Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга подавляют рост саркомы Капоши

За последние 30 лет накоплено большое количество данных о биологии и возможностях терапевтического применения гемопоэтических стволовых клеток в лечении злокачественных опухолей. Стволовые клетки используются как в терапии лейкоза, так и при лечении солидных опухолей [1]. Однако имеются данные о том, что стволовые клетки и клетки-предшественники костного мозга сами могут приводить к формированию, а также поддерживать развитие уже существующих опухолей [2–4].

Данные об участии в канцерогенезе стромальных клеток, окружающих раковую опухоль, противоречивы [5, 6]. При изучении потенциального вклада в развитие опухоли мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) оказалось, что они способны спонтанно трансформироваться в злокачественные клетки и инициировать развитие опухолей [7, 8]. Так или иначе, взаимоотношения стромальных клеток костного мозга с опухолью *in vivo* остаются неясными.

Группа Khakoo et al. исследовала эффект введения человеческих ММСК в модели развития саркомы Капоши. Результаты исследования опубликованы в Journal of Experimental Medicine. Саркома Капоши – ангиогенная опухоль, сопровождающаяся сильным воспалительным процессом. Это одна из самых распространенных патологий, возникающих при СПИДе [9], характеризующаяся множественными кожными и висцеральными сосудистыми повреждениями у пациентов. Основываясь на данных об участии стромальных клеток костного мозга в канцерогенезе [3, 5–8], исследователи ожидали, что трансплантированные ММСК ускорят рост опухоли *in vivo*. Однако, пересаженные ММСК подавляли опухолевый рост.

Человеческие ММСК были получены от здоровых доноров (Cambrex). ММСК вводили внутривенно иммуннонекомпетентным (бестимусным – nude) мышам. Одновременно этим же мышам проводилась подкожное введение клеток саркомы Капоши. Чтобы отследить перемещение ММСК в организме с помощью магнитно-резонансной томографии, клетки были помечены суперпарамагнитными частицами оксида железа. Также ММСК метились красным флуорохромом CM-Dil для их быстрой идентификации на гистологических срезах.

Через 5 дней ММСК в большом количестве обнаруживались в центре опухоли, в основном в бесклеточных и некротических зонах. Клетки имели характерную веретенообразную форму, которую они обычно приобретают в культуре. Признаков их дифференцировки в миелоидном или лимфоидном направлениях обнаружено не было, о чем свидетельствовало отсутствие молекул CD33, CD34 и миелопероксидазы, в то время как большая часть ММСК несли маркер CD44.

При изучении эффекта инфузии человеческих ММСК на рост опухоли *in vivo* выяснилось, что их однократное введение в количестве 4 млн приводит к достоверному уменьшению объема опухоли на 50%. Чтобы проверить этот результат, в качестве контроля были проведены инфузии эндотелиальных клеток пуповинной вены человека (вместо ММСК), которые имеют тот же HLA-профиль, что и ММСК, но их влияния на опухолевый рост отмечено не было. На 7-е сутки эксперимента количество ММСК в зоне саркомы сильно уменьшалось. Исследователи предположили, что многократные инфузии ММСК могут усилить антиопухолевый эффект. Они проверили эту гипотезу, вводя ММСК в дозе 4 млн клеток 3 раза в неделю, и, действительно, в этом случае ингибирование оказалось еще более значительным.

Механизмы, по которым происходит ингибирование злокачественных клеток, были исследованы *in vitro*. При кокультивировании ММСК и опухолевых клеток было обнаружено, что ММСК подавляют активность протеинкиназы Akt – важнейшего медиатора выживания и пролиферации саркомы Капоши. Обнаружив это, ученые проверили влияние ММСК на инактивацию Akt *in vivo*. Было показано, что опухоли у мышей, получавших инфузии ММСК, имеют пониженный уровень фосфорилированной Akt. С помощью морфометрического анализа было обнаружено, что ММСК усиливают некроз опухолевой ткани примерно в 2–3 раза по сравнению с «нормальным» развитием опухоли.

Также исследователи проверили эффект инфузии ММСК при развитии опухолей из клеток другой линии – PC-3. Однако инактивация Akt в этих клетках не зависит от присутствия ММСК и их медиаторов, и потому такая терапия на опухоли никакого действия не имела. Также ММСК никак не влияли на клетки саркомы Капоши, трансфецированные геном Akt-киназы, то есть киназы, обладающей постоянной активностью вне зависимости от внешних активаторов и ингибиторов.

Таким образом, в противовес данным о потенциальной канцерогенности ММСК, авторами впервые были получены доказательства их прямого антиопухолевого действия. Однако ММСК, действуя по механизму инактивации киназы Akt, способны предотвратить рост не всех трансформированных клеток, а только Akt-зависимых, которой и является саркома Капоши. Исследователи подтвердили, что стромальные клетки костного мозга человека при внутривенном введении мигрируют в очаг неоплазии. То есть другой альтернативой применения этих клеток в онкологии является их использование как средство доставки химиопрепаратов или генов в опухоли. Вполне возможно, что применение мезенхимальных стромальных клеток в будущем окажется одной из терапевтических стратегий при лечении некоторых форм злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Archuleta T.D., Devetten M.P., Armitage J.O. Hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancy. Panminerva Med. 2004; 46: 61–74.
2. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S. et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature 2005; 438(7069): 820–7.
3. Houghton J., Stoicov C., Nomura S. et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. Science 2004; 306: 1568–71.
4. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2004; 51: 1–28.
5. Bhowmick N.A., Neilson E.G., Moses H.L. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. Nature 2004; 432: 332–7.
6. Olumi A.F., Grossfeld G.D., Hayward S.W. et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. Cancer Res. 1999; 59: 5002–11.
7. Rubio D., Garcia-Castro J., Martin M.C. et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. Cancer Res. 2005; 65: 3035–9.
8. Wang Y., Huso D.L., Harrington J. et al. Outgrowth of a transformed cell population derived from normal human BM mesenchymal stem cell culture. Cytotherapy 2005; 7(6): 509–19.
9. Reitz M.S., Jr Nerurkar L.S., Gallo R.C. Perspective on Kaposi's sarcoma: facts, concepts, and conjectures. J. Natl. Cancer. Inst. 1999; 91: 1453–8.

Подготовила А.С. Григорян
по материалам J. Exp. Med. 2006; 203: 1235–47