

*Н.М. Бережная
В.Ф. Чехун*

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

Ключевые слова:

*злокачественные опухоли,
метастазирование,
экстрацеллюлярный матрикс,
эпителиально-мезенхимальный
переход, метастатическая
ниша, гипоксия, клетки
системы иммунитета,
ангиогенез.*

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ОНКОГЕНЕЗ. II. ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ МАТРИКС И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Обзор представляет современную информацию о роли внеклеточного компонента — экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) — системы соединительной ткани в патогенезе метастазирования. После краткого изложения общих представлений об ЭЦМ с ориентацией преимущественно на работы последнего десятилетия рассматриваются следующие вопросы: состояние ЭЦМ в условиях гипоксии; участие компонентов ЭЦМ в формировании метастатических ниш; возможные пути влияния ЭЦМ на эпителиально-мезенхимальный переход; характер взаимодействия компонентов ЭЦМ с клетками системы иммунитета; роль ЭЦМ в ангиогенезе. Изложенные сведения позволяют заключить, что ЭЦМ осуществляет контроль за инвазией и метастазированием опухолевых клеток; его дисрегуляция — важнейший этап метастатического процесса. Уровень современных знаний дает все основания рассматривать изменения ЭЦМ как важный этап патогенеза опухолевого процесса, а его компоненты — как мишень для возможного терапевтического воздействия с учетом их роли в развитии различных опухолей.

Переход от локального роста опухолевых клеток (ОК) к метастазированию — многоэтапный и в высшей степени динамичный процесс, каждый этап которого определяется биологическими особенностями ОК, характером их взаимодействия с компонентами микроокружения (МО), а также локализацией метастазов (М) [1–3].

Метастазирование крайне неоднородно по своим проявлениям, которые изменяются с чрезвычайной быстротой, и поэтому характеризуется как «метастатический каскад» [4]. Разнообразие биохимических, биофизических и морфологических, а также клинических проявлений метастазирования настолько велико, что определение последнего как непредсказуемого процесса полностью оправдано [5, 6]. Вполне понятно, что такая непредсказуемость вызывает множество вопросов, многие из которых еще не имеют исчерпывающих ответов. Отдельными примерами могут быть следующие: 1) как объяснить известный факт превалирования развития М не только в определенном органе, но и в его отдельных участках (привилегированные органы и участки)? 2) как объяснить образование премеастатических ниш еще до выхода ОК в циркуляцию? 3) продолжает оставаться в высшей степени загадочным, почему из присутствующих в циркуляции ОК только небольшое их число способны давать М? [5, 6].

Представления о метастазировании, сформировавшиеся в последнее десятилетие, неоспоримо свидетельствуют, что в его развитии одно из центральных мест принадлежит компонентам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Такое понимание роли ЭЦМ воз-

вращает к истории вопроса, в частности к известной теории о «seed and soil» («семена и почве»), сформулированной S. Paget еще в 1889 г., и заключению, что именно компоненты ЭЦМ составляют весомую часть «почвы» [7]. Несмотря на достаточную убедительность этой теории, она не была принята всеми исследователями, ей противопоставлялись другие: а именно, анатомо-механистическая, клеточная и теория раздражения. Анализируя различные теории, исследователи отмечают, что их нельзя рассматривать как взаимоисключающие, и степень превалирования той или иной зависит от свойств ОК и их взаимодействия со специфическим МО конкретного органа. Органное МО играет критическую роль в формировании М и их ответе на терапию, но механизмы этих процессов остаются известными не в полной мере [8, 9]. Отметим, что именно теория S. Paget рассматривается сегодня как прототип представлений о МО, и спустя более чем 100 лет нельзя не отдать должное оценке последнего как основного фактора регуляции метастазирования.

Соответственно данным, полученным за последнее десятилетие, появилась возможность сформулировать ряд положений, обоснованных экспериментальными и клиническими наблюдениями.

1. Накопились факты, подтверждающие положение о том, что метастазирование многих первичных опухолей характеризуется определенной привилегией. Например, в костный мозг наиболее часто метастазируют карциномы молочной (65–75%) и предстательной железы (68%), в то время как про-

цент метастазирования других опухолей не достигает 40% [10, 11]. Хорошо известно, что рак молочной железы, мочевого пузыря, кишечника, почки часто метастазирует в легкие, а рак легкого, прямой кишки, меланома и эндокринные опухоли — в печень.

2. Прогрессивный рост опухоли сопровождается изменениями в генах, кодирующих экспрессию различных компонентов ЭЦМ, что усиливает ремоделирование ЭЦМ [12].

3. Реализация взаимодействия между отдельными компонентами МО определяется многими факторами: органоспецифическими особенностями, в частности характером васкуляризации (лимфо- и ангиогенез); иннервацией определенных участков; состоянием клеток системы иммунитета; спектром и уровнем факторов паракринной регуляции (цитокины, факторы роста и др.) [13].

При несомненном значении для метастазирования многих компонентов ЭЦМ как инициаторы его взаимодействия с ОК рассматриваются интегрины, так как они, во-первых, могут взаимодействовать с цитоскелетом, во-вторых, участвуют в передаче сигналов трансдукции к ОК, что важно для пролиферации, выживаемости и диссеминации последних [14–16].

Принципиально важно, что клетки первичной опухоли, метастазирующие в паренхиму головного мозга, представляют собой уникальную субпопуляцию, резистентную к антипролиферативному действию трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta — TGF β). Такие данные получены при изучении различных линий меланомы, а также первичных и метастатических клеток меланомы человека [17, 18].

Стало очевидным, что современный уровень знаний не позволяет рассматривать метастазирование как автономный процесс, так как М имеет большую сеть связей в МО [19], которые в значительной степени осуществляются с участием компонентов ЭЦМ. Подводя итоги общей оценки процессов, происходящих в МО и обеспечивающих сложную систему взаимодействия его составляющих, нельзя не констатировать, что ЭЦМ занимает одно из центральных мест в реализации основных патогенетических механизмов злокачественного роста при наличии различий в зависимости от свойств опухоли, этапа ее развития и локализации. Ведущие механизмы участия ЭЦМ в патогенезе роста опухоли иллюстрирует рис. 1.

ЭЦМ: ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

ЭЦМ — трехмерная структура, состоящая из большого количества биохимически разнообразных компонентов (включая белки, гликопротеины, протеогликаны, полисахариды) с различными физическими и биохимическими свойствами. Не случайно ЭЦМ называют резервуаром множества биологически активных веществ: в настоящее время известно более 300 компонентов, секретируемых клетками МО (основная часть которых — фибробласты и миофибробласты), а также большое количество раство-

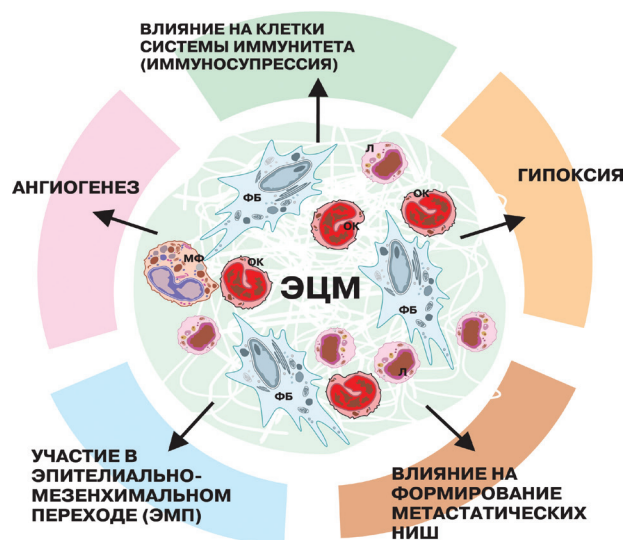


Рис. 1. Основные патогенетические механизмы влияния ЭЦМ на рост опухолей. Здесь и на рис. 2, 4 и 5: Л — лимфоциты; МФ — макрофаги; ФБ — фибробласты

римых факторов, продуцируемых не только клетками стромы, но и системы иммунитета и ОК [20–23].

Несмотря на то что состав ЭЦМ в высшей степени разнообразен, выделены две основные категории его компонентов. Первая — компоненты основной мембраны, которые представляют собой экстрацеллюлярные белки (преимущественно коллагены различных типов, семейство ранининов и многие протеогликаны). Изменения отдельных типов коллагенов чрезвычайно разные, а их эффекты в некоторых случаях разнонаправлены. Вторая — собственно матрикс, который представлен интерстициальными компонентами с различными функциями и структурной организацией. Перечень этих компонентов, как уже упоминалось, достаточно велик; самую большую группу составляют продуцируемые фибробластами интегрины, которые активно связываются с фибриногеном, фибронектином, тенасцинами (ТС), а также полипептидными факторами роста, включая TGF β . Лигандами для интегринов служат ICAM, VCAM, фактор активации фибробластов и др. [24, 25].

Многообразие компонентов ЭЦМ делает понятным их включение в различные процессы: 1) регуляцию баланса между клетками и окружающей их средой с участием биологически активных веществ; 2) регуляцию архитектуры стромы; 3) обеспечение проведения различных биохимических и биомеханических сигналов, необходимых для поддержания гомеостаза [12, 23]. В условиях нормы ЭЦМ участвует в контроле эмбриогенеза и развития; в сохранении структуры и гомеостаза различных органов [20]. Для роста опухоли характерно изменение состава ЭЦМ, его плотности и механических свойств. ЭЦМ во многом несет ответственность за проявление ряда ключевых свойств ОК [4, 12, 24, 26]. Широта регуляторных влияний ЭЦМ объясняет, почему его деградация происходит с участием различных и нередко независимых механизмов [27].

Разнообразие структуры ЭЦМ делает крайне затруднительным описание роли каждого из компонентов. Однако нельзя не упомянуть тех из них, лидирующая роль которых очевидна. В первую очередь это относится к интегринам, которые представляют собой гетеродимерные рецепторы и очень важны для взаимодействия различных клеток с ЭЦМ. Особая роль принадлежит субъединицам интегринов — α и β , которые связываются с цитоскелетом и регуляторными белками [28]. Интегрины обеспечивают ряд особенностей ЭЦМ, которые проявляются в следующем: 1) участии в агрегации (α v β 3 и α 11 β v3); 2) влиянии на мобилизацию гемопоэтических клеток (α v β 4 и остеопонтин); 3) роли в неангиогенезе (α v β 3, α v β 4, α v β 5); 4) связи с функциональной активностью стромы (остеопонтин и α v β 4); 5) способности включаться в дифференцировку миофибробластов (α , β). Масштаб влияния интегринов обеспечивает им включение в патогенез практически всех этапов метастазирования, определяет характер их дисфункции, что предоставляет большие возможности для терапевтических вмешательств [28–30].

В процессе деградации ЭЦМ крайне важную роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП); в то же время их значение при опухолевом росте выходит далеко за рамки активного участия в разрушении ЭЦМ. Сегодня ММП рассматривают как ключевой регулятор различных процессов (дифференцировка, миграция, пролиферация, выживаемость ОК). Такой широкий спектр влияний ММП объясняет их активное участие в ремоделировании ЭЦМ и, соответственно, в формировании особенностей МО.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что особое значение приобретают тканевые ингибиторы ММП (TIMs), которые влияют на активность ММП. Баланс между ними, как правило, нарушается при опухолевом процессе. Именно с экспрессией ММП связывают перераспределение рецепторов при взаимодействии клеток с ЭЦМ, а также межклеточные взаимодействия [31, 32].

Представляют интерес данные, из которых следует, что роль ММП по-разному проявляется в различных опухолях, а также в ОК и клетках стромы. Например, при латентном течении процесса уровень ММП-2, -9, -13, -14 повышается в ОК, а ММП-3 — в клетках стромы. Повышение ММП-11 и -13 характерно для реактивной стромы, инвазии, прогрессирования и плохого прогноза [33, 34]. ММП-7 рассматривают как маркер резистентности, так как повышение ее экспрессии снижает чувствительность ОК к некоторым химиопрепаратам, а также к Fas-зависимому апоптозу, что сопровождается селекцией клона резистентных клеток [35, 36]. ММП-7 вызывает интерес еще и потому, что ее экспрессия связана с инфекцией *H. pylori*. Влияние ММП-7 может реализоваться на уровне адгезии, апоптоза и обусловлено как субстратами поверхности клетки, так и клеточным МО [37, 38]. ММП-9 усиливает рост и инвазию, способствует экспрессии α SMA фибробластов [39]. Принципиально, что дефицит ММП-9 в клетках (но не в ОК) ингибирует ангио-

генез. Такие данные позволили утверждать, что повреждение ММП-9 в ОК может способствовать контролю опухолевого роста [40].

Существует и мембранный тип ММП (MT-ММП), который играет важную роль; его уровень повышается при некоторых опухолях и сочетается с усилением ангиогенеза и прогрессированием. В частности, увеличение MT3-ММП и ММП-3 сочеталось с плохим прогнозом, метастазированием в лимфатические узлы [41]. Включение MT1-ММП в ангиогенез осуществляется путем активации α v β 3 интегрина (защищает эндотелиальные клетки от апоптоза, перичеллюлярного протеолиза с участием ММП-2) и регуляции экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) на уровне транскрипции [40]. Степень участия различных ММП варьирует в зависимости от особенностей опухоли, но закономерно можно считать, что центральную роль играет взаимодействие между кадгеринами и протеиназами — процесс, который реализуется различными путями [42–44].

В деградации ЭЦМ важное значение имеет и гиалуронан, низкомолекулярная форма которого связана с прогрессированием рака, в частности молочной железы. Гиалуронан взаимодействует со своим рецептором (CD44), который экспрессируется на поверхности многих типов ОК [45].

Важно, что ЭЦМ содержит молекулы, способные тормозить рост опухоли. Примером этого может быть фибулин-5 (Fibulin-5) — гликопротеин, который проявляет себя как опухолевый супрессор и играет роль в организации и стабилизации структуры ЭЦМ, что было показано при изучении клеток рака яичника (линия SKN3-FBLN5). Генно-инженерная модификация этих клеток (трансфекция гена фибулина) существенно сдерживала их миграцию и инвазию [46].

Большое количество компонентов, представленных в ЭЦМ, исключает возможность их полного описания в данном обзоре; вопрос широко освещен в специальной литературе. Тем не менее представляется целесообразным выделить несколько общих закономерностей, характерных для совокупности различных структур ЭЦМ. Во-первых, компоненты ЭЦМ способны взаимодействовать как друг с другом, так и с растворимыми факторами МО. Во-вторых, ЭЦМ во многом определяет характер взаимодействия опухоли и организма путем влияния на такие основополагающие процессы, как пролиферация, адгезия, дифференцировка, апоптоз ОК; участие в инициации, инвазии, метастазировании; формирование резистентности к химиопрепаратам. В-третьих, ЭЦМ играет важную роль в формировании метастатических ниш, что преимущественно связано с такими его компонентами, как ТС С, периостин, версикан, а также фибронектины [47, 48]. В-четвертых, при взаимодействии ОК с ЭЦМ может изменяться их фенотип — факт, который имеет принципиальный характер, так как дает основание говорить о тропизме компонентов ЭЦМ в отношении отдельных опухолей [49]. В-пятых, нельзя не принимать во внимание, что и от опухоли поступа-

ют сигналы, которые активируют ЭЦМ, изменяя его плотность, жесткость [23, 50].

Следует также отметить, что свойствами компонентов ЭЦМ в значительной мере определяется фенотип ОК, что в конечном итоге обеспечивает возможность выявления критериев, которые характеризуют внутриопухолевую гетерогенность тех или иных опухолей. Примером могут быть данные, полученные при изучении М рака молочной железы и толстой кишки с параллельным исследованием экспрессии компонентов ЭЦМ. В результате выявлены различия по характеру экспрессии интегринов (цепи $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$), ламинина и фибронектина в слабо- и высокометастазирующих опухолях [51, 52]. Особенности структуры ЭЦМ отражают динамику процессов, приводящих к его ремоделированию. Объективная информация об этих процессах может быть использована для определения подходов к терапии с целью контроля инвазии и метастазирования [53–55]. Не менее важно, что выяснение особенностей изменений в ЭЦМ необходимо для понимания молекулярных основ гетерогенности опухолей, а также для выявления новых биомаркеров [56].

В общей оценке роли ЭЦМ практически на всех этапах метастатического каскада следует отметить, что при всем многообразии его компонентов и их влияния на опухолевый процесс как необходимые для метастазирования сегодня рассматриваются фибронектин, коллагены, интегрины, гиалуронан [57, 58]. Следует также подчеркнуть, что состав ЭЦМ динамичен, зависит от этапа роста опухоли, ее локализации, биологических свойств, что исключает возможность универсализации значения ЭЦМ при росте различных опухолей.

ЭЦМ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ

Как известно, гипоксия — один из основных факторов, определяющих особенности МО опухоли; все его компоненты (различные клетки, ЭЦМ) находятся в условиях гипоксического стресса, который изменяет их функциональное состояние.

Влияние гипоксии в МО в основном реализуется через эффекты растворимых гипоксия-индуцибельных факторов (hypoxia-inducible factor — HIFs), в частности HIF1- α и HIF2- α , экспрессия которых возрастает. HIFs участвуют в деградации ЭЦМ, стимулируют ангиогенез путем индукции факторов ангиогенеза; усиливают отложение коллагена; участвуют в проведении сигналов, способствующих выживанию ОК. Согласно современным представлениям HIFs — ключевой регулятор МО при гипоксии [59–62]. Данные о том, что ингибция HIFs сопровождается уменьшением степени васкуляризации, снижением инвазивности ОК, ослаблением резистентности к химиопрепаратам, изменением продукции ОК ряда биологически активных веществ, также подтверждают, что уровень HIFs во многом определяет особенности ЭЦМ [59, 60]. Широта влияния гипоксии на рост опухоли объясняется тем, что именно в гипоксических участках внутри МО усиливаются сигналы к ОК, способствующие их выживанию [63].

Изменениям в условиях гипоксии подвергаются многие компоненты ЭЦМ: фибронектин, эластин, ламинины, протеогликаны (хондроитинсульфат, гепаринсульфат, гиалуроновая кислота и др.). Тем не менее есть основания говорить, что наибольшим изменениям подвержены коллагены (I, II и IV типы) [64]. Именно активное отложение коллагена способствует проведению сигналов, которые необходимы для выживания ОК [59–61]. В результате деградации ЭЦМ коллаген приобретает жесткость параллельно с повышением плотности, что усиливает выживаемость ОК, их подвижность, инвазию и диссеминацию.

Спектр влияния гипоксии расширяется за счет экстрацеллюлярного изменения активности коллаген-модифицирующих ферментов, что приводит к нестабильности микроваскуляризации, увеличению проницаемости сосудов и в дальнейшем создает условия для выхода в МО фибробластов, клеток воспаления и др. [65].

Активное влияние гипоксии во многом объясняется ее способностью индуцировать экспрессию генов, участвующих в синтезе компонентов ЭЦМ, которые ответственны за миграцию, инвазию и другие биологические свойства ОК (коллагена, эластина, фибронектина, многих протеогликанов). Это подтверждено клиническими наблюдениями, из которых следует, что повышение экспрессии соответствующих генов сочетается с увеличением смертности при раке молочной железы, легкого, желудка [66, 67]. В условиях гипоксии также активируется экспрессия многих белков МО, которые определяют интенсивность и характер воспалительных изменений и иммунологических реакций, что в конечном счете может повышать метастазирование и смертность при многих опухолях [68].

В регуляции состава ЭЦМ одну из центральных ролей играет TGF β ; клетками-продуцентами этого цитокина может быть большинство клеток МО, основная их часть — фибробласты [69]. Регуляторные возможности TGF β в условиях гипоксии, согласно современным представлениям, распространяются практически на все процессы, происходящие в МО. TGF β и гипоксия регулируют миграцию ОК, что показано при раке легкого (в процесс включается и интерлейкин (IL)-10). С участием TGF β в условиях гипоксии при раке молочной железы в МО формируется иммуносупрессия [68, 70]; гипоксия интерферирует с сигналами TGF β в макрофагах, что приводит к быстрому фосфорилированию [71]; TGF β усиливает формирование радиорезистентности путем активации в ОК экспрессии ядерного фактора Nrf2 и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [72]; крайне существенно, что в условиях гипоксии TGF β участвуют в активации стволовых клеток [73].

В условиях гипоксии увеличивается продукция не только TGF β , но и провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухолей

альфа (tumor necrosis factor α — TNF α), фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor — FGF). Это стимулирует синтез многих белков ЭЦМ клетками МО, в частности протеаз, которые, как указывалось ранее, играют значительную роль в деградации ЭЦМ [69].

Следует также отметить, что гипоксическое МО способствует накоплению макрофагов, которые быстро реагируют на гипоксию и усиливают продукцию как TGF β , так и TNF α , FGF, IL-8. Усиление продукции IL-8 (основного хемотаксического фактора макрофагов) еще в большей степени привлекает эти клетки, активирует клетки стромы, создавая благоприятный фон для роста опухоли [74].

Выраженные изменения компонентов ЭЦМ в условиях гипоксии во многом определяют опухолевую гетерогенность и выход М, что принципиально важно для понимания патогенеза опухолевого роста. Гетерогенность опухоли может быть обусловлена изменениями практически всех компонентов ЭЦМ и поэтому в различных опухолях проявляется по-разному. D. Gilkes и сотрудники обращают особое внимание на то, что именно в условиях гипоксии создаются все возможности для формирования гетерогенности ОК. Поэтому гипоксию с полным основанием можно рассматривать как регулятор композиционного состава ЭЦМ с большими возможностями влияния на его свойства [62]. Основные пути влияния гипоксии на ЭЦМ представлены на рис. 2.

Резюмируя, можно сделать два основных вывода: между выраженностью гипоксии и состоянием ЭЦМ существует прямая зависимость, и по мере роста опухоли негативное влияние гипоксии увеличивается; ЭЦМ в условиях гипоксии влияет на разные этапы метастатического каскада [52, 61, 75].

КОМПОНЕНТЫ ЭЦМ И ФОРМИРОВАНИЕ НИШ

Термин «метастатическая ниша» был введен сравнительно давно. Тем не менее в вопросе формирования ниш остается много неясного и нередко загадочного. Сегодня ниши рассматриваются как динамический процесс, который может происходить в различных участках с привлечением разных механизмов. Предполагается, что к формированию ниш приводит генерация активности МО, что происходит в результате взаимодействия ОК и стромы [76]. Характер участия ЭЦМ при образовании ниши в основном зависит от комбинации его структур; установление этих комбинаций очень важно для целенаправленного воздействия на отдельные компоненты.

Современная общая характеристика особенностей формирования ниш требует дальнейшего расширения и вызывает много вопросов, таких как: каким образом биологические особенности ОК и МО определяют структуру ниши? в какой мере особенности ниши зависят от органа, где они формируются? в какой степени динамика формирования ниши

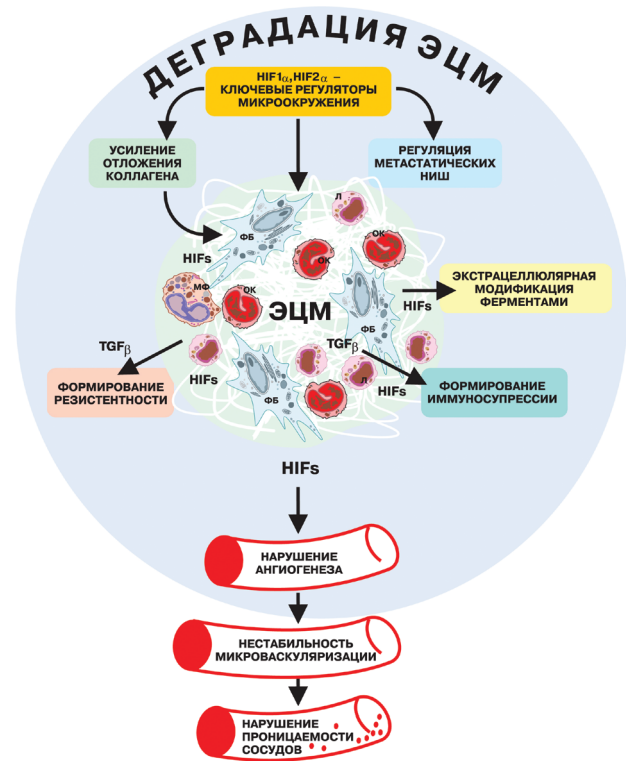


Рис. 2. Пути влияния ЭЦМ в условиях гипоксии

связана со спецификой участка, в котором она локализуется?

Биологическое значение ниш для роста опухоли велико; это имеет убедительное обоснование, так как ОК после отделения от основной опухоли теряют активность, а ниши способствуют ее восстановлению, что необходимо для процесса дальнейшей диссеминации в органы-мишени. При этом смена комбинаций компонентов ЭЦМ в динамике метастазирования диктует необходимость выявления различий и в составе ниш с целью обоснованного воздействия на соответствующие мишени [77].

В формировании ниш могут принимать участие многие компоненты ЭЦМ (фибронектин, коллаген, периостин, ТС и др.), различные ростовые факторы, цитокины и другие молекулы, способные проводить сигналы от ОК, что в конечном итоге определяет особенности ниши с учетом их локализации и свойств опухоли. Источники растворимых молекул разнообразны, ими могут быть различные типы клеток, включая ОК. Идентификация таких источников очень важна, так как дает перспективы выявления новых мишеней для терапии [48, 76, 78].

Последние годы принесли доказательства того, что ТС и периостин являются ключевыми молекулами ниш. Несомненный интерес вызывает ТС — большой гликопротеин, который экспрессируется клетками стромы, а также стволовыми клетками. Его роль при метастазировании проявляется в усилении миграции, инвазивности, поддержании жизнеспособности ОК, ангиогенеза, а также модуляции внутриклеточных сигналов. Уровень экспрессии ТС фибробластами повышается в низкодифференци-

рованных опухолях, в частности при метастазировании рака молочной железы в легкие. Влияние ТС в этом случае ассоциируется с активацией STAT5, LGPR5 и MSH [24, 79, 80].

Выявление значения ТС явилось стимулом для разработки различных моделей, которые позволяют детально изучить его роль [81]. В результате установлено, что ТС обладает способностью взаимодействовать с другими компонентами ЭЦМ (ММП-2, -3 и -10, ангиостатин 2), а также способствует образованию ниш для клеток, подобных стволовой, что осуществляется благодаря его активному влиянию на ангиогенез. Синергическое действие перечисленных молекул сопровождается морфологическими изменениями эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость сосудов (в частности легких) [81].

Наряду с ТС выявлено участие в формировании ниш и другого представителя этого семейства — ТС W, который динамически изменяется в процессе заболевания и может быть охарактеризован как активный компонент ниш при различных опухолях; по мере роста опухоли количество ТС W увеличивается в 4 раза, что связано с плохим прогнозом [82].

Важную роль в формировании ниши выполняет и периостин (остеобластспецифический фактор 2), который синтезируется фибробластами в ответ на действие TGFβ3 и обладает способностью связываться с ТС, а также с фибронектином и коллагеном I типа. Многоплановость биологических эффектов периостина, в частности интенсификация ангиогенеза, иммуносупрессивное действие, усиление эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) ОК, делает понятным его значение и в формировании ниш [83–85].

ТС, так и периостин, реализует свои эффекты через сигнальные пути Wnt и North. Оценка роли ТС и периостина в качестве молекул, осуществляющих связь между компонентами ЭЦМ и ОК, основыва-

ется на данных, полученных при изучении глиом, рака кишечника [21]. Рис. 3 дает информацию о характере участия ТС и периостина в формировании премеастиатических ниш. Взаимодействие этих молекул в индукции ниш представляет несомненный интерес; в то же время остается, по-видимому, невыясненным, необходима ли идентификация новых молекул, участвующих в формировании ниш, и, соответственно, выявление новых мишеней [86].

Наконец, следует отметить роль метастатических ниш в судьбе дремлющих ОК. В частности, структура ниш может повышать их выживаемость, индукцию ЭМП внутри ниши; гипоксия усиливает эти процессы [87].

В перечне нерешенных вопросов патогенеза метастазирования, которые упоминались во вступительной части, отмечено, что недостаточно изучены механизмы образования премеастиатических ниш еще до появления ОК в циркуляции. Значительный вклад в ответ на этот чрезвычайно интересный вопрос вносят данные, что формирование указанных ниш происходит с участием HIF1. Метастатическая ниша рассматривается как HIF1-зависимое образование с участием представителей семейства липооксигеназ (LOX-like2 и LOX-like4), которые катализируют коллаген [88].

Большой интерес, который вызывают вопросы, связанные с формированием ниш различных типов (премеастиатические, метастатические, остеогенные), привел к накоплению множества данных, однако ряд аспектов остается открытым. Тем не менее достоверным в настоящее время считается положение, в соответствии с которым как формирование ниш (в частности метастатических), так и их особенностей находится в прямой зависимости от МО, биологических свойств опухоли и компонентов ЭЦМ, участвующих в образовании ниши в каждом отдельном случае.



Рис. 3. Участие ТС (С, W) и периостина в формировании метастатических ниш. TW — ТС W

ЭЦМ и ЭМП

Компоненты ЭЦМ играют важную роль и в процессе ЭМП, что, как известно, приводит к инвазии и диссеминации ОК. Пути включения ЭЦМ в этот процесс разнообразны и включают участие различных компонентов ЭЦМ. В конечном итоге реализуется программа, способствующая снижению межклеточных взаимодействий, миграции и являющаяся благоприятным фоном для метастазирования. Важную роль при этом играют ZEB-1 и ZEB-2 — представители сериновых протеаз, которые индуцируют ЭМП путем супрессии генов E-кадгерина и генов дифференцировки клетки [89].

Согласно современным представлениям ЭМП — биологический процесс, который приводит к поляризации эпителиальных клеток в результате их взаимодействия с основной мембраной и наступающими биохимическими изменениями. В итоге клетки приобретают признаки мезенхимальных, теряют маркеры эпителиальных с последующим усилением инвазивности и увеличением резистентности к апоптозу [90–92]. Для ЭМП характерно участие различных компонентов ЭЦМ: интегринов, ММП, периостина, фибронектина, а также IL и других цитокинов. В частности, исследования, проведенные на клетках рака легкого, показали, что интегрин $\beta 1$ — необходимый компонент для инвазии и метастазирования мезенхимальных клеток [93].

Несмотря на активное изучение ЭМП, сущность этого процесса во многом остается неясной. Наряду с этим выявлен ряд фактов, которые позволяют рассматривать ЭМП как критический этап для инвазии и метастазирования (например при раке желудка). В связи с этим начат поиск ингибиторов ЭМП и уже появились сообщения такого плана. Например, на роль ингибитора может претендовать представитель семейства белков SLY-SASH1 [94].

Активное изучение ЭМП выявило значительное число разнообразных факторов, которые способны влиять на этот процесс. Появились весомые основания говорить, что развитию ЭМП сопутствует воспаление, что еще раз подтверждает патогенетическую роль последнего в опухолевом процессе. В этой связи следует отметить особую функцию опухолеассоциированных макрофагов (tumor associated macrophages — TAM), которые усиливают продукцию таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, TNF α , а также TGF $\beta 1$ (последнему придается особое значение в усилении ЭМП) [95]. В результате TGF $\beta 1$ -опосредованной стимуляции активируются сигнальные пути JAK/STAT3/SMN1L в ОК, усиливается продукция TNF α и IL-6, что, в свою очередь, сопровождается активацией ядерного фактора транскрипции NF- κ B. О масштабе влияния TGF $\beta 1$ свидетельствуют и данные, что этот цитокин кооперирует в стволовой клетке с сигнальными путями Wnt и Ras, которые индуцируют ЭМП. Не менее важно, что TGF $\beta 1$ поддерживает ЭМП путем изменений МО, переключения фенотипа макрофагов с цитотоксического на иммуносупрессивный с проин-

вазивной и прометастатической активностью. Авторы этих исследований обращают внимание на в высшей степени принципиальный факт — существует связь между воспалением, раком и TGF $\beta 1$ [96].

Этим процессом роль провоспалительных цитокинов, выделяемых TAM, не ограничивается. Показано, что TAM секретируют еще один провоспалительный цитокин — IL-8, который активирует упомянутые выше сигнальные пути в ОК и приводит к индукции ЭМП в мезенхимальной карциноме. Процесс имеет продолжение, так как, в свою очередь, ОК начинают секретировать гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (GM-CSF), который активирует TAM к секреции соответствующих хемокинов. Приведенные факты дают основание рассматривать TAM как один из ключевых факторов в индукции ЭМП [97, 98].

Перечень компонентов, участвующих в ЭМП, продолжает расширяться. Сравнительно недавно показано, что в индукции ЭМП участвует и белок теплового шока Hsp27, который продуцируется фибробластами, миофибриллами и ОК. Отложение этого белка в ЭЦМ усиливает миграцию и пролиферацию последних [99]. В активации ЭМП играет роль и фибронектин, благодаря своей способности повышать экспрессию адгезивных молекул и активировать такие транскрипционные факторы, как Slug. В этом процессе наряду с фибронектином участвует и интегрин $\alpha v \beta 3$. Приведенные данные, полученные при изучении рака почки и мягкотканых сарком, свидетельствуют, что активация Slug усиливает ЭМП [100]. Получены доказательства участия в активации ЭМП и периостина, который, взаимодействуя с рецепторами поверхности ОК, способствует их выживанию и ангиогенезу [101]. Согласно оценке некоторых авторов, исследовавших рак молочной железы и мочевого пузыря, в ЭМП включается и киназа, связывающая интегрин, которая представляет собой мультифункциональную сериновую киназу. Повышение активности этой киназы сочетается с усилением метастазирования и снижением выживаемости [102]. Бесспорный интерес представляют данные о ключевой роли в ЭМП E-кадгерина. Получены сведения, что при ЭМП количество E-кадгерина уменьшается, что происходит на фоне увеличения HIF2 и свидетельствует о роли гипоксии в ЭМП. На примере рака поджелудочной железы показано, что для реализации описанных процессов необходимо участие транскрипционного фактора Twist, экспрессия которого коррелирует с E-кадгеринем [103]. В ЭМП принимает участие и еще один фактор гипоксии — HIF1- α , который осуществляет свое влияние путем стимуляции циклооксигеназы (COX), что показано при гепатоцеллюлярной карциноме [104]. Ключевые участники ЭМП представлены на рис. 4.

Из вышеизложенного следует, что ЭМП происходит под влиянием многих факторов; в его основе лежит сложная система взаимодействия между МО и ОК, в том числе ОК и ЭЦМ. В результате этих взаимодействий ОК изменяют свой фенотип, что показано

при многих опухолях. Несмотря на то что в изучении ЭМП достигнут очень большой прогресс, нельзя не согласиться с вопросом, который ставит M. Pietilä: «Так кто же несет ответственность за эпителиально-мезенхимальный переход?» [89]. Такой вопрос ни в коей мере не снижает степень достигнутого прогресса, но свидетельствует, что дальнейшие исследования необходимы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭЦМ С КЛЕТКАМИ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА

Состояние клеток системы иммунитета в условиях деградации ЭЦМ не без оснований следует рассматривать как один из важнейших вопросов не только с позиций понимания патогенетического значения этих клеток, но и для обоснования подходов к иммунотерапии. Имеющиеся сведения указывают, во-первых, на существование связи между клетками системы иммунитета и ЭЦМ, во-вторых, свидетельствуют о возможности изменения их состояния в условиях ремоделирования ЭЦМ. Вопрос подлежит более углубленному изучению, но уже получены данные, из которых следует, что деградация ЭЦМ приводит к изменению активности различных клеток системы иммунитета. В первую очередь, это относится к клеткам киллерной и супрессорной активности. Данные литературы показывают, что состояние ЭЦМ имеет крайне важное значение для реализации функций цитотоксических Т-лимфоцитов. Прежде всего, это связано с тем, что дерегуляция ЭЦМ создает барьер для доступа цитотоксических Т-лимфоцитов к последним. Не менее существенно и то, что формирование такого барьера препятствует также проникновению лекарственных препаратов к опухоли.

В частности, при исследовании тканей рака легкого и кишечника с использованием антител к $\beta 1$ - и $\beta 2$ -интегринам и флуоресцентной метки показано, что продвижение Т-лимфоцитов в участки, где изменяется структура ЭЦМ, нарушено. Повреждения структуры ЭЦМ прежде всего связаны с отложением кол-

лагена и фибронектина, а также других компонентов ЭЦМ [105]. Снижение поступления Т-лимфоцитов к определенному участку опухоли обусловлено не только образованием барьера, но и недостатком хемокинов, ответственных за их миграцию. Весьма интересно, что многие белки ЭЦМ содержат домены, которые по структуре схожи с хемокинами и цитокинами и способны выполнять роль хемоаттрактантов [107].

Изменения ЭЦМ вследствие опухолевого процесса влияют не только на миграцию Е-лимфоцитов, но и на другие процессы и приобретенный иммунитет. Например, изменение ЭЦМ влияет на презентацию антигена; жесткость ЭЦМ ослабляет активность молекул CD3 и CD28, что связывают со снижением пролиферации и дифференцировки соответствующих Т-лимфоцитов [110–112].

Миграция Т-лимфоцитов является необходимым этапом их взаимодействия с ОК. Представляют интерес данные о том, что одной из причин нарушения миграции может быть высокий уровень ТС, что показано при исследовании глиобластом. Поэтому воздействие на экспрессию ТС авторы рассматривают как один из возможных подходов к влиянию на иммуносупрессию [107]. В обеспечении активности Т-лимфоцитов играет роль и гепараназа, которая продуцируется CD4 Т-лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами, В-лимфоцитами. С помощью генно-инженерной модификации показано, что дефицит гепараназы ограничивает противоопухолевую активность Т-лимфоцитов; в указанных опытах использован химерный рецептор Т-лимфоцитов, который обеспечивает передвижение и накопление этих клеток в участке опухоли [108].

Как указывалось выше, плотность волокон ЭЦМ, в частности фибронектина и коллагена, контролирует миграцию Т-лимфоцитов и их взаимодействие с ОК. В этом плане представляют интерес данные, из которых следует, что обработка коллагеназой усиливает контакт Т-лимфоцитов с опухолью [109].

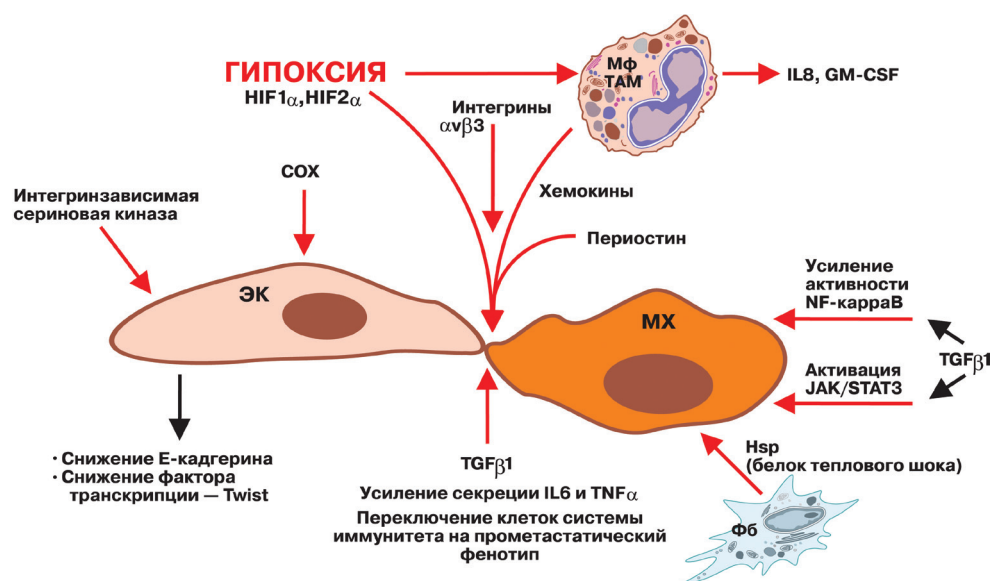


Рис. 4. Пути индукции ЭМП. МХ — ОК, мезенхимальный фенотип; ЭК — ОК, эпителиальный фенотип

Нельзя не остановиться на роли версикана — протеогликана, который продуцируется клетками стромы и лейкоцитами. Интерес к версикану объясняется тем, что он участвует, во-первых, в регуляции фенотипа Т-лимфоцитов, а во-вторых — в контроле за синтезом цитокинов, необходимых для иммунологического ответа. Указанные свойства версикана сочетаются и с его способностью стимулировать выделение провоспалительных цитокинов (доказательство его участия в воспалении). Комплекс биологических свойств версикана способствует также его участию в пролиферации ОК и их миграции [113, 114].

Таким образом, при нарушении структуры и функций ЭЦМ создаются все условия для ускользания опухоли из-под иммунологического контроля [23, 115]. В частности, отложение коллагена отражается на многих функциях Т-лимфоцитов; большинство из них экспрессирует рецепторы для коллагенов типов I и IV — VIA1 и VIA2, первый из которых взаимодействует с обоими типами коллагена, а второй — только с типом I. К этому следует добавить, что в нормальных условиях белки ЭЦМ оказывают стимулирующее действие на Т-лимфоциты, в то время как при развитии опухолевого процесса активность Т-лимфоцитов ослабевает, и может развиваться резистентность за счет сигналов, обусловленных коллагенами типов I и IV на фоне снижения адгезивных свойств Т-лимфоцитов и многих рецепторов поверхности клетки [116, 117]. Как отмечалось, патогенетическое значение для роста опухоли имеет и влияние компонентов ЭЦМ на функции супрессорных клеток. В частности, получены доказательства влияния ЭЦМ на функции миелоидзависимых супрессорных клеток (MDSC), инфильтрирующих опухоль. Такое влияние проявляется активацией роста опухоли, что выражается в усилении инвазии и метастатического потенциала ОК [118]. К сожалению, механизмы этого влияния во многом остаются неясными. Рис. 5 отражает влияние ЭЦМ на функции цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и супрессорных клеток (MDSC).

Изменения, происходящие в ЭЦМ, способствуют инфильтрации опухоли макрофагами, большинство из которых находятся в активированном состоянии и секретируют большие количества TGFβ1, проявляя таким образом иммуносупрессорную активность. Такие макрофаги выявляют преимущественно при инвазивной форме, уровень инфильтрации ими коррелирует с жесткостью ЭЦМ [119, 120].

Можно констатировать, что сведения о влиянии ЭЦМ на функции различных клеток системы иммунитета ограничены, что диктует необходимость дальнейшего изучения вопроса. Так, нет достаточной информации о влиянии ЭЦМ на функции иммунорегуляторных клеток с супрессорной активностью, а информация о роли MDSC не является исчерпывающей. Предстоит расширить знания о влиянии компонентов ЭЦМ на другие (кроме цитотоксических Т-лимфоцитов) популяции клеток с цитотоксической активностью; отсутствует информация о влиянии ЭЦМ на лимфоциты врожденного иммунитета. Неизвестно, каким образом и воздействует ли вообще ЭЦМ на функции антигенпрезентирующих клеток. Принципиальное значение имеет вопрос об особенностях взаимодействия компонентов ЭЦМ с рецепторами различных клеток системы иммунитета. Изучение этих и других вопросов позволит не только создать необходимое представление о влиянии ЭЦМ на систему иммунитета, но и существенно расширит спектр мишеней для терапевтического воздействия.

УЧАСТИЕ ЭЦМ В АНГИОГЕНЕЗЕ

В 1971 г. J. Folkman сформулировал гипотезу, согласно которой рост опухоли зависит от ангиогенеза, а в условиях роста опухоли эндотелиальные клетки переходят из покоящегося состояния в фазу активного роста [цит. по: 121]. В последующие десятилетия появилось много данных, из которых следует, что патогенетическую значимость ангиогенеза в развитии опухоли переоценить невозможно. Выявлен ряд фак-

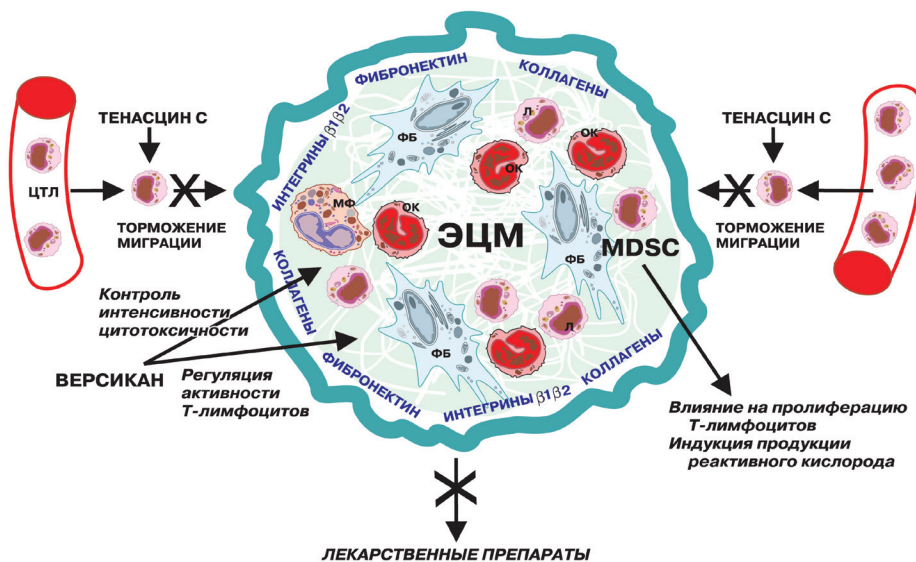


Рис. 5. Особенности влияния некоторых компонентов ЭЦМ на функции ЦТЛ и супрессорных клеток (MDSC)

торов ангиогенеза: VEGF, FGF2, IL-8, плацентарный фактор роста (placental growth factor — PLGF), TGF β , тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor — PDGF); а также антиангиогенных факторов: эндостатин, ангиостатин, тромбостатин. Нарушение баланса между антиангиогенными и проангиогенными факторами в сторону снижения продукции первых — одна из основных причин нарушения ангиогенеза при опухолевом росте [121]. Гипоксия является в высшей степени благоприятным фоном для ангиогенеза и приводит к генетической нестабильности генов, контролирующих его [122]. Гипоксия также индуцирует прикрепление ОК к эндотелию и стимулирует их трансмембранную миграцию (интравасацию), которая связана с HIF1; в указанном процессе участвует также фактор эндотелиоцитов SDF-1 и рецептор хемокина CXCR4 [123, 124].

Среди ангиогенных факторов одну из центральных ролей играет VEGF, отдельные представители семейства которого могут входить в число причин внутриопухолевой гетерогенности, так как семейство VEGF имеет субтипы, контролирующие кровеносные (VEGF-1, -2) и лимфатические сосуды (VEGF-C, -D) [125].

Биохимические и биофизические свойства многих компонентов ЭЦМ обеспечивают его активное участие и в ангиогенезе. В частности, обязательный этап ангиогенеза — пролиферация и миграция эндотелиальных клеток через ЭЦМ, обогащенный коллагеном, — интегринзависимая миграция [126].

Как для понимания патогенеза, так и обоснования ангиогенной терапии следует иметь в виду, что структура и функции сосудов в перитуморальной строме и их размер существенно отличаются, во-первых, в различных опухолях, а во-вторых, в опухолях с М в лимфатических узлах или без таковых. Поэтому степень и характер васкуляризации могут быть положены в основу выделения сосудистых биомаркеров. Поиск таких биомаркеров обосновывается тем, что ангиогенные факторы, в частности VEGF-A, индуцируют различные типы кровеносных сосудов, которые отличаются от нормальных структурой и функциями. Именно изучение свойств этих новых сосудов важно и с научной, и с практической точки зрения [127, 128].

Интенсификация ангиогенеза сочетается с повышением проницаемости сосудов при участии ММП-3, -10 и ангиопоэтина-2 [129]. Интересны данные о роли ММП-9, которая экспрессируется стромальными клетками. Дефицит ММП-9 в этих клетках (но не в ОК) ингибирует неопластический ангиогенез [40], что свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к оценке роли ММП-9 в строме и ОК, так как экспрессия последними стимулирует рост.

Информация о роли ЭЦМ в ангиогенезе достаточно широко освещена в литературе, однако новые данные расширяют представления по этому вопросу. Наряду с известными факторами ангиогенеза большое внимание привлекает протеогликан люмикан (SLRP), который одновременно с активным влиянием на ангиогенез принимает участие в регуляции апоптоза и им-

мунологического ответа [130]. Включение люмикана в ангиогенез осуществляется благодаря его способности индуцировать внутренние и внешние сигналы, что показано при многих опухолях, в частности раке прямой кишки, предстательной, поджелудочной железы, легкого и др. [131]. В последние годы появилось большое количество данных, из которых следует, что одним из важных регуляторов ангиогенеза является и периостин, который наряду с выраженной способностью усиливать ангиогенез оказывает влияние и на лимфогенез; уровень периостина повышается во многих опухолях [132, 133].

ВЫВОДЫ

Обобщая изложенные данные, которые далеко не в полной мере отражают роль ЭЦМ при метастазировании, следует отметить несколько положений, которые не вызывают сомнений. Первое — компоненты ЭЦМ осуществляют контроль за инвазией и метастазированием, и поэтому дерегуляцию ЭЦМ можно рассматривать как важный этап метастатического процесса. Второе — комбинации различных компонентов ЭЦМ в значительной степени ответственны за внутриопухолевую гетерогенность [134]. Третье — отдельные опухоли различаются по композиционному составу ЭЦМ и количественному содержанию компонентов, определяющих его структуру. Четвертое — активное влияние различных компонентов ЭЦМ на рост опухоли с учетом ее биологических особенностей обосновывает перспективы использования целенаправленной терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the «seed and soil» hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 453–8.
2. Malik R, Lelkes PI, Cukierman E. Biomechanical and biochemical remodeling of stromal extracellular matrix in cancer. *Trends Biotechnol* 2015; 33: 230–6.
3. Cox TR, Rumney RM, Schoof EM, *et al.* The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature* 2015; 522: 106–10.
4. Venning FA, Wullkopf L, Ertler JT. Targeting ECM disrupts cancer progression. *Front Oncol* 2015; 5: 224.
5. Fidler IJ. The biology of brain metastasis: challenges for therapy. *Cancer J* 2015; 21: 284–93.
6. Fidler IJ. Commentary on «Tumor Heterogeneity and the Biology of Cancer Invasion and Metastasis». *Cancer Res* 2016; 76: 3441–2.
7. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8 (2): 98–101.
8. Fidler IJ. The role of the organ microenvironment in brain metastasis. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 107–12.
9. Langley RR, Fidler IJ. The biology of brain metastasis. *Clin Chem* 2013; 59: 180–9.
10. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited—the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* 2011; 128: 2527–35.
11. Özdemir B, Hensel J, Secondini C, *et al.* The molecular signature of the stroma response in prostate cancer-induced osteoblastic bone metastasis highlights expansion of hematopoietic and prostate epithelial stem cell niches. *PLoS One* 2014; 9: e114530.
12. Malik R, Lelkes PI, Cukierman E. Biomechanical and biochemical remodeling of stromal extracellular matrix in cancer. *Trends Biotechnol* 2015; 33: 230–6.

13. Kovács KA, Hegedus B, Kenessey I, *et al.* Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the «seed and soil» hypothesis. *Cancer Metastasis Rev* 2013; **32**: 493–9.
14. López-Ceballos P, Herrera-Reyes AD, Coombs D, *et al.* *In vivo* regulation of integrin turnover by outside-in activation. *J Cell Sci* 2016; **129**: 2912–24.
15. Xiong J, Balcioglu HE, Danen EH. Integrin signaling in control of tumor growth and progression. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; **45**: 1012–5.
16. Goel HL, Pursell B, Standley C, *et al.* Neuropilin-2 regulates $\alpha 6 \beta 1$ integrin in the formation of focal adhesions and signaling. *J Cell Sci* 2012; **125**: 497–506.
17. Fujimaki T, Price JE, Fan D, *et al.* Selective growth of human melanoma cells in the brain parenchyma of nude mice. *Melanoma Res* 1996; **6**: 363–71.
18. Fidler IJ, Schackert G, Zhang RD, *et al.* The biology of melanoma brain metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1999; **18**: 387–400.
19. Cox TR, Ertler JT. Molecular pathways: connecting fibrosis and solid tumor metastasis. *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 3637–43.
20. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; **15**: 786–801.
21. Hynes RO, Naba A. Overview of the matrisome — an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; **4**: a004903.
22. Nikitovic D, Corsini E, Kouretas D, *et al.* ROS-major mediators of extracellular matrix remodeling during tumor progression. *Food Chem Toxicol* 2013; **61**: 178–86.
23. Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol* 2012; **196**: 395–406.
24. Miles FL, Sikes RA. Insidious changes in stromal matrix fuel cancer progression. *Mol Cancer Res* 2014; **12**: 297–312.
25. Levental KR, Yu H, Kass L, Lakins JN, *et al.* Matrix cross-linking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; **139**: 891–906.
26. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, *et al.* Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; **97**: 4–27.
27. Bai C, Yang M, Fan Z, *et al.* Associations of chemo- and radio-resistant phenotypes with the gap junction, adhesion and extracellular matrix in a three-dimensional culture model of soft sarcoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; **34**: 58.
28. Mulhaupt HA, Leitinger B, Gullberg D, *et al.* Extracellular matrix component signaling in cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; **97**: 28–40.
29. Seguin L, Desgrosellier JS, Weis SM, *et al.* Chresh Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. *Trends Cell Biol* 2015; **25**: 234–40.
30. Rodriguez A, Karen J, Gardner H, *et al.* Integrin $\alpha 1 \beta 1$ is involved in the differentiation into myofibroblasts in adult reactive tissues *in vivo*. *J Cell Mol Med* 2009; **13**: 3449–62.
31. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010; **141**: 52–67.
32. Kim GE, Lee JS, Choi YD, *et al.* Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in different immunohistochemical-based molecular subtypes of breast cancer. *BMC Cancer* 2014; **14**: 959.
33. Bodnar M, Szyllberg L, Kazmierczak W, *et al.* Differentiated expression of membrane type metalloproteinases (MMP-14, MMP-15) and pro-MMP2 in laryngeal squamous cell carcinoma. A novel mechanism. *J Oral Pathol Med* 2013; **42**: 267–74.
34. Vosseler S, Lederle W, Airola K, *et al.* Distinct progression-associated expression of tumor and stromal MMPs in HaCaT skin SCCs correlates with onset of invasion. *Int J Cancer* 2009; **125**: 2296–306.
35. Huang Y, Yu H, Lei H, *et al.* Matrix metalloproteinase 7 is a useful marker for 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in stage II and stage III colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2014; **31**: 824.
36. Wang WS, Chen PM, Wang HS, *et al.* Matrix metalloproteinase-7 increases resistance to Fas-mediated apoptosis and is a poor prognostic factor of patients with colorectal carcinoma. *Carcinogenesis* 2006; **27**: 1113–20.
37. Бережная НМ. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез. Киев: Наукова думка, 2013. 575 с.
38. Ogden SR, Noto JM, Allen SS, *et al.* Matrix metalloproteinase-7 and premalignant host responses in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Cancer Res* 2010; **70**: 30–5.
39. 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- β (TGF- β) activation and fibroblast differentiation. *J Biol Chem* 2015; **290**: 13763–78.
40. Nakamura T, Kuwai T, Kim JS, *et al.* Stromal metalloproteinase-9 is essential to angiogenesis and progressive growth of orthotopic human pancreatic cancer in parabiont nude mice. *Neoplasia* 2007; **9**: 979–86.
41. Xue Z, Wu X, Chen X, *et al.* MT3-MMP down-regulation promotes tumorigenesis and correlates to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2016. doi: 10.1002/cam4.790. [Epub ahead of print].
42. Morell-Quadreny L, Rubio J, Lopez-Guerrero JA, *et al.* Disruption of basement membrane, extracellular matrix metalloproteinases and E-cadherin in renal-cell carcinoma. *Anticancer Res* 2003; **23**: 5005–10.
43. Musumeci G, Magro G, Cardile V, *et al.* Characterization of matrix metalloproteinase-2 and -9, ADAM-10 and N-cadherin expression in human glioblastoma multiforme. *Cell Tissue Res* 2015; **362**: 45–60.
44. Foda AA, El-Hawary AK, Aziz AA. Colorectal adenocarcinoma with mucinous component: relation of MMP-13, EGFR, and E-cadherin expressions to clinicopathological features and prognosis. *APMIS* 2015; **123**: 502–8.
45. Bourguignon LY, Wong G, Earle CA, *et al.* Interaction of low molecular weight hyaluronan with CD44 and toll-like receptors promotes the actin filament-associated protein I10-actin binding and MyD88-NF κ B signaling leading to proinflammatory cytokine/chemokine production and breast tumor invasion. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2011; **68** (12): 671–93.
46. Heo JH, Song JY, Jeong JY, *et al.* Fibulin-5 is a tumour suppressor inhibiting cell migration and invasion in ovarian cancer. *J Clin Pathol* 2016; **69** (2): 109–16.
47. Lowy CM, Oskarsson T. Tenascin C in metastasis: a view from the invasive front. *Cell Adh Migr* 2015; **9**: 112–24.
48. Bedore J, Leask A, Séguin CA. Targeting the extracellular matrix: matricellular proteins regulate cell-extracellular matrix communication within distinct niches of the intervertebral disc. *Matrix Biol* 2014; **37**: 124–30.
49. Barney LE, Dandley EC, Jansen LE, *et al.* A cell-ECM screening method to predict breast cancer metastasis. *Integr Biol (Camb)* 2015; **7**: 198–212.
50. Tung JC, Barnes JM, Desai SR, *et al.* Tumor mechanics and metabolic dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2015; **79**: 269–80.
51. Naba A, Clauser KR, Lamar JM, *et al.* Extracellular matrix signatures of human mammary carcinoma identify novel metastasis promoters. *Elife* 2014; **3**: e01308.
52. Naba A, Clauser KR, Whittaker CA, *et al.* Extracellular matrix signatures of human primary metastatic colon cancers and their metastases to liver. *BMC Cancer* 2014; **14**: 518.
53. Zhu J, Liang L, Jiao Y, *et al.* Enhanced invasion of metastatic cancer cells via extracellular matrix interface. *China Physical Sciences-Oncology Alliance. PLoS One* 2015; **10**: e0118058.
54. Wirtz D, Konstantopoulos K, Searson PC. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; **11**: 512–22.
55. van Kempen LC, Rhee JS, Dehne K, *et al.* Epithelial carcinogenesis: dynamic interplay between neoplastic cells and their microenvironment. *Differentiation* 2002; **70**: 610–23.
56. Faurobert E, Bouin AP, Albiges-Rizo C. Microenvironment, tumor cell plasticity, and cancer. *Curr Opin Oncol* 2015; **27**: 64–70.
57. Oskarsson T. Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis. *Breast* 2013; **22**: S66–72.

58. **Insua-Rodríguez J, Oskarsson T.** The extracellular matrix in breast cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; **97**: 41–55.
59. **Rey S, Semenza GL.** Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Cardiovasc Res* 2010; **86**: 236–42.
60. **Semenza GL.** HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest* 2013; **123**: 3664–71.
61. **Hanna SC, Krishnan B, Bailey ST, et al.** HIF1 α and HIF2 α independently activate SRC to promote melanoma metastases. *J Clin Invest* 2013; **123**: 2078–93.
62. **Gilkes DM, Bajpai S, Chaturvedi P, et al.** Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J Biol Chem* 2013; **288**: 10819–29.
63. **Catalano V, Turdo A, Di Franco S, et al.** Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay. *Semin Cancer Biol* 2013; **23**: 522–32.
64. **Gilkes DM, Semenza GL, Wirtz D.** Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2014; **14**: 430–9.
65. **Lopez JI, Kang I, You WK, et al.** *In situ* force mapping of mammary gland transformation. *Integr Biol* 2011; **3** (9): 910–21.
66. **Chang YN, Zhang K, Hu ZM, et al.** Hypoxia-regulated lncRNAs in cancer. *Gene* 2016; **575**: 1–8.
67. **Semenza GL.** The hypoxic tumor microenvironment: A driving force for breast cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2016; **1863**: 382–91.
68. **Semenza GL, Ruvolo PP.** Introduction to tumor microenvironment regulation of cancer cell survival, metastasis, inflammation, and immune surveillance. *Biochim Biophys Acta* 2016; **1863**: 379–81.
69. **Mao Y, Keller ET, Garfield DH, et al.** Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2013; **32**: 303–15.
70. **Rong L, Li R, Li S, et al.** Immunosuppression of breast cancer cells mediated by transforming growth factor- β in exosomes from cancer cells. *Oncol Lett* 2016; **11**: 500–4.
71. **Cui W, Zhou J, Dehne N, et al.** Hypoxia induces calpain activity and degrades SMAD2 to attenuate TGF β signaling in macrophages. *Cell Biosci* 2015; **5**: 36.
72. **Lee SL, Ryu H, Son AR, et al.** TGF- β and hypoxia/reoxygenation promote radioresistance of A549 lung cancer cells through activation of Nrf2 and EGFR. *Oxid Med Cell Longev* 2016; **2016**: 6823471.
73. **Iwadata Y, Matsutani T, Hirono S, et al.** Transforming growth factor- β and stem cell markers are highly expressed around necrotic areas in glioblastoma. *J Neurooncol* 2016; **18** [Epub ahead of print].
74. **Wynn TA, Barron L.** Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* 2010; **30**: 245–57.
75. **Erler JT, Weaver VM.** Three-dimensional context regulation of metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2009; **26**: 35–49.
76. **Descot A, Oskarsson T.** The molecular composition of the metastatic niche. *Exp Cell Res* 2013; **319**: 1679–86.
77. **Santamaria-Martínez A, Huelsken J.** The niche under siege: novel targets for metastasis therapy. *J Intern Med* 2013; **274**: 127–36.
78. **Sleeman JP.** The metastatic niche and stromal progression. *Cancer Metastasis Rev* 2012; **31**: 429–40.
79. **Lowy CM, Oskarsson T.** Tenascin C in metastasis: A view from the invasive front. *Cell Adh Migr* 2015; **9**: 112–24.
80. **Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH, et al.** Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nat Med* 2011; **17**: 867–74.
81. **Huang CP, Lu J, Seon H, et al.** Engineering microscale cellular niches for three-dimensional multicellular co-cultures. *Lab Chip* 2009; **9**: 1740–8.
82. **Chiovaro F, Martina E, Bottos A, et al.** Transcriptional regulation of tenascin-W by TGF- β signaling in the bone metastatic niche of breast cancer cells. *Int J Cancer* 2015; **137**: 1842–54.
83. **Wang Z, Xiong S, Mao Y, et al.** Periostin promotes immunosuppressive premetastatic niche formation to facilitate breast tumour metastasis. *J Pathol* 2016 [Epub ahead of print].
84. **Ratajczak-Wielgomas K, Dziegiel P.** The role of periostin in neoplastic processes. *Folia Histochem Cytobiol* 2015; **53**: 120–32.
85. **Kii I, Nishiyama T, Li M, et al.** Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. *J Biol Chem* 2010; **285**: 2028–39.
86. **Oskarsson T, Massagué J.** Extracellular matrix players in metastatic niches. *EMBO J* 2012; **31**: 254–6.
87. **Eyles J, Puaux AL, Wang X, et al.** Tumor cells disseminate early, but immunosurveillance limits metastatic outgrowth, in a mouse model of melanoma. *J Clin Invest* 2010; **120**: 2030–9.
88. **Wong CC, Gilkes DM, Zhang H, et al.** Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108**: 16369–74.
89. **Pietilä M, Ivaska J, Mani SA.** Whom to blame for metastasis, the epithelial-mesenchymal transition or the tumor microenvironment? *Cancer Lett* 2016; **380**: 359–68.
90. **Kalluri R, Neilson EG.** Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; **112**: 1776–84.
91. **Kalluri R, Weinberg RA.** The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; **119**: 1420–8.
92. **Yang J, Zhang X, Zhang Y, et al.** HIF-2 α promotes epithelial-mesenchymal transition through regulating Twist2 binding to the promoter of E-cadherin in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; **35**: 26.
93. **Ungewiss C, Rizvi ZH, Roybal JD, et al.** The microRNA-200/Zeb1 axis regulates ECM-dependent β 1-integrin/FAK signaling, cancer cell invasion and metastasis through CRKL. *Sci Rep* 2016; **6**: 18652.
94. **Zong W, Yu C, Wang P, et al.** Overexpression of SASH1 inhibits TGF- β 1-Induced EMT in gastric cancer cells. *Oncol Res* 2016; **24**: 17–23.
95. **Abulaiti A, Shintani Y, Funaki S, et al.** Interaction between non-small-cell lung cancer cells and fibroblasts via enhancement of TGF- β signaling by IL-6. *Lung Cancer* 2013; **82**: 204–13.
96. **Fuxe J, Karlsson MC.** TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition: a link between cancer and inflammation. *Semin Cancer Biol* 2012; **22**: 455–61.
97. **Su S, Liu Q, Chen J, et al.** A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis. *Cancer Cell* 2014; **25**: 605–20.
98. **Bonde AK, Tischler V, Kumar S, et al.** Intratumoral macrophages contribute to epithelial-mesenchymal transition in solid tumors. *BMC Cancer* 2012; **12**: 35.
99. **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**: e0120724.
100. **Knowles LM, Gurski LA, Engel C, et al.** Integrin α v β 3 and fibronectin upregulate Slug in cancer cells to promote clot invasion and metastasis. *Cancer Res* 2013; **73**: 6175–84.
101. **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**: 2962–74.
102. **Zhu J, Pan X, Zhang Z, et al.** Downregulation of integrin-linked kinase inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis in bladder cancer cells. *Cell Signal* 2012; **24**: 1323–32.
103. **Yang J, Zhang X, Zhang Y, et al.** HIF-2 α promotes epithelial-mesenchymal transition through regulating Twist2 binding to the promoter of E-cadherin in pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; **35**: 26.
104. **Huang M, Wang L, Chen J, et al.** Regulation of COX-2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor-1 α is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery. *Int J Oncol* 2016; **48**: 2144–54.
105. **Peranzoni E, Rivas-Caicedo A, Bougherara H, et al.** Positive and negative influence of the matrix architecture on antitumor immune surveillance. *Cell Mol Life Sci* 2013; **70**: 4431–48.

106. **Monboisse JC, Oudart JB, Ramont L, et al.** Matrikines from basement membrane collagens: a new anti-cancer strategy. *Biochim Biophys Acta* 2014; **1840**: 2589–98.
107. **Huang JY, Cheng YJ, Lin YP, et al.** Extracellular matrix of glioblastoma inhibits polarization and transmigration of T cells: the role of tenascin-C in immune suppression. *J Immunol* 2010; **185**: 1450–9.
108. **Caruana I, Savoldo B, Hoyos V, et al.** Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirected T lymphocytes. *Nat Med* 2015; **21**: 524–9.
109. **Wolf K, Müller R, Borgmann S, et al.** Amoeboid shape change and contact guidance: T-lymphocyte crawling through fibrillar collagen is independent of matrix remodeling by MMPs and other proteases. *Blood* 2003; **102**: 3262–9.
110. **Pickup M, Novitskiy S, Moses HL.** The roles of TGF β in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer* 2013; **13**: 788–99.
111. **Ciechomska M, Wilson CL, Floudas A, et al.** Antigen-specific B lymphocytes acquire proteoglycan aggrecan from cartilage extracellular matrix resulting in antigen presentation and CD4+ T-cell activation. *Immunology* 2014; **141**: 70–8.
112. **Fricke I, Gabrilovich DI.** Dendritic cells and tumor microenvironment: a dangerous liaison. *Immunol Invest* 2006; **35**: 459–83.
113. **Wight TN, Kang I, Merrilees MJ.** Versican and the control of inflammation. *Matrix Biol* 2014; **35**: 152–61.
114. **Onken J, Moeckel S, Leukel P, et al.** Versican isoform V1 regulates proliferation and migration in high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2014; **120**: 73–83.
115. **Faurobert E, Bouin AP, Albiges-Rizo C.** Microenvironment, tumor cell plasticity, and cancer. *Curr Opin Oncol* 2015; **27**: 64–70.
116. **Hartmann N, Giese NA, Giese T, et al.** Prevailing role of contact guidance in intrastromal T-cell trapping in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 3422–33.
117. **Górski A, Castronovo V, Stepiń-Sopniewska B, et al.** Depressed immune surveillance against cancer: role of deficient T cell: extracellular matrix interactions. *Cell Adhes Commun* 1994; **2**: 225–33.
118. **Jiang D, Lim SY.** Influence of immune myeloid cells on the extracellular matrix during cancer metastasis. *Cancer Microenviron* 2016; **9**: 45–61.
119. **Acerbi I, Cassereau L, Dean I, et al.** Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. *Integr Biol (Camb)* 2015; **7**: 1120–34.
120. **Narunsky L, Oren R, Bochner F, et al.** Imaging aspects of the tumor stroma with therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2014; **141**: 192–208.
121. **Wang Z, Li S, Li F, et al.** Identification and function analysis of a novel vascular endothelial growth factor, LvVEGF3, in the Pacific whiteleg shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Dev Comp Immunol* 2016; **63**: 111–20.
122. **Luoto KR, Kumareswaran R, Bristow RG.** Tumor hypoxia as a driving force in genetic instability. *Genome Integr* 2013; **4**: 5.
123. **Jin F, Brockmeier U, Otterbach F, et al.** New insight into the SDF-1/CXCR4 axis in a breast carcinoma model: hypoxia-induced endothelial SDF-1 and tumor cell CXCR4 are required for tumor cell intravasation. *Mol Cancer Res* 2012; **10**: 1021–31.
124. **Zhao BC, Wang ZJ, Mao WZ, et al.** CXCR4/SDF-1 axis is involved in lymph node metastasis of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 2389–96.
125. **Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF.** Vascular hyperpermeability, angiogenesis, and stroma generation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**: a006544.
126. **Balcioglu HE, van de Water B, Danen EH.** Tumor-induced remote ECM network orientation steers angiogenesis. *Sci Rep* 2016; **6**: 22580.
127. **Nagy JA, Shih SC, Wong WH, et al.** Chapter 3. The adenoviral vector angiogenesis/lymphangiogenesis assay. *Methods Enzymol* 2008; **444**: 43–64.
128. **Dvorak HF.** Tumor stroma, tumor blood vessels, and antiangiogenesis therapy. *Cancer J* 2015; **21**: 237–43.
129. **Huang Y, Song N, Ding Y, et al.** Pulmonary vascular destabilization in the premetastatic phase facilitates lung metastasis. *Cancer Res* 2009; **69**: 7529–37.
130. **Hayashi Y, Call MK, Chikama T, et al.** Lumican is required for neutrophil extravasation following corneal injury and wound healing. *J Cell Sci* 2010; **123**: 2987–95.
131. **Nikitovic D, Papoutsidakis A, Karamanos NK, et al.** Lumican affects tumor cell functions, tumor-ECM interactions, angiogenesis and inflammatory response. *Matrix Biol* 2014; **35**: 206–14.
132. **Liu Y, Li F, Gao F, et al.** Periostin promotes tumor angiogenesis in pancreatic cancer via Erk/VEGF signaling. *Oncotarget* 2016 [Epub ahead of print].
133. **Wang Z, Xiong S, Mao Y, et al.** Periostin promotes immunosuppressive premetastatic niche formation to facilitate breast tumour metastasis. *J Pathol* 2016 [Epub ahead of print].
134. **Shin Y, Han S, Chung E, et al.** Intratumoral phenotypic heterogeneity as an encourager of cancer invasion. *Integr Biol (Camb)* 2014; **6**: 654–61.

PHYSIOLOGICAL SYSTEM OF CONJUNCTIVE TISSUE AND ONCOGENESIS.

II. EXTRACELLULAR MATRIX AND METASTASIS

N.M. Berezhnaya, V.F. Chekhun

Summary. *The review presents contemporary information on the role of the extracellular component of the extracellular matrix (ECM) of the connective tissue system in the pathogenesis of metastasis. After a brief presentation of the general ideas about the ECM, focusing mainly on the work of the last decade, the following topics are discussed: the state of ECM in hypoxic conditions; the involvement of ECM components in the formation of metastatic niches; possible ways of influence of ECM on epithelial-mesenchymal transition; the nature of the interaction of ECM components with cells of the immune system; the role of the ECM in angiogenesis. The presented information lead to the conclusion that the ECM carries out control of invasion and metastasis of tumor cells; its dysregulation is a key step in the metastatic process. Current knowledge allows us to consider changes of ECM, an essential step in the pathogenesis of the neoplastic process and its components as a target for possible therapeutic effect, taking into account their role in the development of various tumors.*

Key Words: malignant tumors, metastasis, extracellular matrix, epithelial-mesenchymal transition, metastatic niche, hypoxia, the cells of the immune system, angiogenesis.

Адрес для переписки:

Бережная Н.М.
03002, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: berezh@onconet.kiev.ua

Получено: 30.08.2016