

Роль опухолевой стромы в прогрессировании рака.

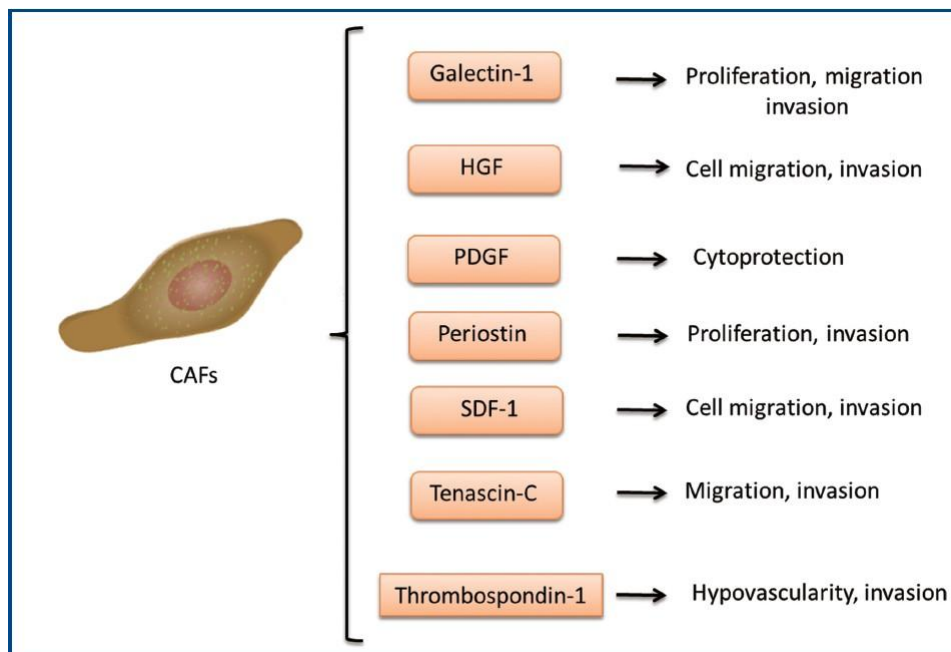
Солидные опухоли, такие как рак молочной железы, почечноклеточная карцинома или меланома построены во многом подобно нормальным тканям и состоят из скоплений собственно раковых клеток, разделенных тяжами соединительной ткани. Последние выполняют очень важную для опухолевого роста функцию, образуя каркас, который, точно так же, как в нормальной ткани, содержит питающие раковые клетки кровеносные сосуды. Следует отметить, что внутриопухолевая соединительная ткань отличается от нормальной хаотичностью ее тяжей, наличием многочисленных петель, слепых отростков и т.п.

Основной тип клеточных элементов в опухолевой, так же как и в нормальной строме – фибробласты. Но фибробласты в опухолевой строме особенные и обозначаются специальным термином – «раковые фибробласты». «Раковые фибробласты» можно распознать по поверхностным маркерам – белкам клеточной мембраны, синтезирующимся этими клетками дифференциально, т.е. в повышенных по сравнению с обычными фибробластами количествах. Фибробласты опухолевой стромы более подвижны и быстрее размножаются. Они способны обеспечить более активный синтез межклеточного вещества стромы, более быстрый ангиогенез, что приводит к лучшему питанию раковых клеток и, следовательно, росту неопластического образования.

То, что «раковые фибробласты» отличаются от нормальных, означает, что, по крайней мере, теоретически, можно выработать способы их элиминации или ингибирования их активности, не вызывающие критических изменений в нормальных фибробластах. Таким образом, существует возможность создания нового поколения противораковых препаратов и технологий лечения опухолей. Одним из перспективных направлений является получение моноклональных антител к дифференциально экспрессируемым «раковыми фибробластами» белкам и создание клеточного

иммунитета против них. В последнем случае в качестве антигенов возможно использование тех же дифференциально экспрессируемых белков или тех или иных фракций гомогенатов «раковых фибробластов».

Рисунок 1. Факторы опухолевой прогрессии, продуцируемые «раковыми фибробластами».

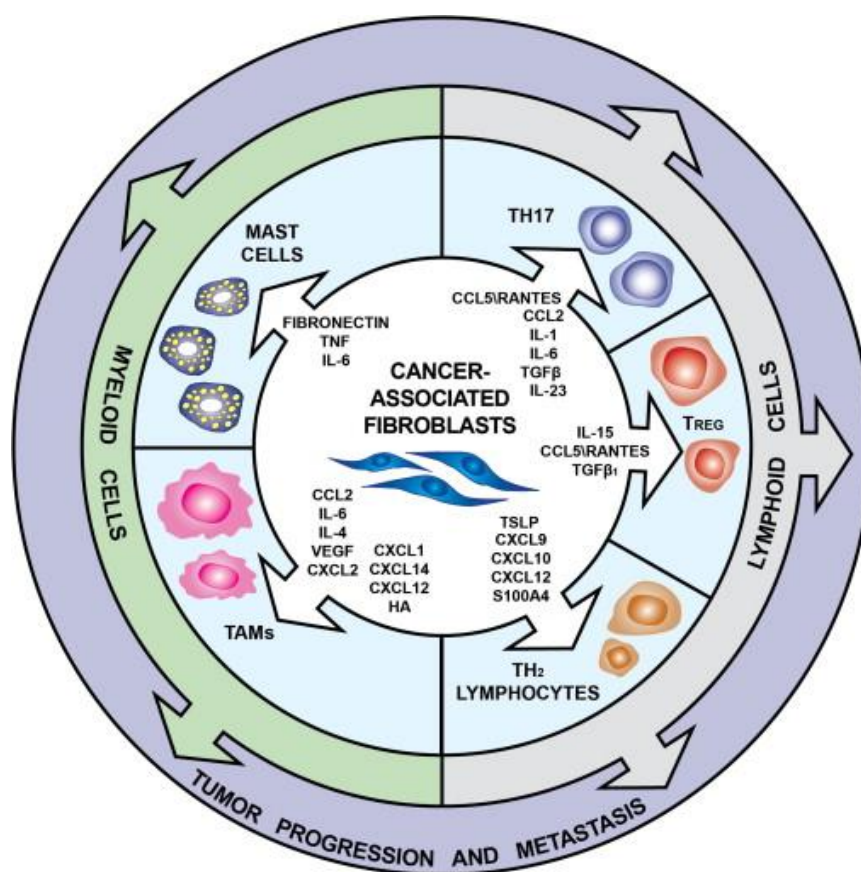


Leyva-Illades D. et al., Transl Gastrointest Cancer. 2012;1(1):71-80.

Неожиданные вопросы, связанные с этими клетками, возникли в связи с бурным развитием в последние годы регенеративной медицины. Основными методами регенеративной медицины служат трансплантация клеток и тканевая и органная инженерия. Оба метода широко используют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), обладающие уникальным набором свойств, включающим доступность исходного материала, относительно невысокую себестоимость приготовления готового к использованию препарата, возможность дифференцировки в клетки самых различных цитотипов (мульти- и плюрипотентность), низкую иммуногенность, способность подавлять аутоиммунные процессы и реакции иммунологической несовместимости, тропность к очагам ишемии, воспаления и механического повреждения ткани, а также опухолевого роста. Результаты многочисленных экспериментов на животных моделях

человеческих патологий показывают перспективность трансплантации МСК при целом ряде болезней, в том числе инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, нейродегенеративных заболеваниях, склеродермии, системной красной волчанке, диабете. Внутривенное введение аутологичных МСК из костного мозга используют для подавления иммунологического конфликта при пересадке органов. Тропность МСК к патологическим очагам позволяет разработку на их основе векторов для адресной доставки лекарств в очаги патологически измененной ткани, в том числе в опухоли.

Рисунок 2. Влияние «раковых фибробластов» на клетки иммунной системы.



Raz and Erez, Exp Cell Res., 2013, doi: 10.1016/j.yexcr.2013.03.022.

Однако в научной литературе появились сообщения, что сокультивирование МСК с опухолевыми клетками или кондиционированная раковыми линиями культуральная среда может индуцировать трансформацию некоторых типов МСК в «раковые фибробласты». Более

того, было показано, что совместное введение опухолевых клеток и МСК иммунодефицитным мышам приводит к включению трансплантированных МСК в опухолевую строму и их трансформации в «раковые фибробласты». Эти данные были проверены в нескольких лабораториях и результаты проверок оказались противоречивыми. Анализ клинических данных по трансплантации костного мозга (при этой процедуре пересаживается огромное количество МСК) не подтверждает однозначно гипотезу об увеличении частоты онкологических заболеваний после этой процедуры. Таким образом, вопрос о возможном участии трансплантированных МСК в генезе опухолевой стромы нуждается в дальнейшем изучении и в настоящее время проводятся многочисленные исследования в области биологии опухолевой стромы и разработки способов терапевтического воздействия на нее.