

РОЛЬ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2020 г. А. В. Летуновская¹ *, Д. А. Олейников¹, О. Я. Порембская^{2,3}, Я. Г. Торопова¹ **

¹НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 194156 Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197376 Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, 191015 Россия

*E-mail: anna491994@gmail.com

**E-mail: toropova_yag@almazovcentre.ru

Поступила в редакцию 15.08.2019 г.

После доработки 05.11.2019 г.

Принята к публикации 08.11.2019 г.

Внеклеточный или экстрацеллюлярный матрикс (ЕСМ) является не только структурной основой организации тканей, но и средой, в которой биохимические и биомеханические сигналы регулируют дифференциацию клеток и их миграцию. В ЕСМ модулируются иммунные реакции, инициируется ангиогенез, поддерживается коагуляционный гомеостаз. ЕСМ создает необходимое микроокружение не только нормальных, но и опухолевых клеток. Как генетические мутации являются условием образования злокачественных клеток, так происходящие в ЕСМ реакции обуславливают для этих клеток возможность их развития и метастазирования. Биохимические и биофизические сигналы ЕСМ модулируют пролиферацию, резистентность к внешним факторам, вызывающим гибель клеток, инвазию, иммунную толерантность и другие процессы. Молекулы адгезии, протеолитические ферменты и провоспалительные цитокины, секретируемые клетками опухоли и ее окружением, обеспечивают локальную структурную перестройку ЕСМ. Однако, помимо самого ЕСМ, условия для прогрессирования и метастазирования обеспечиваются паранеопластическими факторами, к которым относятся лейкоциты, тромбоциты и факторы системы коагуляции. Активируясь, они формируют преметастатическую нишу на ранних этапах перестройки ЕСМ и в дальнейшем обеспечивают необходимую защиту от иммунной системы при диссеминации опухоли. Многие современные работы основаны на оценке прогностического значения компонентов ЕСМ, уровней цитокинов, количества тромбоцитов, последствий их взаимодействий, стимуляции или подавления. В настоящей работе выполнен обзор литературных данных о роли ЕСМ, его компонентов и облигатного окружения в патогенезе метастазирования рака молочных желез, очерчены перспективы дальнейших исследований и направлений терапевтических подходов к лечению злокачественных новообразований молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, экстрацеллюлярный матрикс, металлопротеиназы

DOI: 10.31857/S0041377120020029

Согласно данным всемирной организации здравоохранения, злокачественные новообразования являются второй по распространенности причиной смертности среди мирового населения. Несмотря на огромный прогресс в диагностике и лечении рака молочной железы, окончательное решение проблемы для пациентов с раком молочной железы отсут-

ствует. С учетом того, что высокий риск смертности в значительной степени связан с метастазированием опухоли, фармакологическое ингибирование миграции раковых клеток и инвазии является потенциальной стратегией лечения рака (Fan et al., 2018). Крайне ограниченные возможности фармакологического влияния на рост опухоли и метастазирование, на процессы ангиогенеза и систему гемостаза обусловлены многофакторностью регуляции опухолевого роста и защитными свойствами компонентов её клеточного окружения.

Экстрацеллюлярный матрикс (ЕСМ) представляет собой неклеточную составляющую, характеризующуюся скоплением структурных и функциональных молекул, необходимых для организации опухолевой ткани, её жизнеспособности и приобретения

Принятые сокращения: ЕСМ – экстрацеллюлярный матрикс, EGF – эпидермальный фактор роста, EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация, FGF – основной фактор роста фибробластов, IGF – инсулиноподобный фактор роста, MMP – матричные металлопротеиназы, NK – натуральные киллеры, PAI-1 – ингибитор активации плазминогена первого типа, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TFS – факторы транскрипции, TGF – трансформирующий фактор роста, TIMP – тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ, TNF – фактор некроза опухоли, VEGF – эндотелиальный фактор роста.