



Развитие метастазов — это клинически важный последний шаг прогрессии опухоли. Метастаз — конечный продукт процесса, при котором генетическая нестабильность опухолевых клеток, гетерогенность их популяции, разнообразные взаимодействия между опухолевыми клетками и их микроокружением при-

водят к изменениям, позволяющим злокачественной опухоли преодолевать физические границы первичнопораженного органа или ткани, диссеминировать и колонизировать отдаленные органы. Метастазирование — чрезвычайно сложный ряд молекулярно-клеточных и биохимических процессов на генетическом и эпигенетическом уровне, которые обеспечиваются дисрегуляцией генов, изменением экспрессии и взаимодействия белков и других макромолекул, контролирующих инвазию, неоангиогенез в опухоли, циркуляцию опухолевых клеток в кровеносных и лимфатических сосудах, экстравазацию, «колонизацию новых территорий» с преодолением их местного иммунитета и, наконец, формирование вторичного очага опухолевого роста. Приобретение метастатических свойств начинается еще до того, как клетки мигрируют из первичной массы опухоли.

Не все опухоли являются метастазирующими, а в пределах метастазирующей опухоли не все клетки способны к метастазированию. Опухоли сопоставимого гистологического типа и размера могут иметь очень различный метастатический потенциал в зависимости от их генотипа и влияния факторов микроокружения — его клеточных элементов, экстрацеллюлярного матрикса, биологически активных растворимых веществ (факторов, регулирующих межклеточную адгезию и подвижность опухолевых клеток; протеолитических ферментов, их активаторов и ингибиторов; факторов, регулирующих ангиогенез; цитокинов и других макромолекул, влияющих на реакции неспецифического и специфического противоопухолевого иммунитета и развитие местной толерантности и иммуносупрессии). Метастатическое распространение опухолевых клеток — очень неэффективный процесс (< 0,05% циркулирующих в крови или лимфе опухолевых клеток развиваются в метастатические колонии), тем не менее, именно успешное предотвращение развития метастазов является залогом излечения онкологических больных.

Несмотря на всестороннее изучение опухолевых клеток, причины метастазирования остаются

не до конца ясными. В значительной степени это обусловлено недостаточной изученностью роли «второго участника процесса» — микроокружения первичной опухоли и/или ткани-мишени метастазирования. Иными словами, для решения проблемы метастазирования злокачественных опухолей необходимо проведение на современном (молекулярно-клеточном) методическом уровне фундаментальных исследований в рамках проблемы «опухоль — организм», сформулированной в XX ст. академиком Р.Е. Кавецким и его школой.

Важным этапом метастазирования является стимуляция ангио- и лимфангиогенеза. Около 80% солидных опухолей формируют метастазы преимущественно путем проникновения опухолевых клеток в лимфатическую систему, 20% — через кровеносную систему. Эпителиальные злокачественные опухоли чаще метастазируют лимфогенным путем, саркомы — главным образом через кровеносные сосуды. Образование и рост кровеносных и лимфатических сосудов могут регулировать одни и те же молекулы, например, представители семейства VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) или семейства матриксных металлопротеиназ (в частности MMP-2), продуцируемые как опухолевыми клетками, так и клетками опухолевого микроокружения. В последнее время привлекает внимание исследователей семейство рецепторных тирозинкиназ EphA/EphB (описано 16 его членов) и их лиганды (эфрины — EFNA1-5, EFNB1-3). Eph-рецепторы впервые были выявлены в культуре клеток эритропоэтин-продуцирующей гепатоцеллюлярной карциномы (erythropoietin-producing hepatocellular carcinoma). Гиперэкспрессию этих рецепторов выявляют в агрессивных высокозлокачественных опухолях, при распространенных стадиях рака, а также в метастатических узлах. Полагают, что следствием повышенного уровня EphA/B и эфринов является ряд эффектов, способствующих метастазированию. Это, во-первых, стимуляция ангиогенеза, во-вторых, нарушение адгезивных взаимодействий клетка — клетка (с участием кадгерина), в-третьих, возможное нарушение взаимодействия опухолевых клеток с элементами внеклеточного матрикса (с вовлечением интегринов). В последние годы показано, что антигенные эпитопы EphA (EphA2) способны индуцировать антигенспецифический Т-клеточный иммунный ответ, что делает их перспективной мишенью при разработке методов иммунотерапии опухолей и их метастазов.

Сегодня уже получены данные о том, что злокачественные опухоли могут начать создание соответствующих условий для колонизации в отдаленных тканях, основывая так называемую преметастатическую нишу, которая представляет собой метабо-

лические изменения в микросреде, развивающиеся прежде, чем опухолевые клетки диссеминаруют. Например, опухолевые клетки могут пенетрировать барьерные ткани (в том числе сосудистую стенку) при помощи деградативных ферментов, вырабатываемых нормальными клетками организма, локально активированными опухолевыми клетками. Появление злокачественных клеток в ткани-мишени связано с локальной перестройкой стромы последней, кровеносных и лимфатических сосудов, местными изменениями сигналов роста, цитокиновой регуляции, реакций неспецифического и специфического иммунитета, метаболизма в целом.

Показано также, что предпочтение опухолевыми клетками тех или иных органов-мишеней может быть связано со специфическими особенностями последних. Циркулирующие опухолевые клетки могут реагировать (отвечать) на растворимые факторы, локально распространяющиеся из потенциальных тканей-мишеней. Например, высокие уровни инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в печени и легких способствуют метастазированию в эти органы клеток рака молочной железы. В 2001 г. была выдвинута гипотеза (Mueller et al.), согласно которой в изменении функциональных характеристик опухолевых клеток и их привлечении в тот или иной орган важна роль хемокинов тканей-мишеней. В частности, метастазирование клеток рака молочной железы в кости, легкие и печень может быть связано с системой «рецептор — лиганд» — CXCR-4 и CXCL-12. Опухолевые клетки экспрессируют рецептор CXCR-4, а клетки костного мозга, легкого и лимфатических узлов — лиганд CXCL-12. CXCL-12 продуцируют и фибробласты опухолевого микроокружения при взаимодействии с опухолевыми клетками и клетками системы иммунитета. В этой связи интересно отметить, что стимуляция *in vitro* лигандом CXCL-12 клеток рака молочной железы способствовала проявлению у них

свойств, необходимых для инвазии: появлению псевдоподий, повышению подвижности, способности к пенетрации экстрацеллюлярного матрикса. Метастатическую активность *in vivo* CXCL-12 обогащенных клеток удавалось блокировать обработкой CXCR-4 МкАТ. Недавно показано, что направленной миграции опухолевых клеток в лимфатические узлы способствуют повышенная экспрессия в последних хемокинов CCL-19 и CCL-21, а также их рецептора CCR-7 на опухолевых клетках (в частности, при раке толстой и прямой кишки).

Таким образом, молекулярная и биохимическая регуляция метастазирования уже не является в полной мере «черным ящиком». Однако остаются открытыми принципиально важные вопросы:

- почему раковые клетки в пределах первичной опухоли в разной степени приобретают способность к инвазии и метастазированию?
- что определяет колонизацию клетками разных опухолей того или иного конкретного органа-мишени?
- почему могут формироваться оккультные (латентные, дремлющие) метастазы, что определяет длительность периода их покоя и какие факторы обуславливают вторичный опухолевый рост?
- может ли дополнительно влиять на фармакокинетику противоопухолевых, антиангиогенных и биотерапевтических препаратов изменение опухолевыми клетками стромы органов-мишеней?

Наконец, необходимы идентификация «критических точек», которые отделяют ограниченную органом болезнь от метастатической и идентификация биомаркеров инвазии опухоли и агрессивности метастазов.

Получение ответов на перечисленные вопросы уточнит и расширит путь к эффективной целенаправленной профилактике и лечению пациентов с метастазами злокачественных опухолей.

*Главный редактор В. Чехун*