

## СТРОМА — РЕГУЛЯТОР ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК



Успехи в изучении биологии злокачественных опухолей выдвинули на первый план значимость их стромальных клеток, а также факторов, продуцируемых последними, как регуляторов канцерогенеза, особенно опухолевой прогрессии. По сути, утвердилась точка зрения, что фенотип

и биологические особенности каждой опухоли формируются в результате взаимодействия клеток собственно опухоли и ее стромы.

Составляющими стромы опухоли являются соединительно-тканые клеточные элементы, сосуды, нервы, экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ). Элементы стромы происходят из прилегающей к опухоли соединительной ткани хозяина и из циркулирующей крови. Количественные и качественные характеристики стромы — результат взаимодействия организм — опухолевая клетка и весьма вариabельны в различных опухолях. Например, строма составляет до 90% (или более) массы карцином молочной железы, желудка, поджелудочной железы, а также в лимфомах содержание стромы минимально. Некоторые гистологические типы карцином молочной железы характеризуются обилием эластической ткани с коллагеном, другие (медулярный рак) — обширными лимфоцитарными инфильтратами. Вариabельность состава стромы может наблюдаться даже в разных участках одной и той же опухоли. Строму лейкозов и асцитных опухолей образуют соответственно составляющие крови и перитонеального экссудата. Клоны лейкозных клеток обычно индуцируют строму, подобную таковой солидных опухолей, в костном мозге и подобную асцитным опухолям в тканях, выстилающих перитонеальную полость.

Тем не менее установлено, что в строме нуждаются практически все солидные и асцитные опухоли, а также лейкозы. Строма одновременно и обеспечивает жизненно важные коммуникации, необходимые для роста опухоли, и до определенного момента налагает ограничения на распространение опухолевых клеток.

Идентифицированы 3 основных блока связи между опухолью и мультиметными стромальными клетками (особенно фибробластами): факторы роста, молекулы ЭЦМ и протеиназы.

Опухолевые клетки продуцируют ряд ростовых факторов (трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), щелочной фактор роста фибробластов (bFGF), лиганд рецептора эпидермального фактора роста (L-EGFR), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)), которые воздействуют как на фибробласты, так и на эпителиальные и эндотелиальные клетки. Эндотелиальные клетки продуцируют фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), который вместе с TGF- $\beta$  и PDGF не только притягивают стромальные клетки в зону опухоли, но и регулируют их функциональную активность, то есть в значительной мере метаболическое окружение опухоли. Экспрессия ФРСТ в тканях, чувствительных к стероидным гормонам (например в строме яичников и эндометрии), зависит от уровня эстрогенов и гестагенов, что вносит существенный вклад в гормонозависимость опухолей. Под влиянием TGF- $\beta$  и PDGF стромальные фибробласты развиваются в миофибробласты. Опухоль-индуцированный рост стромы сопровождается продукцией этими миофибробластами дополнительных ростовых факторов (в частности инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста гепатоцитов, ФРСТ и VEGF), которые также усиливают рост стромы, а в ряде случаев — и опухолевых клеток.

Организация и архитектура ЭЦМ весьма динамична. Метаболизм молекул ЭЦМ (синтез, уравновешенный деградацией) — важный аспект гомеостаза ткани. Синтез или деградация любой группы молекул ЭЦМ могут изменять поведение опухолевой клетки. Молекулы ЭЦМ, входящие в состав неопластической ткани, могут способствовать клеточной пролиферации, ангиогенезу, миграции клеток в эктопические компартменты, продукции провоспалительных цитокинов. Как преобладающая клетка стромы, за выработку компонентов ЭЦМ (включая коллагены и структурные протеоглики, различные классы протеолитических ферментов и их ингибиторы, факторы роста) ответственен фибробласт. Архитектура ЭЦМ опухоли существенно отличается от архитектуры существовавшей ранее стромы. Окружая непосредственно клетки опухоли, а также нетрансформированные клетки, ЭЦМ обеспечивает те и другие сигналами, регулируя таким образом их пролиферацию, морфологию, взаимодействия. ЭЦМ, будучи нерастворимым, обладает функцией аналогичной таковой растворимых факторов роста. Кроме того, ЭЦМ является субстратом, к которому опухолевые и нетрансформированные клетки могут прикрепляться и фиксироваться механически. Плотная ячеистая структура ЭЦМ может быть препятствием миграции клеток.

Третий путь коммуникации между опухолью и стромой — протеазы: группа белков, которые вовлечены в модификацию взаимодействия опухоль — строма, способствующую инфильтрирующему росту, через активацию (или инактивацию) различных цитокинов и факторов роста, а также модификацию молекул адгезии. Внутри этой группы белков важны два семейства протеаз: матриксные металлопротеиназы (коллагеназы, желатиназы, стромелизины/матрилизины) и катепсины (аспарагиновый, цистеиновый и сериновый). Известно, что латентные формы металлопротеиназ-2 и -9 (которым отводят особую роль в изменении свойств ЭЦМ) активируются в межклеточном матриксе под влиянием химазы, а также супероксидных радикалов, образующихся в митохондриях опухолевых клеток и/или продуцируемых нейтрофилами. Такая активация усиливает инвазию и метастатический потенциал опухоли.

Понимание регуляции путей дифференциации мультипотентных стромальных клеток, путей их коммуникации с опухолевыми клетками поможет разработать новые подходы к лечению онкологических больных. В последнее время появились данные, показывающие, что терапия молекулярного действия, целенаправленная на стромальные клетки, а также разработанные с использованием последних препараты для иммунотерапии опухолей могут быть весьма успешными. Будущие исследования должны точно выяснить механизмы позитивной или негативной модуляции канцерогенеза стромальными клетками и изучить безопасность этих клеток при использовании генетических стратегий.

*Главный редактор В. Чехун*