

## ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИХ МИКРООКРУЖЕНИЕ: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛИ

© 2019 г. А. Б. Сагакянц\*, И. А. Новикова, Е. П. Ульянова, Е. И. Золотарева, А. В. Шапошников, Е. А. Дженкова

\*E-mail: asagak@rambler.ru

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»  
Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Поступила: 13.03.2019. Принята: 28.03.2019

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) – особая функциональная группа клеток в гетерогенной опухолевой популяции, обуславливающая как поддержание и рост опухоли, процессы метастазирования, так и устойчивости к различным химиотерапевтическим препаратам. Остаются актуальными вопросы всестороннего изучения динамики структурной и функциональной организации ниш ОСК, роли отдельных ее компонентов в поддержании данных клеток и определению дальнейшего их поведения. Рассмотрению биологических свойств опухолевых стволовых клеток, их взаимодействию с некоторыми компонентами их микроокружения и роли данного взаимодействия в поддержании свойств ОСК посвящена данная работа.

**Ключевые слова:** опухолевые стволовые клетки, рак, мезенхимальные стволовые клетки, иммунокомпетентные клетки

DOI: 10.31857/S102872210006948-7

**Адрес:** 344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, лаборатория иммунофенотипирования опухолей, Сагакянц Александр Борисович.

Тел.: +7(863) 200-1000, доб. 460, +7960445-86-53 (моб.)

**E-mail:** asagak@rambler.ru

**Авторы:**

**Сагакянц А. Б.**, к.б.н., доцент, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

**Новикова И. А.**, к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

**Ульянова Е. П.**, научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

**Золотарева Е. И.**, научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

**Шапошников А. В.**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

**Дженкова Е. А.**, д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

В настоящее время общепризнанным является факт наличия внутриопухолевой гетерогенности. Отдельной субпопуляцией в данной структуре является группа трансформированных клеток, обладающих рядом общих с нормальными стволовыми клетками свойствами – опухолевые стволовые клетки (ОСК, cancer stem cells), определяющих метастатический потенциал опухоли и ее устойчивость к терапии.

**Целью** данной работы является рассмотрение особенностей взаимодействия ОСК с некоторыми клетками микроокружения и определение их роли в развитии опухоли.

ОСК солидных опухолей находятся в постоянном взаимодействии со своим микроокружением, или нишей, гетерогенные компоненты которой посредством межклеточных взаимодействий и секретируемых молекул участвуют в поддержании фенотипических особенностей ОСК и их биологических свойств. Ниша ОСК, как и опухоли, сложное, динамическое образование, включающее собственно опухолевые клетки, ОСК, мезенхимальные стволовые клетки (МезСК), эндотелий, клетки иммунной системы, фибробластоподобные клетки стромы,

а также разнообразные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [1].

Особая роль в поддержании свойств ОСК отводится макрофагам (Мф). При развитии опухоли опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ, ТАМ) играют важную роль в формировании микроокружения ОСК, определение их биологических свойств. ОАМ, в зависимости от фенотипа, принято делить на М1 – провоспалительные и М2 – противовоспалительные, которые могут, соответственно, обуславливать как лизис опухолевых клеток, так и способствовать промоции и метастазированию опухоли. Превалирующий фенотип ОАМ не является постоянным, а изменяется в зависимости от локального цитокинового статуса, а также от их взаимодействия с другими клетками ниши.

Показано, что Мф оказывают существенное влияние на свойства, структуру и фенотип ОСК. ОАМ секретируют широкий спектр цитокинов, в том числе эпидермальный фактор роста молочного жира 8 (MFG-E8) и интерлейкин 6 (IL6), которые активируют ряд сигнальных путей – STAT3 и Hedgehog, что определяет их лекарственную устойчивость, увеличение экспрессии CD44<sup>+</sup>-маркера на ОСК, и, в конечном итоге, усиливает онкогенез. Обнаружено, что ОАМ секретируют трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), играющего важную роль в осуществлении эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), что находит отражение в увеличении метастатического потенциала опухоли [2].

ОСК молочной железы взаимодействуют напрямую с ОАМ и опухолевыми моноцитами через CD90/CD11b, что в конечном итоге приводит к активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, а также активацию сигнального пути Src в ОСК. Задействование различных сигнальных путей приводит к выбросу ОСК цитокинов (IL6, IL8, GM-CSF), что обуславливает поддержание ее свойств.

Взаимодействие ОСК и ОАМ осуществляется за счет активного моделирования межклеточного матрикса. ОСК способствует выработке гиалуроновой кислоты за счет активации гиалуронан-синтазы 2 (HAS2), которая способствует высвобождению ОАМ тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB). PDGF-BB является одним из важнейших активаторов стромальных клеток (в частности, фибробластов) в опухолевом микроокружении. Активированные фибробласты высвобождают фактор

роста фибробластов 7 и 9 (FGF7, FGF9), которые также способствуют поддержанию свойств ОСК [2].

В обычных условиях для стромы органов и тканей, доминирующей клеточной популяцией является фибробласты, которые секретируют компоненты ЭЦМ, формирующие естественный барьер на пути распространения опухолевых клеток. При развитии опухоли создаются условия, в которых ЭЦМ будет поддерживать и способствовать развитию опухоли. В этом случае нормальные фибробласты трансформируются в «опухоль-ассоциированные фибробласты», cancer-associated fibroblast (CAFs), продуцирующие целый ряд белков (коллаген, фибронектин и другие), модифицирующих архитектуру ЭЦМ. В ответ на это, опухолевые клетки изменяют свою морфологию, приобретают способность к инвазии и метастазированию [1]. CAFs могут продуцировать ряд цитокинов (VEGF, HGF и др.), активировать сигнальные пути Wnt, Notch, вызывая переход трансформированных клеток в «стволовое» состояние [3]. Показано, что маркеры ОСК являются прямыми мишенями сигнальных путей, например, для Wnt-сигнального пути таковыми мишенями являются CD44, CD24, CD133, гены ABC-транспортёров, EpCAM [4]. Гиперэкспрессия Wnt-сигнального пути сопровождается онкотрансформацией, увеличивая вероятность ЭМП [4].

Особую роль в формировании ниши играют мезенхимальные стволовые клетки (МезСК), имеющиеся в данной ткани, либо привлекаемые из других органов, например, из костного мозга и поступающие из циркуляции. Попав в поврежденный орган, МезСК секретируют различные факторы, запускающие репарационные процессы, что, в случае развития опухоли, может способствовать росту последней [5].

Таким образом, в условиях тесного взаимодействия с гетерогенными компонентами ниши, предполагающие активацию аутокринных/паракринных сигнальных каскадов, TGF- $\beta$  и рецепторных тирозинкиназ (например, c-met, egf, pdgf) наблюдается возможность поддержания ОСК, активация дедифференцировки трансформированных клеток и создание условий для роста и метастазирования опухоли. Актуальным является поиск путей коррекции сложных межклеточных взаимоотношений между ОСК и компонентами ниши с целью активации противоопухолевого иммунитета и подавления опухолевого процесса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Papaccio F., Paino F., Regad T., Papaccio G., Desiderio B., Tirino V. Concise Review: Cancer Cells, Cancer Stem Cells, and Mesenchymal Stem Cells: Influence in Cancer Development// Stem Cells Translational medicine, 2017. 6: P. 2115–2125.
2. Sultan M., Coyle K. M., Vidovic D., Thomas M. L., Gujar S., Marcato P. Hide-and-see: the interplay between cancer stem cells and the immune system// Carcinogenesis, 2017, Vol. 38, No. 2, 107–118.
3. Scheel C., Eaton E. N., Li S. et al. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast // Cell, 2011.— 145(6): P. 926–40.
4. Kim Y., Kahn M. The role of the Wnt signaling pathway in cancer stem cells: prospects for drug development // Res. Repor. Biochem., 2014.— 4: P. 1–12.
5. Ridge S. M., Sullivan F. J., Glynn S. A. Mesenchymal stem cells: Key players in cancer progression // Mol Cancer, 2017.—16: p. 31.

**TUMOR STEM CELLS AND THEIR MICRO-ENVIRONMENT:  
THE ROLE IN THE DEVELOPMENT OF THE TUMOR**

© 2019 A. B. Sagakyants\*, I. A. Novikova, E. P. Ulyanova, E. I. Zolotareva,  
A. V. Shaposhnikov, E. A. Dzhenkova

\*E-mail: asagak@rambler.ru

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

**Received:** 13.03.2019. **Accepted:** 28.03.2019

Cancer stem cells (CSC) are a special functional group of cells in a heterogeneous tumor population, causing both the maintenance and growth of a tumor, metastasis processes, and resistance to various chemotherapeutic drugs. The questions of a comprehensive study of the dynamics of the structural and functional organization of CSC niches, the role of its individual components in maintaining these cells and prognosis of their future behavior remain topical. This paper is devoted to the consideration of the biological properties of cancer stem cells, their interaction with some components of their microenvironment and the role of this interaction in maintaining the properties of CSC.

*Key words:* tumor stem cells, cancer, mesenchymal stem cells, immunocompetent cells

**Authors:**

**Sagakyants A. B.**, ☒ Ph.D., Associate Professor, Head of the Laboratory of Immunophenotyping of tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. **E-mail:** asagak@rambler.ru;

**Novikova I. A.**, PhD, Deputy General Director for Science, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

**Ulyanova E. P.**, research fellow, Laboratory of Immunophenotyping of tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

**Zolotareva E. I.**, research fellow, Laboratory of Immunophenotyping of tumors, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

**Shaposhnikov A. V.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Thoraco-Abdominal Department of the Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

**Dzhenkova E. A.**, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Scientific secretary of the Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.