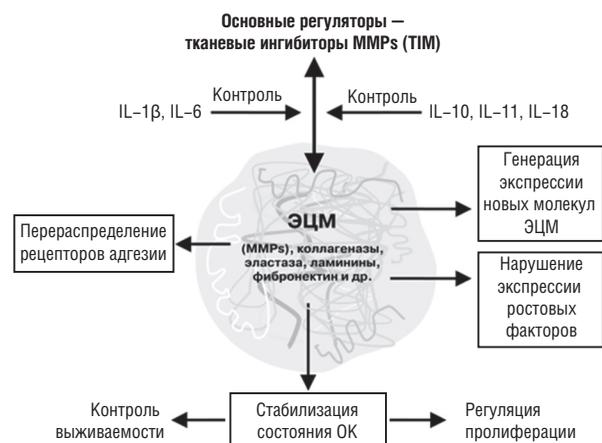


Рис. 4. ЭЦМ и пути его влияния на опухолевый рост

MMP-9 усиливает рост и инвазию, индуцирует экспрессию  $\alpha$ SMA, что показано в культуре ФБ. Такое действие MMP-9 обеспечивается особым доменом фибронектина; согласно точке зрения авторов, значение этого домена обосновывает воздействие на него

как на терапевтическую мишень [54]. В процесс развития опухоли включаются и другие MMPs, например MMP-2, которая так же, как и MMP-9, усиливает экспрессию ЭК VEGF, что способствует ангиогенезу. Биологические свойства MMPs во многом определяют особенности МО, так как они являются активными участниками ремоделирования уже на ранних этапах роста опухоли, и поэтому поддержание баланса продукции MMPs обеспечивается тканевыми ингибиторами этих протеиназ [109].

На ранних этапах развития опухоли важную роль играет коллаген, в частности Col3, который регулирует дифференцировку МФБ. В опытах *in vitro* и *in vivo* показано, что в условиях дефицита Col3 увеличивается пролиферация и снижается уровень апоптоза. На этом основании был сделан вывод, что Col3 играет важную роль в МО путем супрессии способности опухолеассоциированной стромы усиливать процесс метастазирования [110].

Достаточно широким кругом возможностей обладают интегрины, которые, как известно, имеют несколько субъединиц. Интегрины представляют собой гетеродимерные рецепторы многих клеток МО и крайне важны для взаимодействия этих клеток со структурами ЭЦМ на всех этапах развития опухоли. Можно говорить об особом значении субъединиц интегринов  $\alpha$  и  $\beta$ , которые осуществляют связь между цитоскелетом и регуляторными белками [111]. Интегрины, в частности  $\alpha\upsilon\beta$ , не экспрессируются клетками нормальных тканей, но активно экспрессируются миелоэпителиальными ОК, что дает основание рассматривать их как фактор риска, прогрессии и мишень для терапии [112]. Не менее существенна роль интегринов и в дифференцировке МФБ [113].

Значительную роль во взаимодействии с другими белками ЭЦМ и клеточными компонентами играет фибронектин, который расценивают как один из основных белков ЭЦМ [114]. Биологические особенности фибронектина позволяют говорить о его важном значении в дифференцировке эмбриональных СК уже на ранних этапах развития ГЦК мышей [115].

Практически все структуры ЭЦМ обладают способностью проявлять регуляторные свойства уже на уровне КМ, в частности костномозговых предшественников [116]. Не менее важной биологической особенностью белков ЭЦМ является их предрасположенность к взаимодействию, во-первых, друг с другом, а во-вторых, со многими рецепторами клеток.

Таким образом, представленные результаты дают основание для ряда обобщающих положений. Во-первых, основные клеточные компоненты стромы (ФБ, МФБ, ЭК) представлены гетерогенными популяциями, что проявляется в ответе на действие различных факторов, уровне продукции многих биологически активных веществ и экспрессии многообразных поверхностных клеточных структур. Во-вторых, ФБ, МФБ и ЭК свойственна пластичность (возможность изменения фенотипа). В-третьих, взаимодействие этих клеток с ОК на фоне выраженной гипок-

сии способствует не только приобретению последними злокачественного фенотипа, но и изменению свойств клеток стромы. Становится очевидным, что гетерогенность, пластичность и изменение фенотипа клеток стромы отражает общую закономерность, которая особенно ярко проявляется в гипоксическом МО, так как аналогичные процессы происходят и с клетками системы иммунитета, в частности макрофагами, нейтрофилами, тучными клетками и др.

В заключение следует подчеркнуть, что взаимодействие клеток стромы с клетками МО не только способствует росту, но поддерживает СОК и регулирует их метастатический потенциал, так как клетки стромы вместе с клетками системы иммунитета формируют соответствующие ниши [117]. Понимание механизмов взаимодействия компонентов стромы с опухолевыми и другими клетками МО уже на ранних этапах роста опухоли предоставляет возможность целенаправленного терапевтического воздействия.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Богомолец АА.** Рак и анергия мезенхимы. В: Общая и частная онкология, т 1. К: Изд-во АН УССР, 1942: 389–92.
2. **Кавецкий РС.** Роль активной мезенхимы в диспозиції до злоякісних пухлин. К: Изд-во АН УССР, 1937. 213 с.
3. **Богомолец АА.** Диалектика онкологии. Нов тер архив 1931; **24** (2): 147–60.
4. **Бережная НМ.** Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения. Онкология 2009; **11** (2): 86–93.
5. **Soysal SD, Tzankov A, Muenst SE.** Role of the tumor microenvironment in breast cancer. Pathobiology 2015; **82** (3–4): 142–52.
6. **Stadler M, Walter S, Walz A, et al.** Increased complexity in carcinomas: Analyzing and modeling the interaction of human cancer cells with their microenvironment. Semin Cancer Biol 2015; **35**: 107–24.
7. **Бережная НМ.** Семейства интерлейкинов. Биология и онкогенез. К.: Наукова думка, 2013. 576 с.
8. **Чайка ЕИ.** О некоторых спорных вопросах учения о физиологической системы соединительной ткани. Цитотоксины в современной медицине, т 2. К.: ДМБ Гос мед из-во УССР, 1960: 30–34.
9. **Langley RR, Fidler IJ.** Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis. Endocr Rev 2007; **28** (3): 297–321.
10. **Witz IP.** The tumor microenvironment: the making of a paradigm. Cancer Microenviron 2009; **2** (Suppl 1): 9–17.
11. **Benlalam H, Jalil A, Hasmim M, et al.** Gap junction communication between autologous endothelial and tumor cells induce cross-recognition and elimination by specific CTL. J Immunol 2009; **182** (5): 2654–64.
12. **Heindryckx F, Gerwins P.** Targeting the tumor stroma in hepatocellular carcinoma. World J Hepatol 2015; **7** (2): 165–76.
13. **Brown FD, Turley SJ.** Fibroblastic reticular cells: organization and regulation of the T lymphocyte life cycle. J Immunol 2015; **194** (4): 1389–94.
14. **Lukacs-Kornek V, Malhotra D, Fletcher AL, et al.** Regulated release of nitric oxide by nonhematopoietic stroma controls expansion of the activated T cell pool in lymph nodes. Nat Immunol 2011; **12** (11): 1096–104.
15. **Bremnes RM, Dønnem T, Al-Saad S, et al.** The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-

associated fibroblasts and non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; **6** (1): 209–17.

16. **Malhotra D, Fletcher AL, Turley SJ.** Stromal and hematopoietic cells in secondary lymphoid organs: partners in immunity. *Immunol Rev* 2013; **251** (1): 160–76.

17. **Mueller KL, Madden JM, Zoratti GL, et al.** Fibroblast-secreted hepatocyte growth factor mediates epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance in triple-negative breast cancers through paracrine activation of Met. *Breast Cancer Res* 2012; **14** (4): R104.

18. **Teichgräber V, Monasterio C, Chaitanya K, et al.** Specific inhibition of fibroblast activation protein (FAP)-alpha prevents tumor progression *in vitro*. *Adv Med Sci* 2015; **60** (2): 264–72.

19. **Бережная НМ, Чехун ВФ.** Иммунология злокачественного роста. К: Наука думка, 2005. 791 с.

20. **Rupp C, Scherzer M, Rudisch A, et al.** IGFBP7, a novel tumor stroma marker, with growth-promoting effects in colon cancer through a paracrine tumor-stroma interaction. *Oncogene* 2015; **34** (7): 815–25.

21. **Esposito I, Menicagli M, Funel N, et al.** Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2004; **57** (6): 630–6.

22. **Huang Y, Simms AE, Mazur A, et al.** Fibroblast activation protein- $\alpha$  promotes tumor growth and invasion of breast cancer cells through non-enzymatic functions. *Clin Exp Metastasis* 2011; **28** (6): 567–79.

23. **Tran E, Chinnasamy D, Yu Z, et al.** Immune targeting of fibroblast activation protein triggers recognition of multipotent bone marrow stromal cells and cachexia. *J Exp Med* 2013; **210** (6): 1125–35.

24. **Mishra PJ, Merlino G.** A traitor in our midst: mesenchymal stem cells contribute to tumor progression and metastasis. *Future Oncol* 2008; **4** (6): 745–9.

25. **Van Bockstal M, Lambein K, Van Gele M, et al.** Differential regulation of extracellular matrix protein expression in carcinoma-associated fibroblasts by TGF- $\beta$ 1 regulates cancer cell spreading but not adhesion. *Oncoscience* 2014; **1** (10): 634–48.

26. **De Vlieghere E, Gremontprez F, Verset L, et al.** Tumor-environment biomimetics delay peritoneal metastasis formation by deceiving and redirecting disseminated cancer cells. *Biomaterials* 2015; **54**: 148–57.

27. **Schweiger T, Nikolowsky C, Starlinger P, et al.** Stromal expression of heat-shock protein 27 is associated with worse clinical outcome in patients with colorectal cancer lung metastases. *PLoS One* 2015; **10** (3): e0120724.

28. **Kamińska K, Szczylik C, Bielecka ZF, et al.** The role of the cell-cell interactions in cancer progression. *J Cell Mol Med* 2015; **19** (2): 283–96.

29. **Van Bockstal M, Lambein K, Van Gele M, et al.** Differential regulation of extracellular matrix protein expression in carcinoma-associated fibroblasts by TGF- $\beta$ 1 regulates cancer cell spreading but not adhesion. *Oncoscience* 2014; **1** (10): 634–48.

30. **Orimo A, Weinberg RA.** Heterogeneity of stromal fibroblasts in tumors. *Cancer Biol Ther* 2007; **6** (4): 618–9.

31. **Öhlund D, Elyada E, Tuveson D.** Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *J Exp Med* 2014; **211** (8): 1503–23.

32. **Bruzzese F, Hägglöf C, Leone A, et al.** Local and systemic protumorigenic effects of cancer-associated fibroblast-derived GDF15. *Cancer Res* 2014; **74** (13): 3408–17.

33. **Egeblad M, Littlepage LE, Werb Z.** The fibroblastic coconspirator in cancer progression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; **70**: 383–8.

34. **Yu Y, Xiao CH, Tan LD, et al.** Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- $\beta$  signalling. *Br J Cancer* 2014; **110** (3): 724–32.

35. **Chen SF, Nieh S, Jao SW, et al.** The paracrine effect of cancer-associated fibroblast-induced interleukin-33 regulates the invasiveness of head and neck squamous cell carcinoma. *J Pathol* 2013; **231** (2): 180–9.

36. **Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, et al.** Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; **6** (2): 715–31.

37. **Webber JP, Spary LK, Sanders AJ, et al.** Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes. *Oncogene* 2015; **34** (3): 290–302.

38. **Lecomte J, Masset A, Blacher S, et al.** Bone marrow-derived myofibroblasts are the providers of pro-invasive matrix metalloproteinase 13 in primary tumor. *Neoplasia* 2012; **14** (10): 943–51.

39. **Galván JA, Zlobec I, Wartenberg M, et al.** Expression of E-cadherin repressors SNAIL, ZEB1 and ZEB2 by tumour and stromal cells influences tumour-budding phenotype and suggests heterogeneity of stromal cells in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2015; **112** (12): 1944–50.

40. **Heaphy CM, Gaonkar G, Peskoe SB, et al.** Prostate stromal cell telomere shortening is associated with risk of prostate cancer in the placebo arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate* 2015; **75** (11): 1160–6.

41. **Lisanti MP, Martínez-Outschoorn UE, Sotgia F.** Oncogenes induce the cancer-associated fibroblast phenotype: metabolic symbiosis and «fibroblast addiction» are new therapeutic targets for drug discovery. *Cell Cycle* 2013; **12** (17): 2723–32.

42. **Su J, Zhang L, Zhang W, et al.** Targeting the biophysical properties of the myeloma initiating cell niches: a pharmaceutical synergism analysis using multi-scale agent-based modeling. *PLoS One* 2014; **9** (1): e85059.

43. **Kunisaki Y.** The hematopoietic stem cell niche. *Rinsho Ketsueki* 2015; **56** (10): 1888–93 (in Japanese).

44. **Borowski T, De Sousa E, Melo F, et al.** Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Res* 2011; **71** (3): 634–9.

45. **Sottoriva A, Slood PM, Medema JP, Vermeulen L.** Exploring cancer stem cell niche directed tumor growth. *Cell Cycle* 2010; **9** (8): 1472–9.

46. **Tsuyada A, Chow A, Wu J, et al.** CCL2 mediates cross-talk between cancer cells and stromal fibroblasts that regulates breast cancer stem cells. *Cancer Res* 2012; **72** (11): 2768–79.

47. **Skalli O, Schürch W, Seemayer T, et al.** Myofibroblasts from diverse pathologic settings are heterogeneous in their content of actin isoforms and intermediate filament proteins. *Lab Invest* 1989; **60** (2): 275–85.

48. **Lúcio PS, Cavalcanti AL, Alves PM, et al.** Myofibroblasts and their relationship with oral squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; **79** (1): 112–8.

49. **Khamis ZI, Iczkowski KA, Sahab ZJ, Sang QX.** Protein profiling of isolated leukocytes, myofibroblasts, epithelial, basal, and endothelial cells from normal, hyperplastic, cancerous, and inflammatory human prostate tissues. *J Cancer* 2010; **1**: 70–9.

50. **Brisson BK, Mauldin EA, Lei W, et al.** Type III collagen directs stromal organization and limits metastasis in a murine model of breast cancer. *Am J Pathol* 2015; **185** (5): 1471–86.

51. **Epa AP, Thatcher TH, Pollock SJ, et al.** Normal human lung epithelial cells inhibit transforming growth factor- $\beta$  induced myofibroblast differentiation via prostaglandin E2. *PLoS One* 2015; **10** (8): e0135266.

52. **Holmberg C, Ghesquière B, Impens F, et al.** Mapping proteolytic processing in the secretome of gastric cancer-associated myofibroblasts reveals activation of MMP-1, MMP-2, and MMP-3. *J Proteome Res* 2013; **12** (7): 3413–22.

53. **Lv H, Liu R, Fu J, et al.** Epithelial cell-derived periostin functions as a tumor suppressor in gastric cancer through stabilizing p53 and E-cadherin proteins via the Rb/E2F1/p14ARF/Mdm2 signaling pathway. *Cell Cycle* 2014; **13** (18): 2962–74.

54. **Dayer C, Stamenkovic I.** Recruitment of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) to the fibroblast cell surface by lysyl hydroxylase 3 (LH3) triggers transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) activation and fibroblast differentiation. *J Biol Chem* 2015; **290** (22): 13763–78.

55. Desmoulière A, Guyot C, Gabbiani G. The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Dev Biol* 2004; **48** (5–6): 509–17.
56. Schmitt-Gräff A, Desmoulière A, Gabbiani G. Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: an example of fibroblastic cell plasticity. *Virchows Arch* 1994; **425** (1): 3–24.
57. Ernstring MJ, Hoang B, Lohse I, *et al.* Targeting of metastasis-promoting tumor-associated fibroblasts and modulation of pancreatic tumor-associated stroma with a carboxymethylcellulose-docetaxel nanoparticle. *J Control Release* 2015; **206**: 122–30.
58. Luksic I, Suton P, Manojlovic S, *et al.* Significance of myofibroblast appearance in squamous cell carcinoma of the oral cavity on the occurrence of occult regional metastases, distant metastases, and survival. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; **44** (9): 1075–80.
59. Kumar JD, Holmberg C, Kandola S, *et al.* Increased expression of chemerin in squamous esophageal cancer myofibroblasts and role in recruitment of mesenchymal stromal cells. *PLoS One* 2014; **9** (7): e104877.
60. Sobral LM, Bufalino A, Lopes MA, *et al.* Myofibroblasts in the stroma of oral cancer promote tumorigenesis via secretion of activin A. *Oral Oncol* 2011; **47** (9): 840–6.
61. Mehner C, Hockla A, Miller E, *et al.* Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2014; **5** (9): 2736–49.
62. Vered M, Shohat I, Buchner A, Dayan D. Myofibroblasts in stroma of odontogenic cysts and tumors can contribute to variations in the biological behavior of lesions. *Oral Oncol* 2005; **41** (10): 1028–33.
63. Ivanov VN, Zhou H, Ghandhi SA, *et al.* Radiation-induced bystander signaling pathways in human fibroblasts: a role for interleukin-33 in the signal transmission. *Cell Signal* 2010; **22** (7): 1076–87.
64. Spary LK, Salimu J, Webber JP, *et al.* Tumor stroma-derived factors skew monocyte to dendritic cell differentiation toward a suppressive CD14+ PD-L1+ phenotype in prostate cancer. *Oncoimmunology* 2014; **3** (9): e955331.
65. Shu H, Li HF. Prognostic effect of stromal myofibroblasts in lung adenocarcinoma. *Neoplasma* 2012; **59** (6): 658–61.
66. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976; **4** (5): 267–74.
67. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; **284** (5411): 143–7.
68. Weber M, Apostolova G, Widera D, *et al.* Alternative generation of CNS neural stem cells and PNS derivatives from neural crest-derived peripheral stem cells. *Stem Cells* 2015; **33** (2): 574–88.
69. Hoogduijn MJ. Are mesenchymal stromal cells immune cells? *Arthritis Res Ther* 2015; **17**: 88.
70. Song LX, Guo J, He Q, *et al.* Study on phenotypic and cytogenetic characteristics of bone marrow mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2013; **34** (2): 127–32 (in Chinese).
71. Wagner W, Wein F, Seckinger A, *et al.* Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp Hematol* 2005; **33** (11): 1402–16.
72. Liotta F, Angeli R, Cosmi L, *et al.* Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells* 2008; **26** (1): 279–89.
73. Raicevic G, Rouas R, Najjar M, *et al.* Inflammation modifies the pattern and the function of Toll-like receptors expressed by human mesenchymal stromal cells. *Hum Immunol* 2010; **71** (3): 235–44.
74. Chen PM, Yen ML, Liu KJ, *et al.* Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci* 2011; **18**: 49.
75. Liotta F, Querci V, Mannelli G, *et al.* Mesenchymal stem cells are enriched in head neck squamous cell carcinoma, correlates with tumour size and inhibit T-cell proliferation. *Br J Cancer* 2015; **112** (4): 745–54.
76. Wang X, Lazorchak AS, Song L, *et al.* Immune modulatory mesenchymal stem cells derived from human embryonic stem cells through a trophoblast-like stage. *Stem Cells* 2015 Nov 2 [Epub ahead of print].
77. Prockop DJ. Concise review: two negative feedback loops place mesenchymal stem/stromal cells at the center of early regulators of inflammation. *Stem Cells* 2013; **31** (10): 2042–6.
78. Ren G, Zhao X, Zhang L, *et al.* Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol* 2010; **184** (5): 2321–8.
79. Wang Q, Li X, Luo J, *et al.* The allogeneic umbilical cord mesenchymal stem cells regulate the function of T helper 17 cells from patients with rheumatoid arthritis in an *in vitro* co-culture system. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; **13**: 249.
80. Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, *et al.* Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4 memory T cells. *Gut* 2013; **62** (8): 1142–52.
81. Yang ZX, Han ZB, Ji YR, *et al.* CD106 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells with unique immunomodulatory properties. *PLoS One* 2013; **8** (3): e59354.
82. Plumas J, Chaperot L, Richard MJ, *et al.* Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells. *Leukemia* 2005; **19** (9): 1597–604.
83. Ostrand-Rosenberg S, Horn LA, Haile ST. The programmed death-1 immune-suppressive pathway: barrier to antitumor immunity. *J Immunol* 2014; **193** (8): 3835–41.
84. Singh MK, Chaudhuri S, Bhattacharya D, *et al.* T11 target structure induced modulations of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expressions in experimental animals for glioma abrogation. *Int Immunopharmacol* 2015; **24** (2): 198–207.
85. Lu M, Wu J, He F, *et al.* Cell expression patterns of CD147 in N-diethylnitrosamine/phenobarbital-induced mouse hepatocellular carcinoma. *J Mol Histol* 2015; **46** (1): 79–91.
86. Yang X, Zhai N, Sun M, *et al.* Influence of lymphatic endothelial cells on proliferation and invasiveness of esophageal carcinoma cells *in vitro* and lymphangiogenesis *in vivo*. *Med Oncol* 2015; **32** (8): 222.
87. Zhao ZH, Tian Y, Yang JP, *et al.* RhoC, vascular endothelial growth factor and microvascular density in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; **21** (3): 905–12.
88. Benlalam H, Carré T, Jalil A, *et al.* Regulation of gap junctions in melanoma and their impact on Melan-A/MART-1-specific CD8<sup>+</sup> T lymphocyte emergence. *J Mol Med (Berl)* 2013; **91** (10): 1207–20.
89. Song K, Song Y, Zhao XP, *et al.* Oral cancer/endothelial cell fusion experiences nuclear fusion and acquisition of enhanced survival potential. *Exp Cell Res* 2014; **328** (1): 156–63.
90. Bremnes RM, Al-Shibli K, Donnem T, *et al.* The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; **6** (4): 824–33.
91. Xiao L, Kim DJ, Davis CL, *et al.* Tumor endothelial cells with distinct patterns of TGFβ-driven endothelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2015; **75** (7): 1244–54.
92. Lin F, Wang N, Zhang TC. The role of endothelial-mesenchymal transition in development and pathological process. *IUBMB Life* 2012; **64** (9): 717–23.
93. Apte MV, Haber PS, Applegate TL, *et al.* Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut* 1998; **43** (1): 128–33.
94. Nielsen MF, Mortensen MB, Detlefsen S. The impact of desmoplasia and pancreatic stellate cells on pancreatic cancer. *Ugeskr Laeger* 2015; **177** (34): V01150079 (in Danish).

95. **Apte MV, Wilson JS, Lugea A, Pandol SJ.** A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology* 2013; **144** (6): 1210–9.

96. **Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, et al.** Hypoxia stimulates pancreatic stellate cells to induce fibrosis and angiogenesis in pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; **295** (4): G709–17.

97. **Zambirinis CP, Levie E, Nguy S, et al.** TLR9 ligation in pancreatic stellate cells promotes tumorigenesis. *J Exp Med* 2015; **212** (12): 2077–94.

98. **Thiery JP.** Metastasis: alone or together? *Curr Biol* 2009; **19** (24): R1121–3.

99. **Mace TA, Bloomston M, Lesinski GB.** Pancreatic cancer-associated stellate cells: A viable target for reducing immunosuppression in the tumor microenvironment. *Oncoimmunology* 2013; **2** (7): e24891.

100. **Apte MV, Xu Z, Pothula S, et al.** Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too! *Pancreatol* 2015; **15** (4 Suppl): S32–8.

101. **Eguchi D, Ikenaga N, Ohuchida K, et al.** Hypoxia enhances the interaction between pancreatic stellate cells and cancer cells via increased secretion of connective tissue growth factor. *J Surg Res* 2013; **181** (2): 225–33.

102. **Apte MV, Haber PS, Darby SJ, et al.** Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut* 1999; **44** (4): 534–41.

103. **Ma T, Wang Z, Yang Z, Chen J.** Cluster of differentiation 147 is a key molecule during hepatocellular carcinoma cell-hepatic stellate cell cross-talk in the rat liver. *Mol Med Rep* 2015; **12** (1): 111–8.

104. **Neuman MG, Sha K, Esguerra R, et al.** Inflammation and repair in viral hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2008; **53** (6): 1468–87.

105. **Heindryckx F, Gerwins P.** Targeting the tumor stroma in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; **7** (2): 165–76.

106. **Song J, Ge Z, Yang X, et al.** Hepatic stellate cells activated by acidic tumor microenvironment promote the metastasis of hepatocellular carcinoma via osteopontin. *Cancer Lett* 2015; **356** (2 Pt B): 713–20.

107. **Guan J, Zhang H, Wen Z, et al.** Retinoic acid inhibits pancreatic cancer cell migration and EMT through the downregulation of IL-6 in cancer associated fibroblast cells. *Cancer Lett* 2014; **345** (1): 132–9.

108. **Ogden SR, Noto JM, Allen SS.** Matrix metalloproteinase-7 and premalignant host responses in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Cancer Res* 2010; **70** (1): 30–5.

109. **Chuang CK, Pang ST, Chuang TJ, Liao SK.** Profiling of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases proteins in bladder urothelial carcinoma. *Oncol Lett* 2010; **1** (4): 691–5.

110. **Brisson BK, Mauldin EA, Lei W, et al.** Type III collagen directs stromal organization and limits metastasis in a murine model of breast cancer. *Am J Pathol* 2015; **185** (5): 1471–86.

111. **Multhaupt HA, Leitinger B, Gullberg D, Couchman JR.** Extracellular matrix component signaling in cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2015 Oct 28 [Epub ahead of print].

112. **Allen MD, Marshall JF, Jones JL.**  $\alpha v \beta 6$  Expression in myoepithelial cells: a novel marker for predicting DCIS progression with therapeutic potential. *Cancer Res* 2014; **74** (21): 5942–7.

113. **Mehner C, Radisky DC.** Triggering the landslide: The tumor-promotional effects of myofibroblasts. *Exp Cell Res* 2013; **319** (11): 1657–62.

114. **Kubow KE, Vukmirovic R, Zhe L, et al.** Mechanical forces regulate the interactions of fibronectin and collagen I in extracellular matrix. *Nat Commun* 2015; **6**: 8026.

115. **Kang Y, Georgiou AI, MacFarlane RJ, et al.** Fibronectin stimulates the osteogenic differentiation of murine embryonic stem cells. *J Tissue Eng Regen Med* 2015 [Epub ahead of print].

116. **Rosin NL, Falkenham A, Sopol MJ, et al.** Regulation and role of connective tissue growth factor in AngII-induced myocardial fibrosis. *Am J Pathol* 2013; **182** (3): 714–26.

117. **Sainz B Jr, Alcalá S, García E, et al.** Microenvironmental hCAP-18/LL-37 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma by activating its cancer stem cell compartment. *Gut* 2015; **64** (12): 1921–35.

## PHYSIOLOGICAL SYSTEM OF CONJUNCTIVE TISSUE AND ONCOGENESIS. I. ROLE OF CELLULAR COMPONENTS OF STROMA IN TUMOR DEVELOPMENT

*N.M. Berezhnaya, V.F. Chekhun*

**Summary.** *A review presents modern looks to the role of the system of conjunctive tissue in pathogenesis of malignant growth. The value of different cellular components of conjunctive tissue comes into question from these positions, in particular fibroblasts, miofibroblasts, endothelial, mesenchimal and stellate cells. The participation of these cells in the process of tumor growth, possibility of change of their phenotypical properties and functional activity are discussed. The role of some proteins structures of extracellular matrix is marked in development of tumor. Each of cellular components in subsequent can be a target for therapy.*

**Key Words:** system of conjunctive tissue, fibroblasts, miofibroblasts, endothelial cells, mezenchimal cells, stellate cells, extracellular matrix.

### Адрес для переписки:

Бережная Н.М.  
03022, Киев, ул. Васильковская, 45  
Институт экспериментальной патологии,  
онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины  
E-mail: berezh@onconet.kiev.ua

Получено: 11.01.2016