

УДК 616-006-033.2-092

ПОНЯТИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА, ЕГО РОЛЬ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

Кузнецова В.В., Игушева Н.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: valeriafo@mail.ru

Понимание молекулярных механизмов озлокачествления опухолей и их метастазирования – ключ к лечению этих гетерогенных и устойчивых новообразований. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) представляет собой клеточную программу, которая позволяет изменять форму клетки, ее адгезивные свойства и подвижность. Трансдифференцировка эпителиальных клеток в подвижные мезенхимальные клетки является неотъемлемой частью эмбриогенеза, созревания стволовых клеток и заживления ран, а также способствует патологическому развитию фиброза и опухолевой прогрессии. Переход на мезенхимально-подобный фенотип дает возможность опухолевым клеткам совершать интраваскцию в близлежащие кровеносные сосуды и переноситься с током крови в новый орган для последующей экстравазации и колонизации. В данной статье рассмотрены основные понятия ЭМП и роль данного процесса в метастазировании злокачественных новообразований.

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальный переход, ЭМП, гематогенные метастазы, лимфогенные метастазы.

EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION, ITS ROLE IN METASTASIS OF TUMORS

Kuznetsova V.V., Igusheva N.A.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: valeriafo@mail.ru

Understanding the molecular mechanisms of malignancy of tumors and their metastasis is the key to the treatment of these heterogeneous and resistant tumors. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a cellular program that allows you to change the shape of the cell, its adhesive properties and mobility. Transdifferentiation of epithelial cells into mobile mesenchymal cells is an integral part of embryogenesis, maturation of stem cells and wound healing, and also contributes to the pathological development of fibrosis and tumor progression. The transition to a mesenchymal-like phenotype allows tumor cells to be intravascularized into nearby blood vessels and transferred with blood flow to a new organ for subsequent extravasation and colonization. In this article, the main concepts of EMT and the role of this process in the metastasis of malignant neoplasms are considered.

Keywords: epithelial-mesenchymal transition, EMT, hematogenous metastasis; lymphogenous metastasis.

Понятие эпителиально-мезенхимального перехода

Во время эмбрионального развития эпителиальные клетки претерпевают значительные изменения в своих свойствах, например, – приобретают подвижность для последующей миграции. Данный процесс функциональных и фенотипических изменений клеточной полярности и дифференциального статуса именуется эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП).

В дополнение к эмбриональному развитию ЭМП – фундаментальная составляющая физиологических процессов созревания стволовых клеток и заживления ран [7].

Во время ЭМП базальные эпителиальные клетки теряют свой «эпителиальный фенотип» (исчезает апикально-базальная полярность). Экспрессия эпителиальных маркеров (Е-кадгерина) существенно падает, а мезенхимальных маркеров (виментина) повышается. Кроме того, клетки обретают

способность к миграции и инвазии, становятся резистентными к апоптозу, увеличивают секрецию деградационных ферментов, лизирующих окружающий внеклеточный матрикс. Эти характерные изменения во время эмбрионального развития были названы «ЭМП Тип 1», в ходе которого клеточный фенотип максимально приближен к мезенхимальному, однако данные изменения кратковременны: происходит реверсия фенотипа с формированием вторичного эпителия. «Тип 2 ЭМП» описывает изменения во время воспаления и фиброза, которые могут быть как частичными, так и полными; ЭМП в данном случае долговременен и зачастую приводит к патологическим последствиям [2].

ЭМП при онкогенезе

В отличие от тонких и хорошо контролируемых изменений, наблюдаемых при других типах ЭМП, ЭМП в контексте онкогенеза является агрессивным и не-

контролируемым явлением. Опухолевые клетки были охарактеризованы как подвергающиеся «типу III ЭМП» [8]. Некоторые отличия типа III обусловлены аномальной экспрессией онкогенов и отсутствием генов-супрессоров опухолей в качестве фона в неопластических клетках, что и вызывает последующую активацию программы эпителиально-мезенхимального перехода [2]. Учитывая гетерогенность и нестабильный генетический фон опухолевых клеток, неудивительно, что в типе III ЭМП клеточная пластичность часто сопровождается изменением когорты маркеров ЭМП, которые могут различаться среди типов опухолевых клеток и путей ЭМП.

В настоящее время процесс ЭМП включает взаимодействие между несколькими различными уровнями регуляции. Хотя многие структурные белки представляют собой характерный «маркерный профиль» ЭМП, экспрессия этих молекул также опосредуется факторами транскрипции и трансляции, альтернативного сплайсинга [2,4,7]. Ниже мы кратко рассмотрим некоторые из этих ключевых признаков ЭМП.

Маркеры ЭМП

Молекулярные факторы EMT можно разделить на 3 категории: индукторы, регуляторы и эффекторы. Индукторы являются факторами роста и рецепторами, которые первоначально сигнализируют о переходе; регуляторы представлены факторами транскрипции; и эффекторы – это белки, отвечающие за конечную форму клетки, ее способность к инвазии [8]. Молекулярная программа ЭМП является пластичной и может подвергнуться регрессу для возвращения к эпителиальному фенотипу – данный процесс именуется мезенхимально-эпителиальным переходом (МЭП).

Индукторы ЭМП

Трансформированные эпителиальные клетки (часто генетически мутированные) выделяют аутокринные факторы роста, такие как EGF, HGF, FGF и TGFβ, которые поддерживают их постоянную пролиферацию. Эти факторы роста связываются с соответствующими рецепторными тирозинкиназами, чтобы индуцировать ЭМП с последующими инвазией и миграцией. TGFβ является наиболее хорошо изученным и мощным индуктором ЭМП [6].

По мере роста опухоли ее центр становится гипоксичным, что стимулирует выброс ангиогенных медиаторов, включая

VEGF, IGF, TGFβ, HGF, FGF, которые индуцируют «опухолевый» ЭМП [5]. Эти мезенхимальные изменения в морфологии опухолей, по-видимому, являются адаптивной стратегией выхода из враждебной гипоксической среды опухоли. Тumor-индуцированное воспаление приводит к появлению иммунных клеток, которые выделяют цитокины, такие как TNFα, IFNγ, IL6 и IL1β.

Хронические воспалительные медиаторы повышают экспрессию транскрипционных факторов, таких как snail и ZEB-протеин (гомеобокс 1, связывающий E-бокс цинкового пальца), которые подавляют эпителиальный фенотип и способствуют развитию фиброза, «опухолевому» ЭМП и метастазированию [6].

Регуляторы ЭМП

Был описан ряд факторов транскрипции, которые приводят к переходу в мезенхимальное состояние, и многие из них действуют путем подавления эпителиальных генов. Snail (SNAI1), Slug (SNAI2), ZEB1 и ZEB2 связываются непосредственно с промотором E-кадгерина, чтобы подавить транскрипцию. Другие факторы транскрипции, такие как Twist, могут подавлять E-кадгерин косвенно. В TGFβ-управляемом ЭМП транскрипционные факторы, такие как SMAD и BMP, могут инициировать многие изменения, связанные с ЭМП. HIF1α является мощным двигателем ЭМП во время гипоксии. Помимо этих классических регуляторов ЭМП, имеются новые семейства факторов транскрипции, включая белки GATA, SOX и FOX, которые регулируют состояние клетки: ее дифференциацию, поляриность для дальнейшего эпителиально-мезенхимального перехода [10]. Наконец, микроРНК, хоть и не являются факторами транскрипции, могут снижать экспрессию генов и тем самым регулировать ЭМП [9].

Эффекторы ЭМП

ЭМП включает в себя изменения в уровнях и локализациях многих белковых компонентов в межклеточных соединениях (десмосомах, гемидесмосомах и т.д.).

Перестройка белков на поверхности клетки, а также промежуточных филаментов цитоскелета, таких как виментин и кератины, влияет на изменение общей формы и поведения клеток: переход из устойчивого конгломерата в отдельные, веретенообразные подвижные мезенхимальные клетки [3].

Помимо потери межклеточных контактов, мезенхимальная опухолевая клет-

ка также должна быть способна проникать через межклеточный матрикс и базальную мембрану в кровеносный капилляр, чтобы получить возможность метастазировать в другие органы и ткани. Таким образом, процесс ЭМП активирует многие ферменты, включая коллагеназы (MMP2, MMP9), что и способствует проникновению опухолевых клеток в кровеносное русло [6]. Как правило, когда эпителиальные клетки теряют связь с матрицей и выходят в кровоток, они становятся восприимчивыми к специфическому типу апоптоза – апоптозу. Мезенхимальноподобные клетки защищены от данной «клеточной смерти» посредством нескольких сигнальных механизмов, включая пути PI3K / AKT, NF-κB, Wnt / β-catenin и p53 / p63. Кроме того, ЭМП повышает резистентность к лекарственным средствам и блокирует иммунный контроль, что также способствует метастазированию [5].

Опухолевая миграция и метастазирование

Опухолевые клетки демонстрируют значительную пластичность и гетерогенность.

Эпителиально-мезенхимальный переход представляет собой один из подтипов инвазивного поведения клеток опухоли. Фридли и Вольф дополнительно классифицировали миграцию клеток на две категории: «движение отдельных клеток» и «движение группы клеток» [1]. Одиночное клеточное движение описывает, как мезенхимальноподобные опухолевые клетки движутся друг за дружкой, высвобождая протеолитические ферменты направленным образом и сокращаясь с помощью пучков актомиозина.

Однако другие одиночные опухолевые клетки демонстрируют менее мезенхимальный фенотип и маркерный профиль. Этот тип миграции называется «амебоидом» и может включать клетки, которые «более эпителиальные» по своим характеристикам или, по меньшей мере, осуществившие неполный ЭМП. На самом деле опухолевые клетки невероятно мобильны и могут быстро переходить между мезенхимальной и амебоидной миграцией.

Карциномы (особенно рак молочной и предстательной желез), как правило, метастазируют путем миграции группы клеток [1]. Эти опухолевые клетки теряют часть своих молекул адгезии, но сохраняют межклеточные соединения (такие как E-кадгерин); поэтому они более эпителиальны по внешнему виду и могут быть классифицированы как частично подверг-

шиеся ЭМП. Исследования с использованием клеток опухоли предстательной железы человека показали, что высокоинвазивная клеточная линия DU145-LN4 имеет эпителиальную морфологию и в форме кластера опухолевых клеток метастазирует в лимфатические сосуды [1].

Коллективная миграция опухолевых клеток может преобразовываться в движение отдельных мезенхимальных клеток через сигнализацию TGFβ. Кроме того, ингибирование передачи сигналов TGFβ может направлять клетки обратно к коллективному движению [8]. Важно отметить, что опухолевые клетки, ограниченные коллективной инвазией, способны к лимфатическому распространению, но не к метастазированию по крови [1]. Эти результаты показывают, что метастазирование лимфогенным путем не требует эпителиально-мезенхимального перехода.

Заключение

Метастазирование представляет собой сложный, ступенчатый процесс с многоуровневой системой регуляции. Огромную роль в этом играет эпителиально-мезенхимальный переход как индуктор опухолевой прогрессии, приводящий к появлению фенотипов клеток, способных к метастазированию. Более того, ЭМП позволяет клеткам опухоли переключаться между состоянием мезенхимальной единицы и состоянием более дифференцированной, способной к быстрой пролиферации эпителиальной клетки, тем самым, демонстрируя опухолевую неоднородность. Эпителиально-мезенхимальный переход позволяет клетке находиться в промежуточном мезенхимальном состоянии, проявляя различные вариации эпителиальных и мезенхимальных признаков. Кроме того, ЭМП посредством активации ряда сигнальных путей усиливает резистентность онкоклеток к лекарственным средствам и иммунным механизмам противоопухолевой системы организма. Перечисленные факты объясняют, почему программа эпителиально-мезенхимального перехода все чаще привлекает внимание тех, кто участвует в поиске новых диагностических и терапевтических окон в лечении эпителиальных опухолей.

Список литературы

1. Banyard J, Chung I, Migliozi M, Phan DT, Wilson AM, Zetter BR, et al. Identification of genes regulating migration and invasion using a new model of metastatic prostate cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14:387.

2. De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13(2):97–110
3. Greening DW, Gopal SK, Mathias RA, Liu L, Sheng J, Zhu HJ, et al. Emerging roles of exosomes during epithelial-mesenchymal transition and cancer progression. *Semin Cell Dev Biol*. 2015; 40:60–71
4. Jiang J, Tang YL, Liang XH. EMT: a new vision of hypoxia promoting cancer progression. *Cancer Biol Ther*. 2011; 11(8):714–23
5. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3):178–96
6. Papageorgis P. TGFbeta Signaling in Tumor Initiation, Epithelial-to-Mesenchymal Transition, and Metastasis. *J Oncol*. 2015; 2015:587193
7. Samatov TR, Tonevitsky AG, Schumacher U. Epithelial-mesenchymal transition: focus on metastatic cascade, alternative splicing, non-coding RNAs and modulating compounds. *Mol Cancer*. 2013; 12(1):107
8. Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes & Development*. 2013; 27(20):2192–206
9. Zeisberg M, Duffield JS. Resolved: EMT produces fibroblasts in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(8):1247–53
10. Zheng H, Kang Y. Multilayer control of the EMT master regulators. *Oncogene*. 2014; 33(14):1755–63