THE ROLE OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN MAINTAINING CANCER STEM CELL PROPERTIES AND METASTATIC POTENTIAL

Oydinova Zukhro Ravshanbekovna

Doctoral Student, Faculty of Genetics
Institute of Biochemistry
Samarkand State University

E-mail: zuxraoydinova@gmail.com
ORCID: 0009-0003-1106-3488

Abstract

Metastasis and drug resistance remain the main obstacles to the treatment of malignant neoplasms. Current research views a tumor as a complex ecosystem in which a subpopulation of cancer stem cells (CSCs) plays a key role in disease progression. These cells possess the ability to self-renew, initiate metastases, and exhibit high resistance to standard therapies. This review article examines the plasticity of the stem cell phenotype and its dynamic regulation by signals from the tumor microenvironment (niche). It emphasizes that investigating the molecular and cellular mechanisms underlying interactions between CSCs and components of the microenvironment offers prospects for developing new targeted anticancer therapeutic strategies.

Keywords: cancer stem cells, tumor microenvironment, tumor niche, metastasis, drug resistance, cellular plasticity, anticancer therapy.

РОЛЬ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В ПОДДЕРЖАНИИ СТВОЛОВЫХ СВОЙСТВ РАКОВЫХ КЛЕТОК И ИХ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

Ойдинова Зухро Равшанбековна

Докторант факультета генетики,
Институт Биохимии
Самаркандского государственного университета,
E-mail: zuxraoydinova@gmail.com
ORCID: 0009-0003-1106-3488

Аннотация

Метастазирование и лекарственная устойчивость остаются главными препятствиями в лечении злокачественных новообразований. Современные исследования рассматривают опухоль как сложную экосистему, где ключевую роль в прогрессировании болезни играет субпопуляция раковых стволовых клеток (РСК). Эти клетки обладают способностью к самообновлению, инициации метастазов и высокой резистентностью к стандартной терапии. В обзоре (статье) рассматривается пластичность стволового фенотипа и его динамическая регуляция сигналами опухолевого микроокружения (ниши). Подчеркивается, что изучение молекулярных и клеточных механизмов взаимодействия РСК с компонентами микроокружения открывает перспективы для создания новых таргетных стратегий противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: раковые стволовые клетки, опухолевое микроокружение, опухолевая ниша, метастазирование, лекарственная устойчивость, клеточная пластичность, противоопухолевая терапия

Цель.

Обобщить данные литературы о роли опухолевого микроокружения в поддержании стволовых свойств раковых клеток и формировании их метастатического потенциала.

Основная часть.

Опухолевая ниша включает клеточные и бесклеточные компоненты, которые обеспечивают РСК паракринными и контактными сигналами. Одним из ключевых элементов являются раково-ассоциированные фибробласты (РАФ). Они секретируют HGF, IL-6, TGF-β, а также факторы, активирующие сигнальные пути Wnt, Notch и Hedgehog, и тем самым поддерживают самообновление РСК [3, 4]. Показано, что при колоректальном раке активность Wnt-пути в стволовых клетках регулируется HGF, продуцируемым миофибробластами, что позволяет клеткам с неопухолевым статусом приобретать стволовые свойства [6]. Кроме того, гены стромального ответа, в первую очередь связанные с активацией TGF-β в РАФ, определяют подтип колоректального рака с неблагоприятным прогнозом [7].

Важную роль играют иммунные клетки. Опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ), особенно с фенотипом М2, продуцируют IL-6, IL-10, TGF-β, EGF и другие факторы, стимулирующие инвазию и ангиогенез [4]. В модели рака молочной железы описана ниша РСК, поддерживаемая юкстакринными сигналами от моноцитов и макрофагов, в которой участвуют взаимодействие CD90 – EphA4 и активация внутриклеточных путей, регулирующих стволовые свойства [5]. Миелоидные супрессорные клетки и регуляторные Т-клетки, подавляя противоопухолевый иммунный ответ, одновременно создают условия для выживания РСК и их диссеминации [4].

Значимым фактором ниши является гипоксия. Стабилизация гипоксия-индуцируемых факторов HIF-1α и HIF-2α приводит к усилению экспрессии генов, связанных со стволовостью (OCT4, NANOG, SOX2), а также к активации ангиогенеза, метаболическому перепрограммированию и запуску эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [8]. Эти изменения способствуют не только сохранению пула РСК, но и повышению подвижности и инвазивности клеток.

ЭМП является связующим звеном между стволовостью и метастазированием. Индукция ЭМП под действием TGF-β и других факторов микроокружения приводит к появлению клеток с мезенхимальными признаками и свойствами стволовых клеток [11]. Такие клетки обладают повышенной способностью к миграции, проникновению в кровеносные сосуды и выживанию в циркуляции. Одновременно изменяется состав и жесткость внеклеточного матрикса: ремоделирование коллагена и накопление таких компонентов, как тенасцин-С и периостин, активируют интегриновые и Wnt/Notch-сигнальные пути в РСК [4, 9].

Микроокружение определяет и успешность колонизации отдаленных органов. Показано, что метастаз-инициирующие клетки рака молочной железы используют тенасцин-С, продуцируемый как опухолевыми, так и стромальными клетками легкого, для поддержания стволовых свойств и пролиферации [10]. Колонизация легких требует индукции периостина стромальными фибробластами, который связывает Wnt-лиганды и обеспечивает РСК сигналами для самообновления [9]. Таким образом, способность к метастазированию зависит от того, насколько РСК могут сформировать или «перепрограммировать» подходящую нишу на новом месте.

Еще до появления диссеминированных клеток первичная опухоль подготавливает метастатическую нишу. Секретируемые опухолью растворимые факторы и внеклеточные везикулы, в том числе экзосомы, воздействуют на клетки-мишени в удаленных органах, вызывают ремоделирование матрикса, рекрутирование миелоидных клеток и усиление сосудистой проницаемости [12]. Интегрины экзосом определяют органотропность метастазирования: например, комплексы α6β4 и α6β1 связаны с метастазами в легкие, а αvβ5 – в печень [13]. Эти данные демонстрируют, что микроокружение формирует не только условия для поддержания РСК, но и «адрес» будущих метастазов.

Практическое значение имеют терапевтические подходы, направленные на компоненты ниши: ингибирование путей TGF-β, Wnt, Notch и Hedgehog, блокада рекрутирования и репрограммирование ОАМ, воздействие на гипоксию и ремоделирование матрикса. Это позволяет рассматривать нишу как перспективную мишень для преодоления резистентности и предотвращения метастазирования, в том числе в сочетании с цитотоксической терапией и иммунотерапией [2, 3].

Заключение.

Опухолевое микроокружение является активным регулятором стволовых свойств раковых клеток и их метастатического потенциала. Клеточные компоненты (РАФ, ОАМ), гипоксия, внеклеточный матрикс и экзосомальные сигналы формируют пластичную нишу, поддерживающую самообновление РСК, стимулирующую ЭМП и обеспечивающую колонизацию отдаленных органов. Дальнейшие исследования механизмов взаимодействия РСК с нишей, а также разработка комбинированных подходов, направленных одновременно на опухолевые клетки и микроокружение, могут повысить эффективность лечения и снизить риск метастазирования.

Литература

1. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, No. 5. – P. 646–674.
2. Batlle E., Clevers H. Cancer stem cells revisited // Nature Medicine. – 2017. – Vol. 23, No. 10. – P. 1124–1134.
3. Plaks V., Kong N., Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? // Cell Stem Cell. – 2015. – Vol. 16, No. 3. – P. 225–238.
4. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis // Nature Medicine. – 2013. – Vol. 19, No. 11. – P. 1423–1437.
5. Lu H., Clauser K.R., Tam W.L. et al. A breast cancer stem cell niche supported by juxtacrine signalling from monocytes and macrophages // Nature Cell Biology. – 2014. – Vol. 16, No. 11. – P. 1105–1117.
6. Vermeulen L., De Sousa E Melo F., van der Heijden M. et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment // Nature Cell Biology. – 2010. – Vol. 12, No. 5. – P. 468–476.
7. Calon A., Lonardo E., Berenguer-Llergo A. et al. Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer // Nature Genetics. – 2015. – Vol. 47, No. 4. – P. 320–329.
8. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy // Trends in Pharmacological Sciences. – 2012. – Vol. 33, No. 4. – P. 207–214.
9. Malanchi I., Santamaria-Martínez A., Susanto E. et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization // Nature. – 2012. – Vol. 481, No. 7379. – P. 85–89.
10. Oskarsson T., Acharyya S., Zhang X.H. et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs // Nature Medicine. – 2011. – Vol. 17, No. 7. – P. 867–874.
11. Mani S.A., Guo W., Liao M.J. et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells // Cell. – 2008. – Vol. 133, No. 4. – P. 704–715.

12. Peinado H., Zhang H., Matei I.R. et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases // Nature Reviews Cancer. – 2017. – Vol. 17, No. 5. – P. 302–317.
13. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L. et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis // Nature. – 2015. – Vol. 527, No. 7578. – P. 329–335.