

© Мнихович М.В., 2013
УДК 616.33-006.6+616.345-006.6]-091.8

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ И КЛЕТОЧНО-МАТРИКСНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ОПУХОЛЯХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

М.В. Мнихович^{1,2}

ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН»,
г. Москва (1)
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва (2)

В статье в виде обзора литературы освещены современные представления о межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях в опухолях

Ключевые слова: опухоль, рак молочной железы, межклеточные взаимодействия, инвазия, метастазирование, строма, регуляция.

До настоящего времени имеются определенные трудности в морфологической диагностике злокачественных новообразований и в определении диагностических критериев опухолевой прогрессии [7, 9]. Кроме того, существующее несоответствие между гистологическим типом новообразования и клиническим течением болезни порой объясняется отсутствием ясного представления о патоморфологических, патофизиологических связях, определяющих развитие данного процесса.

Инвазивный рост является комплексной морфогенетической программой, в которой пролиферативные процессы интегрированы в такие, казалось бы, независимые процессы, как миграция, естественный отбор, деграция внеклеточного матрикса (ВКМ) и индукция клеточной полярности [12].

Проблеме инвазивной и метастазизирующей способности опухолевых клеток посвящено большое количество публикаций. Большинство авторов четко указывают на то, что феномен инвазии и метастазирования опухолевых клеток является следствием приобретения ими целого ряда фенотипических характеристик: дисрегуляция адгезивных взаимодействий клеток

опухоли друг с другом, с нормальными клетками микроокружения и с ВКМ; продуцирование протеолитических ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс; приобретение клеткой локомоторного фенотипа, включающего в себя изменения морфологии и цитоскелета; индуцирование ангиогенеза, обеспечивающего дополнительные пути эвакуации клеток первичной опухоли. Все эти признаки определяются экспрессией различных молекул, кодируемых генами-активаторами и генами-супрессорами инвазии и/или метастазирования [2, 3, 5, 16, 25, 29].

Несмотря на большой фактический материал, механизм инвазии и метастазирования опухолевых клеток по ряду принципиальных моментов до конца ещё не установлен [2, 10]. Это касается и вопроса: какая наиболее характерная для состояния активно растущих опухолевых клеток физико-химическая ситуация или особенность причастна к индукции их инвазивных свойств и как этот процесс развивается? С точки зрения комплексного и системного подходов рассмотрение проблемы инвазии и метастазирования опухолей логично начать с того, что такие проявления как антиадгезивность, инва-

живный рост и подвижность клеток имеют конкретное функциональное назначение уже в норме, когда они, естественно, ещё контролируются организмом [1, 3, 6, 16].

Клетки вступают в клеточный цикл и осуществляют синтез ДНК в ответ на внешние митогенные стимулы. Лимфокины и полипептидные факторы роста, взаимодействуя со своими рецепторами на поверхности клеток, индуцируют каскад реакций фосфорилирования внутриклеточных белков, сопровождающихся передачей сигнала от поверхности клеток к ядру и индукцией транскрипции соответствующих генов [6, 10, 16, 39]. Одними из первых активируются гены, кодирующие белки циклины, получившие свое название от того, что их внутриклеточная концентрация периодически изменяется по мере прохождения клеток через клеточный цикл, достигая максимума на его определенных стадиях. Циклины являют-

ся специфическими активаторами семейства циклин-зависимых протеинкиназ (CDK) (CDK – cyclin-dependent kinases) – ключевых участников индукции транскрипции генов, контролирующих клеточный цикл. Активация индивидуальной CDK происходит после ее взаимодействия со специфическим циклином, и образование этого комплекса становится возможным после достижения циклином критической концентрации. В ответ на уменьшение внутриклеточной концентрации конкретного циклина происходит обратимая инактивация соответствующей CDK. Некоторые CDK активируются более чем одним циклином. В этом случае группа циклинов, как бы передавая протеинкиназы друг другу, поддерживает их в активированном состоянии длительное время. Такие волны активации CDK возникают на протяжении G1- и S-фаз клеточного цикла [27, 30].

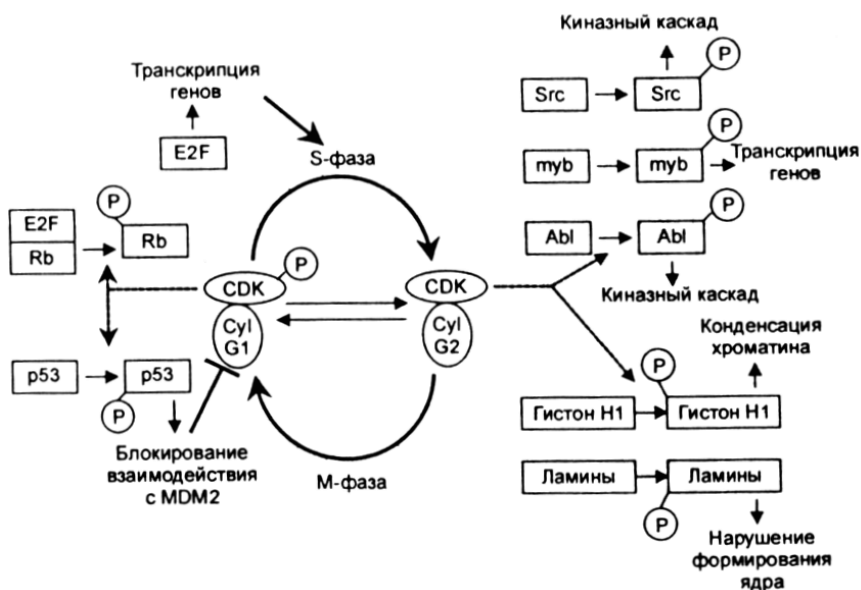


Рис. 1. Регуляция циклинзависимыми киназами клеточного цикла

Процесс клеточного деления происходит в результате циклической и регулируемой во времени активации специфических ферментов, которые фосфорилируют, и таким образом регулируют белки, необходимые для митоза. Эти ферменты, назы-

ваемые циклинзависимыми киназами (CDKs), активируются при связывании с белковым Ко-фактором – циклином, что способствует продвижению клеток по фазам митотического цикла (рис. 1). CDKs ингибируются специфическими белками

(CDK-ингибиторами или CKIs), что препятствует реализации клеточного цикла [4,21]. Циклины D1 и D2 обладают схожими свойствами, их обнаруживают в G1-фазе, их повышенная экспрессия приводит к ее ускорению. Экспрессия циклина D3 начинается в G1-фазу позже, чем циклинов D1 и D2. Переход клетки из G1- в S-фазу контролируется несколькими регуляторами, в том числе и циклином E. Повышенная экспрессия данного циклина приводит к укорочению G1-фазы и быстрому переходу клетки в S-фазу. Выявлена ассоциация нарушенной регуляции экспрессии и активности циклина E со злокачественными новообразованиями, поэтому ему отводят важную роль в онкогенезе. Циклин G экспрессируется с начала G1-фазы до перехода в S-фазу и играет центральную роль в определении – произойдет репликация ДНК или нет. Данный циклин является одним из белков-мишеней для гена-супрессора опухолевого роста p53 [29, 48].

Пролиферация клеток может регулироваться как диссоциацией комплекса CDKs - циклины, так и CKIs, контролирующими клеточный цикл. Дизрегуляция CKIs приводит к неконтролируемому клеточному росту и развитию опухолей. Описано 2 семейства CKIs на основе их взаимодействия с CDKs и гомологии последовательностей. Члены этого семейства взаимодействуют с комплексом циклин - CDK и ингибируют киназную активность циклин A/CDK2- и циклин E/CE) K2-комплексов. Повышенная экспрессия C1P/K1P - ингибиторов вызывает остановку митотического цикла в G1-фазе. p21 и p27, являясь негативными регуляторами комплексов циклин A/CDK2 и циклин E/CDK2, выступают позитивными регуляторами комплексов циклин D/CDK4, обеспечивая стабильность циклина D и его ядерную локализацию [29, 30, 36, 43].

Накоплено много сведений о том, что гены, которые контролируют клеточный цикл в норме, в опухолях человека изменены. Кроме хорошо известных генов-супрессоров опухолей p53 и Rb (ретинобластомы), это ген CDK (CDK4), ген циклина (CCND1) и ген CDI (p16INK4A), специ-

фически подавляющий активность двух киназ – CDK4 и CDK6. Белки, кодируемые этими генами, являются маркерами прогрессии клеточного цикла, и их экспрессию анализируют при изучении измененного клеточного цикла в опухолях и лекарственной устойчивости. Результаты анализа экспрессии гена p16INK4A в различных типах нормальных и опухолевых клеток свидетельствуют о том, что его усиленная экспрессия приводит к повышению фосфорилирования белка Rb и остановке пролиферации клеток, а инактивация вызывает неопластический рост. В связи с этим мутации и перестройки вышеуказанного гена могут стать причиной развития ряда опухолей, в первую очередь глиом, меланом, лейкозов, карцином [15].

Механизмы, определяющие способность опухолевых клеток к локальному проникновению в глубину окружающих здоровых тканей, в том числе в систему микроциркуляции, лимфогенной или гематогенной диссеминации, задержке в определенных участках микровазкулярного русла с последующей пенетрацией сосуда и образованием вторичных очагов опухолевого роста, – весьма сложные и в ряде аспектов остаются недостаточно выясненными.

Способность к инвазии выражена далеко не в одинаковой степени в гетерогенной популяции клеток первичной опухоли. Из малых субпопуляций клеток, предсуществующих в первичной опухоли и способных к выживанию после проникновения в систему микроциркуляции, возникают метастазы [35, 49].

Изучение этих механизмов осуществляется в экспериментах на лабораторных животных, а также *in vitro* – на различных моделях в условиях культивирования клеток. Последнее оказалось особенно эффективным для изучения инвазивной способности трансформированных и опухолевых клеток: использовались модели инвазии монослоя эндотелиальных клеток, хорионаллантоисной оболочки, коллагеновых или агаровых гелей, матригеля (препарата геля, полученного из базальных мембран), реконструированной базальной мембраны и др.

Пролиферация клеток является неотъемлемой частью инвазивного роста и сопровождается нарушением межклеточных контактов. Покоящиеся клетки прикреплены друг к другу или к компонентам микроокружения с помощью молекул межклеточной или клеточно-матриксной адгезии [12, 13].

Адгезивные взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом или друг с другом играют главенствующую роль в эмбриогенезе и сохранении тканевой целостности [16, 23, 42].

Нарушения этих взаимодействий, т.е. способности клеток к прикреплению, имеют место при широком спектре патологических состояний: нейромышечных и неврологических расстройствах, хронических воспалениях, а также при опухолевой инвазии и метастазировании [4, 16, 19].

Опухолевые клетки в процессе инвазивного роста вступают в контактные взаимодействия с клетками и различными структурами внеклеточного матрикса окружающих нормальных тканей; проникнув в систему циркуляции, опухолевые клетки вступают в контакт с сосудистым эндотелием, а затем – с субэндотелиальными структурами матрикса, осуществляя экстравазацию и формирование метастатических очагов [16, 24].

Специфика контактных взаимодействий опухолевых клеток с клетками и внеклеточным матриксом организма осуществляется благодаря широкому спектру молекул адгезии, локализующихся на поверхности как опухолевых клеток, так и нормальных клеток, с которыми они взаимодействуют, в частности эндотелиальных клеток микроваскулярной сети. Молекулы адгезии выполняют, таким образом, функцию рецепторов, специфически связывающихся со своими лигандами на поверхности других клеток или внеклеточного матрикса. Такая специфичность связывания в значительной мере определяет органную избирательность метастазов [2, 34].

При раке молочной железы, раке мочевого пузыря, раке легкого и раке тела матки обнаруживают мутации генов кадге-

ринов и катенинов, ведущие к ослаблению межклеточных связей. Более того, изменение структуры и недостаток кадгеринов и катенинов повышают способность опухоли к метастазированию [15, 17, 19].

Интегрины обеспечивают адгезию клеток к компонентам внеклеточного матрикса и иногда к другим клеткам. Многие интегрины проявляют сродство к гликопротеидам и базальной мембране, и внеклеточного матрикса. Утрата некоторых интегринов (при раке молочной железы, раке предстательной железы, раке толстой кишки) или их избыток (при меланоме, плоскоклеточном раке полости рта, плоскоклеточном раке носоглотки, гортани) сопряжены с высокой степенью злокачественности опухоли [14,32]. Связывание интегринов с лигандами и сближение клеток необходимы для перестройки базальной мембраны, идущей при ангиогенезе. Взаимодействие интегринов с белками внеклеточного матрикса в некоторых случаях препятствует апоптозу. Таким образом, информация, которую интегрины передают от внеклеточного матрикса внутрь клетки, в одних случаях стимулирует адгезию и миграцию опухолевых клеток, в других – приводит к их гибели [4, 14]. Иными словами, интегрины играют роль своеобразного "переключателя", определяющего дальнейшую судьбу опухолевой клетки [18, 40].

Для распространения опухоли одной адгезии недостаточно, однако нарушение этого процесса способно либо усилить, либо подавить инвазивный рост. Молекулы адгезии к внеклеточному матриксу и молекулы межклеточной адгезии разделяются на следующие группы: интегрины, кадхерины, иммуноглобулины и селектины, а также протеогликаны.

Клетки, в том числе опухолевые, могут экспрессировать наборы различных молекул адгезии [1, 25]. Например, эндотелий экспрессирует интегрины, V-кадхерины, E-селектины, P-селектины и другие молекулы адгезии. Экспрессия молекул адгезии может регулироваться различными факторами: уровнем внутриклеточного кальция (кадхерины, селектины и

большинство интегринов являются кальций-зависимыми), действием внешних агентов, таких как гормоны, ростовые факторы, цитокины, блокаторы кальциевых каналов (например, экспрессия ICAM-1, VCAM-1 или E-селектина в обычных условиях слабо выражена, но резко усиливается при действии IL-1, TNF-альфа и других цитокинов) [5, 10, 22].

Среди этих молекул важное значение имеет семейство кадгеринов, относящееся к трансмембранным гликопротеинам. E-кадгерины обеспечивают адгезию эпителиоцитов, способствуя формированию не только пласта или тканевого комплекса, но и межклеточных контактов, а также могут индуцировать миграцию клеток [39]. В большинстве (если не во всех) карцином (молочной железы, толстой кишки и др.) адгезивная способность E-кадгеринов заметно снижена, что приводит к нарушению межклеточных контактов и облегчает освобождение клеток из первичного опухолевого узла [42]. Очевидно, это связано с активной сигнальной трансдукцией специфического сигнала, индуцирующего инвазию клеток. Цитоплазматический домен E-кадгерина связан с рядом цитоплазматических белков, в частности с β -катенином, играющим ключевую роль в Wnt-опосредованной сигнальной трансдукции.

Помимо гомофильной межклеточной адгезии, E-кадгерин способен в пентамерной (но не в мономерной) форме связываться с $\alpha_2\beta_1$ -интегрином (VLA-2), участвуя в клеточно-матриксном взаимодействии. Таким образом, потеря межклеточных и клеточно-матриксных контактов является одним из условий для миграции клеток. Несмотря на то что E-кадгерин наиболее изучен в контексте инвазивного опухолевого роста, последние исследования свидетельствуют о важной роли в миграции и инвазии опухолевых клеток другого члена семейства кадгеринов. N-кадгерин способствует усилению подвижности клеток различных опухолей, подавляя E-кадгеринзависимую адгезию [32].

Трансмембранные рецепторы, кадгерины, вовлеченные в организацию адгезионных соединений, участвуют также в трансдукции сигнала и являются опухолевыми супрессорами, утрата функции которых приводит к трансформации.

Утрата экспрессии и функции E-кадгерина приводит к увеличению инвазивности клеток в культуре, кроме того, недостаток или мутации E-кадгерина коррелируют со способностью к инвазии и метастазированию в некоторых человеческих опухолях, например в опухолях молочной железы. В клетках плоскоклеточного рака человека, экспрессирующих N-кадгерин и обладающих распластанным фибробластоподобным фенотипом, подавлена экспрессия E- и P-кадгеринов [31].

Трансфекция этих клеток антисенс N-кадгерином приводила к реверсии нормального эпителиального фенотипа и увеличению экспрессии E- и P-кадгеринов. Кроме того, трансфекция нормальных эпителиальных клеток N-кадгерином вызывала уменьшение экспрессии E- и P-кадгеринов, что выражалось в фибробластоподобном фенотипе этих клеток. Во всех случаях уровни экспрессии N- и E-кадгеринов были обратно пропорционально взаимосвязаны. Показано, что экспрессия N-кадгерина эпителиальными клетками может приводить к приобретению менее адгезионного фенотипа, типичного для инвазирующих опухолевых клеток [21, 45].

Появление экспрессии N-кадгерина на клетках, потерявших E-кадгерин, может свидетельствовать о существовании "кадгеринового переключения" адгезивных эпителиальных кадгеринов (E-кадгерин) на мезенхимальные, миграционные кадгерины (N-кадгерин), способствующие опухолевой инвазии. Подобный эффект смены кадгеринов наблюдают не только при опухолевом росте, но и в эмбриогенезе [46].

Смена экспрессии кадгеринов регулируется фактором роста гепатоцитов (ФРГ), играющим ведущую роль в миграции клеток и инвазивном росте в большинстве тканей (рис. 2) [44, 45].

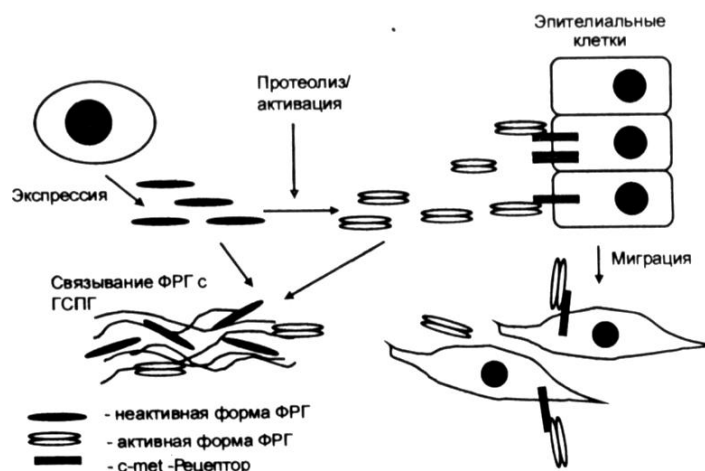


Рис. 2. Участие в миграции клеток фактора роста гепатоцитов и его рецептора С-MET

Фактор роста гепатоцитов стимулирует рост, подвижность кератиноцитов, образование тубулярных структур молочных желез, метанефритической органной культуры, созревание волосяных фолликулов, зубов, легких. Два рецептора для ФРГ кодируются протоонкогенами MET и RON. Подобно другим тирозинкиназным рецепторам, рецепторы ФРГ состоят из внеклеточной гликопротеиновой α -цепи, связанной дисульфидными мостиками с трансмембранной α -цепью. Связывание с лигандом вызывает димеризацию рецептора, аутофосфорилирование внутриклеточного домена β -цепи c-met и активацию ряда белков, связанных с киназным доменом [48].

Внеклеточная область рецепторов ФРГ содержит так называемый sema-домен – консервативную последовательность, содержащую примерно 500 аминокислотных остатков. Этот домен был первоначально найден в двух семействах белков – семафоринах (semaphorins) и плексинах (plexins). Рецепторы ФРГ, семафорины и плексины близки не только структурно, но и функционально. Они кооперируются в контроле инвазивного роста [38].

Для проникновения через окружающую клетки ВКМ малигнизированные клетки первоначально прикрепляются к его компонентам. Доказано, что опосредо-

ванное рецепторами прикрепление опухолевых клеток к ламинину и фибронектину определяет дальнейший ход инвазии и метастазирования. Нормальный эпителий экспрессирует для ламинина и коллагена базальной мембраны родственные интегриновые рецепторы (VLA-2), локализованные на базальной поверхности эпителиоцитов. В отличие от последних опухолевые клетки имеют больше рецепторов, распределенных по цитоплазматической мембране. Обнаружено соответствие между высокой плотностью распределения рецепторов прикрепления (в карциномах молочной железы и кишки) и способностью их носителей – раковых клеток к инвазии. Кроме того, малигнизированные клетки экспрессируют интегрины, являющиеся рецепторами для многих компонентов ВКМ, включая фибронектин, ламинин, коллагены и витронектин [8, 12]. Помимо формирования клеточно-матриксных контактов, интегрины обеспечивают передачу информации "наружу" и "внутри". С помощью сигнала "наружу" клетки регулируют аффинный статус интегриновых рецепторов. В ответ на последовательность внутриклеточных сигналов через цитоплазматический домен происходят конформационные изменения области связывания внеклеточного домена и

меняется аффинный статус интегриновых рецепторов. Сигналы "внутри" возникают после связывания интегринов с компонентами ВКМ и вовлекают в регуляцию большинство основных внутриклеточных процессов. В результате; связывания интегрин с лигандом происходит перестройка его цитоплазматического домена с образованием фокальной адгезивной бляшки – комплекса белков цитоскелета и сигнальных молекул, включая паксиллин, талин, винкулин, α -актин, тензин и FAK. Передача сигналов "внутри" способствует контролю подвижности клеток, изменению их морфологии, клеточного роста и экспрессии генов [14, 25].

После прикрепления к компонентам базальной мембраны или интерстициального ВКМ малигнизированные клетки прокладывают себе пути для миграции. Инвазивный рост связан с интенсивным расщеплением компонентов ВКМ и приобретением ими целого ряда фенотипических характеристик:

- дизрегуляция адгезивных взаимодействий опухолевых клеток друг с другом, с нормальными клетками микроокружения и с внеклеточным матриксом;
- продуцирование протеолитических энзимов, разрушающих внеклеточный матрикс;
- приобретение клеткой локомоторного фенотипа, включающего в себя изменения морфологии и цитоскелета;
- индуцирование ангиогенеза, обеспечивающего дополнительные пути эвакуации клеток первичной опухоли.

Очевидно, что эти разнообразные фенотипические признаки определяются экспрессией различных молекул, кодируемых генами, которые, условно говоря, можно отнести к двум группам: активаторам и супрессорам инвазии и/или метастазирования [6, 33, 46].

В качестве генов-супрессоров инвазии и/или метастазирования могут рассматриваться гены, кодирующие молекулы межклеточной гомотипической адгезии (например, E-кадгерин-катениновый комплекс) или определенные молекулы адгезии опухолевой клетки с внеклеточ-

ным матриксом - интегрин α -6- β 1, а также белки (например, альфа-актинин или винкулин), участвующие в формировании контактных структур [40].

Потеря клетками клеточно-матриксных контактов является иницирующим этапом в процессе инвазии, которая не обеспечивается исключительно за счет пассивного роста – она требует активного ферментного расщепления компонентов ВКМ. Опухолевые клетки сами способны вырабатывать протеолитические ферменты либо индуцировать продукцию протеаз местными клетками, например стромальными фибробластами или макрофагами иммунного инфильтрата. Активация сериновых и металлопротеиназ (ММП), способствующих расщеплению большинства компонентов ВКМ, играет важную роль в миграции клеток и инвазивном росте [20].

Матриксные металлопротеиназы или ММП относятся к семейству цинковых кальций-зависимых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков соединительнотканного матрикса (СТМ). Эти ферменты в совокупности способны гидролизовать все компоненты СТМ. ММП играют решающую роль в таких биологических процессах, как эмбриогенез, ремоделирование и репарация тканей, а также при развитии ряда патологических процессов, таких как ревматоидные артриты, остеоартриты, аневризмы аорты, периодонтиты, аутоиммунные поражения кожи и т.д.

Особое место отводится ММП в развитии процессов инвазии и метастазирования опухолей [28, 22]. Тканевые коллагеназы, наряду с желатиназами (ММП-2, ММП-9), относятся к ММП и играют решающую роль в развитии этих процессов, поскольку они специфически гидролизуют белки группы коллагена – одного из основных компонентов СТМ. Интерстициальная коллагеназа (ММП-1) специфически гидролизует фибриллярные коллагены I, II, III, V и IX типов, которые составляют 25% от общего белка организма человека [40].

В настоящее время интенсивно исследуются вопросы, связанные с экспрессией ММП при онкогенной трансформации. На клеточных системах показано

влияние различных онкогенов на экспрессию ММП, однако вопросы, связанные с эндогенной регуляцией активности этих ферментов исследованы недостаточно.

Распознавание компонентов ВКМ интегринами вызывает экспрессию генов ММПs и секрецию определенных ММПs, расщепляющих эти компоненты. Таким образом, прикрепление клеток к ВКМ одновременно стимулирует его расщепление, обеспечивающее инвазию опухолевых клеток. Известно, что коллагеназы IV типа являются металлопротеиназами (ММП-2 и ММП-9), расщепляющими коллаген IV типа

базальных мембран эпителия и сосудистой стенки. Получены доказательства важной роли, которую выполняет ММП-2 на ранних этапах опухолевой инвазии [48].

$\alpha_v\beta_3$ усиливает экспрессию и секрецию ММП-2. В клетках, экспрессирующих $\alpha_v\beta_3$ в покое, при миграции изменяется экспрессия интегринов на $\alpha_v\beta_3$, усиливающих экспрессию ММП-2. Экспрессия ММП-1 связана с плохим прогнозом при колоректальном раке и раке пищевода, ММП-2 и ММП-3 тесно связаны с метастазами в лимфатические узлы и сосудистой инвазией (рис. 3) [40, 41].

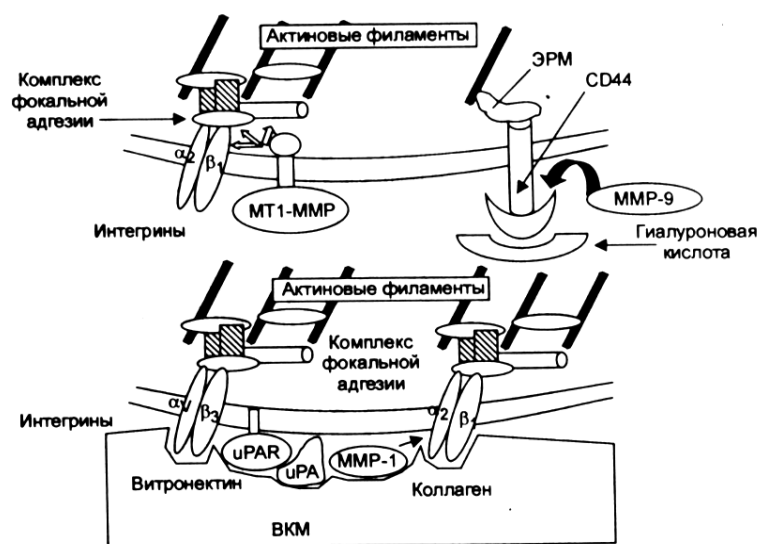


Рис. 3. Взаимоотношения поверхности клеток и протеиназ при миграции клеток

Экспрессию ММПs, помимо компонентов ВКМ, регулируют различные цитокины и ростовые факторы, а также плазмин.

Миграция регулируется цитокинами и факторами роста, продуцируемыми опухолевыми и резидентными клетками (например, ФРГ, ФРФ, ИПФР-1 и -II, ТФРβ, ЭФР, ТФРα) [6, 8, 24, 33]. Миграция клеток осуществляется за счет их динамического взаимодействия друг с другом и с внеклеточным матриксом [22,40]. Трансмембранные белки интегринны связывают внеклеточный матрикс с цитоске-

летом путем образования специальных белковых комплексов. Лигандами интегриннов служат белки внеклеточного матрикса (ламнинин, фибронектин), а цитоплазматические участки интегриннов соединены с актиновыми филаментами цитоскелета с помощью таких белков, как талин, тензин, актинин-альфа [33, 38, 40].

Активация хемотаксиса для опухолевых клеток обеспечивается еще и продуктами расщепления компонентов ВКМ (коллаген, ламинин и др.).

В опухолях часто выявляют повышение уровня гиалуриновой кислоты, ок-

ружающей опухолевые клетки и являющейся лигандом для CD – 44-опосредованной миграции. Кроме того, продукты расщепления различных компонентов ВКМ, в частности коллагена и протеогликанов, обладают активностью, стимулирующей рост клеток, а также ангиогенез и хемотаксис [40, 47].

Таким образом, резюмирую большой обзор материала, можно заключить следующее, что инвазивные свойства опухолевых клеток и их способность формировать метастазы в конечном итоге и определяет прогноз новообразований. Эти свойства опухолевые клетки приобретают в результате ряда последовательных мутаций, затрагивающих фундаментальные молекулярно-биологические механизмы – обмен веществ и информации с окружающей средой, рост, размножение и гибель. Миграция клеток опухоли за пределы первичного очага, то есть их способность к инвазии, является ключевым этапом опухолевого роста. Формирование метастазов происходит в результате ряда последовательных независимых событий – новообразования сосудов, инвазии, эмболизации сосудов, миграции, адгезии к стенкам сосудов, пенетрации эндотелия сосудов, формирования собственного микроокружения и пролиферации клеток в органе-мишени. На каждом этапе канцерогенеза важную роль играют различные регуляторные факторы. Важная роль в неопластической трансформации клеток и прогрессировании злокачественных новообразований принадлежит адгезивным молекулам, компонентам ЕСМ, матричным металлопротеиназам и их ингибиторам, факторам, стимулирующим ангиогенез в опухоли тромбоспондинам, фактору роста эндотелия (VEGF) и некоторым другим, инактивации регуляторных протеинов, контролирующих апоптоз.

Литература

1. Абелев Г.И. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост / Г.И. Абелев // Биохимия. – 2000. – Т. 65. – С. 126-137.
2. Абелев Г.И. Дифференцировочные антигены в опухолях – зависимость от механизмов канцерогенеза и прогрессии (гипотеза) / Г.И. Абелев // Молекулярная биология. – 2003. – Т. 37. – С. 4-11.
3. Куликова К.В. Внутряядерная локализация β -катенина не может считаться достаточным условием для активности канонического сигнального пути Wnt в клеточных линиях меланомы человека / К.В. Куликова, А.В. Посвятенко, Н.В. Гнучев // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, №5. – С. 884-891.
4. Фильченков А.А. Визуализация и оценка апоптоза, вызванного противоопухолевой терапией: клинические перспективы / А.А. Фильченков // Онкология. – 2011. – Т. 13, №4(50). – С. 266-277.
5. Plasma tumor necrosis factor- α soluble receptor p55 (sTNFp55) concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women / B. Alberts [et al.] // Molecular biology. – 2005. – Vol. 265, №14. – P. 1209-1215.
6. Inhibition of epithelial to mesenchymal transition in metastatic prostate cancer cells by the novel proteasome inhibitor, NPI-0052: pivotal roles of Snail repression and RKIP induction / S. Baritaki [et al.] // Oncogene. – 2009. – Vol. 28. – P. 3573-3585.
7. Barrallo-Gimeno A. The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer / A. Barrallo-Gimeno, M.A. Nieto // Development. – 2005. – Vol. 132. – P. 3151-3161.
8. Carpenterand G. Epidermal growth factor / G. Carpenterand, S. Cohen // J Biol. Chem. – 2000. – Vol. 265, № 14. – P. 7709-7712.
9. Campbell L.L. Breast tumor heterogeneity / L.L. Campbell, K. Polyak // Cell Cycle. – 2007. – Vol. 6, № 19. – P. 2332-2338.
10. Allelic imbalance in the clonal evolution of prostate carcinoma / L. Cheng [et al.] // Cancer. – 1999. – Vol. 85, № 9. – P. 2017-2022.
11. Citri A. EGF-ERBB signalling: towards the systems level / A. Citri, Y. Yarden // Nature Rev Molecular Cell. Biol. – 2006. – Vol. 7, № 7. – P. 505-516.

12. Taking cell-matrix adhesions to the third dimension / E. Cukierman [et al.] // *Science*. – 2001. – Vol.294. – P. 1708-1712.
13. Molecular and pathological signatures of epithelial–mesenchymal transitions at the cancer invasion front / O. De Wever [et al.] // *Histochem Cell Biol*. – 2008. – Vol. 130. – P. 481-494.
14. Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone / B.E. Elliott [et al.] // *Int J Cancer*. – 2008. – Vol. 51. – P. 416-424.
15. Co-operative effect of cSrc and ezrin in deregulation of cell-cell contacts and scattering of mammary carcinoma cells / B.E. Elliott [et al.] // *J Cell Biochem*. – 2004. – Vol. 92. – P. 16-28.
16. Fried P. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms / P. Fried, K. Wolf // *Nat. Rev. Cancer*. – 2003. – Vol. 3. – P. 362-374.
17. Metabolic genes in cancer: their roles in tumor progression and clinical implications / E. Furata [et al.]. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. – 2010. – Vol. 1805, № 2. – P. 141-152.
18. Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis / J. Gotzmann [et al.] // *Mutat. Res*. – 2004. – Vol. 566. – P. 9-20.
19. Gos M. Epithelial-mesenchymal transition in cancer progression / M. Gos, J. MiJozewska, M. Przybyszewska // *Postepy Biochem*. – 2009. – Vol. 55. – P. 121-128.
20. Regulation of membrane type-matrix metalloproteinases / S. Hernandez-Barrantes [et al.] // *Ibid*. – 2002. – Vol. 12. – P. 131-138.
21. Heldin C.H. Dimerization of cell surface receptors in signal transduction / C.H. Heldin // *Cell*. – 2005. – Vol. 80, №2. – P. 213-223.
22. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma / M. Inda [et al.] *Genes and dev*. – 2010. – Vol. 24, №16. – P. 1731-1740.
23. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance / M. Iwatsuki [et al.] // *Cancer Sci*. – 2010. – Vol. 101, № 2. – P. 293-299.
24. Activation of NF-kappaB by Akt upregulates Snail expression and induces epithelium mesenchyme transition / S. Julien [et al.] // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26. – P. 7445-7456.
25. Kenny P.A. Tumor reversion: Correction of malignant behavior by microenvironmental cues / P.A. Kenny, M.J. Bissel // *Int. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 107. – P. 688-695.
26. Krieg J. Identification of the two major epidermal growth factor-induced tyrosine phosphorylation sites in the microvillar core protein ezrin / J. Krieg, T. Hunter // *J Biol Chem*. – 1992. – Vol. 267. – P. 19258-19265.
27. The cytoskeleton of digestive epithelia in health and disease / N.O. Ku [et al.] // *Am. J. Physiol*. – 1999. – Vol. 277. – P. G1 108-1137.
28. The membranecytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis / C. Khanna [et al.] // *Nat Med*. – 2004. – Vol. 10. – P. 182-186.
29. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease / J.M. Lee [et al.] // *J Cell Biol*. – 2006. – Vol. 172. – P. 973-981.
30. Lord R.S. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites / R.S. Lord, B. Bongiovanni, J.A. Bralley // *Altern Med Rev*. – 2002. – Vol. 7. – P. 12-29.
31. Suppression of breast cancer invasion and migration by indole-3-carbinol: associated with up-regulation of BRCA1 and E-cadherin/catenin complexes / Q. Meng [et al.] // *J. Mol. Med*. – 2000. – Vol. 78, №3. – P. 155-165.
32. Micalizzi D.S. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer / D.S. Micalizzi, H.L. Ford // *Future Oncol*. – 2009. – Vol. 5, № 8. – P. 1129-1143.
33. Target-based agents against ErbB receptors and their ligands: a novel approach to cancer treatment / N. Normanno [et al.] // *Endocr Rel Cancer*. – 2003. – Vol. 10, №1. – P. 1-21.
34. Nieto M.A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors / M.A. Nieto // *Nat Rev Mol Cell Biol*. – 2002. – Vol. 3. – P. 155-166.

35. Pantel K. Dissecting the metastatic cascade / K. Pantel, R.H. Brakenhoff // *Nat Rev Cancer*. – 2004. – Vol. 4. – P. 448-456.
36. Pietras A. Cancer stem cells in tumor heterogeneity / A. Pietras // *Adv. Cancer Res*. – 2011. – Vol. 112. – P. 255-281.
37. Polyak K. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits / K. Polyak, R.A. Weinberg // *Nature Rev. Cancer*. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 265-273.
38. Cooperative effect of hepatocyte growth factor and fibronectin in anchorage-independent survival of mammary carcinoma cells: requirement for phosphatidylinositol 3-kinase activity / H. Qiao [et al.] // *Cell Growth Differ*. – 2000. – Vol. 11. – P. 123-133.
39. Cell migration: integrating signals from front to back / A.J. Ridley [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol. 302. – P.1704-1709.
40. Stetler-Stevenson W. Proteases in invasion: matrix metalloproteinases / W. Stetler-Stevenson, A.E. Yu // *Ibid*. – 2001. – Vol. 11. – P. 143-152.
41. Function of the integrin $\alpha 6 \beta 1$ in metastatic breast carcinoma cells assessed by expression of a dominant negative receptor / L.M. Shaw [et al.] // *Cancer Res*. – 2006. – Vol. 56. – P. 959-963.
42. Snijder B. Origins of regulated cell-to-cell variability / B. Snijder, L. Pelkmans // *Nature Rev. Mol. Cell Biol*. – 2011. – Vol. 12, №2. – P. 119-125.
43. Molecular definition of breast tumor heterogeneity / M. Shipitsin [et al.] // *Cancer Cell*. – 2007. – Vol. 11, №3. – P. 259-273.
44. Tlsty T.D. Tumor stroma and regulation of cancer development / T.D. Tlsty, L.M. Coussens // *Annu. Rev. Pathol*. – 2006. – №1. – P. 119-150.
45. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression / J.P. Thiery // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – P. 442-154.
46. Tsuji T. Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis / T. Tsuji, S. Ibaragi, G.F. Hu // *Cancer Res*. – 2009. – Vol. 69. – P. 7135-7139.
47. Voulgari A. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic / A. Voulgari, A. Pintzas // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. – 2009. – Vol. 1796, № 2. – P. 75-90.
48. Reciprocal interactions between (31-integrin and epidermal growth factor receptor in three-dimensional basement membrane breast cultures: A different perspective in epithelial biology / F. Wang [et al.] // *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998. – Vol. 95. – P. 14821-14826.
49. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases / B. Weigelt [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100, №26. – P. 15901-15905.

CELL AND CELL-MATRIX INTERACTIONS IN TUMORS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

M.V. Mnikhovich

In an article in the form of a literature review highlights current understanding of cell-cell and cell-matrix interactions in tumors.

Key words: tumor, breast cancer, cell-cell interactions, invasion, metastasis, stroma, regulation.

Мнихович Максим Валерьевич – канд. мед. наук, вед. научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии №2 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

E-mail: mnichmaxim@yandex.ru.