

Волченкова У.В., Дембский В.В.

ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ФИБРОБЛАСТЫ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКИ ДО ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Чепелев С.Н.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Опухоль-ассоциированные фибробласты (САФ) являются одной из ключевых составляющих опухолевого микроокружения (ТМЕ) в первичных и метастатических очагах опухолевого роста, оказывают значимое влияние на поведение злокачественных клеток и активно участвуют в прогрессии опухоли за счет тесного взаимодействия с малигнизированными клетками и другими элементами стромы. САФ – пластичная клеточная популяция, т.е. она способна претерпевать глобальные контекст-зависимые фенотипические и функциональные изменения в зависимости от условий существования и потребностей опухолевых клеток.

Хотя впервые о ТМЕ заговорили еще в конце XIX в., принятие этой концепции как чрезвычайно важного аспекта опухолевого процесса произошло лишь в последние десятилетия. Согласно этой концепции, поведение опухоли зависит не только от активности непосредственно составляющих ее злокачественных клеток, но и от характера окружающей эти клеточные элементы опухолевой стромы – динамичной системы из кровеносных сосудов, различных молекул экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ), иммунокомпетентных клеток (ИКК) и САФ.

САФ – это своеобразно активированные фибробласты, занимающие центральное место в реактивной строме ТМЕ, т.к. они не только активно взаимодействуют с раковыми клетками посредством секретируемых молекул или межклеточной адгезии, но и косвенно влияют на раковые клетки через ремоделирование ЕСМ и изменение степени инфильтрации опухоли ИКК. В зависимости от предшественника, пути активации, молекулярных биомаркеров и выполняемой функции в популяции САФ различают следующие клеточные субпопуляции: миофибробластоподобные САФ (myCAF), воспалительные САФ (iCAF) и антиген-презентирующие САФ (apCAF). Стоит отметить, что функциональная активность и даже характер взаимодействия с малигнизированными клетками могут значительно отличаться у клеток из различных субпопуляций. Например, myCAF описываются как α SMA^{high} IL-6^{low} клетки, которые образуются из активируемых прямым контактом с неопластическими клетками резидентных фибробластов, располагаются в непосредственной близости от очага опухолевого процесса и, в зависимости от профиля присутствующих в ЕСМ молекул, могут оказывать как супрессивный эффект, так и способствовать опухолевому росту. Переключение про-опухолевых и анти-опухолевых вариантов внутри субпопуляции myCAF в связи с этим может выступать в качестве потенциальной цели для таргетной терапии злокачественных опухолей. В то же время субпопуляции iCAF и apCAF представлены исключительно про-опухолевыми клетками, секреторная активность которых проявляется повышением устойчивости злокачественного новообразования химиотерапии, активными пролиферацией и метастазированием, а также выраженной иммуносупрессией.

Возможен переход клеток из одной субпопуляции САФ в другую, например, превращение iCAF в myCAF происходит при наличии в среде высоких концентраций TGF- β , а обратно – при преобладании в строме IL-6. Судьба же предшественников САФ определяется профилем молекул, присутствующих в ЕСМ и являющихся отражением взаимодействия ряда факторов, таких как профиль генетических мутаций в самих опухолевых клетках, характер приобретаемых эпигенетических изменений, метаболическое репрограммирование опухоли.

Таким образом, САФ является крайне гетерогенной по происхождению, профилю экспрессируемых биомаркеров и функциональной активности клеточной популяцией. Разработка эффективных методик по переключению субпопуляций САФ и их клеточных вариантов остается крайне перспективным направлением современных исследований.