



Биолог. журн. Армении, 1 (65), 2013

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ ОПУХОЛИ И ПРОГРЕСС В ПОНИМАНИИ МЕХАНИЗМОВ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Д. СЕВУМЯН², Н. АМБАРЦУМЯН¹, М. ГРИГОРЯН¹

¹Датский институт биологии рака; Институт неврологии и фармакологии
Университета Копенгагена (Дания);

²Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья (Ереван, Армения)
lion8-11@mail.ru

Ранее была показана повышенная продукция белка S100A4 в поврежденных тканях и плазме крови пациентов, страдающих злокачественным заболеванием, а также при провоспалительном этапе метастазирования опухоли. Тем не менее роль белка S100A4 в процессе воспаления остается неизвестной. В работе представлены результаты, объясняющие предполагаемую связь белка S100A4 с воспалением на модели прогрессии опухоли. Полученные данные предполагают, что хроническое воспаление, опосредованное с белком S100A4, может содействовать процессу метастазирования, и таким образом провоспалительные пути развития как мишени лечения могут быть эффективными способами для борьбы против метастаз.

Хроническое воспаление – метастазирование – S100A4

S100A4-ը մետաստազի գործընթացը խթանող գեն է, որի էքսպրեսիան կապակցված է քրոնիկ բորբոքման, իսկ սպիտակուցի բարձր էքսպրեսիան հիվանդի վնասված հյուսվածքներում և պլազմայում՝ քաղցկեղի առաջացման հետ, ինչպես նաև նախաբորբոքային փուլում ուռուցքային մետաստազի ժամանակ: Այնուամենայնիվ, այդ սպիտակուցի դերը բորբոքային գործընթացում դեռ մնում է անհայտ: Ներկայացված արդյունքները բացատրում են ենթադրվող կապը S100A4 սպիտակուցի և բորբոքային գործընթացի միջև զարգացող ուռուցքային մոդելներում: Հետազոտվել է S100A4 սպիտակուցի մասնակցությունը մարդու քրոնիկ բորբոքային խանգարումների ժամանակ և բացահայտել S100A4-ի ներգրավման մոլեկուլային մեխանիզմները բորբոքային գործընթացի հետ կապակցված, մասնավորապես ուռուցքի զարգացման ընթացքում (մետաստազ): Եզրակացնելով կարելի է ասել, որ S100A4 սպիտակուցի միջնորդումը քրոնիկ բորբոքման ժամանակ նպաստում է մետաստազների ձևավորմանը, այդպիսով՝ համարվելով բուժման նշանակետ նման նախաբորբոքային զարգացումները կարող են լինել մետաստազների դեմ պայքարի արդյունավետ միջոց:

Քրոնիկ բորբոքում – մետաստազավորում – S100A4:

Earlier we have shown an immense upregulation of metastasis-promoting gene S100A4 in affected tissues and plasma of patients suffering from cancer, as well as in pro-inflammatory pathways in tumor metastasis were presented. However, its role in inflammation remains unclear. Here data elucidating a putative link of S100A4 with inflammation on the model of cancer progression is presented. The involvement of S100A4 in chronic inflammatory disorders in humans was studied and the molecular mechanisms implicating S100A4 in the pathogenesis of inflammation-associated, particularly in cancer progression (metastasis) were disclosed. In conclusion these findings suggest that chronic inflammation mediated by S100A4 protein can promote metastasis. Therefore, that therapeutic targeting of such pro-inflammatory pathways should be effective in combating metastatic disease.

Chronic inflammation – Metastasis – S100A4

Воспаление – часть естественной системы защиты организма, при которой мобилизованные иммунные клетки активно борются со стрессами различного характера, к которым относятся прежде всего болезнетворные микроорганизмы, травмы и т.д., с целью восстановления нормального гомеостаза. S100A4 является геном, способствующим метастазированию, экспрессия которого была обнаружена при хроническом воспалении. Однако "персистирование" первоначально "полезного" воспалительного процесса и неугасание активности иммунных клеток приводят к разного рода хроническим воспалениям. Процесс этот является патологическим и, как сегодня стало понятно, вносит колоссальный вклад в патогенез многих серьезных хронических болезней человека, включая все стадии опухолеобразования.

Воспалительные процессы приводят к развитию многих хорошо известных заболеваний, к которым относятся более 60 аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, множественный склероз, псориаз, диабет и др.), атеросклероз и различные заболевания сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные заболевания (синдром Альцгеймера, болезнь Паркинсона), психические болезни (депрессии, шизофрения), злокачественные новообразования, безусловно, связанные со старением организма.

Воспаление – одно из предрасполагающих факторов опухолеобразования [1].

В последнее десятилетие особое внимание уделяется изучению воспалительных процессов, приводящих к развитию различных злокачественных опухолей. Воспаление, ассоциированное с развитием рака, можно разделить на несколько категорий:

- хроническое воспаление, инициирующее малигнизацию,
- воспаление микросреды опухоли и сайтов метастазирования (рис.1),
- воспаление, индуцированное химио- и радиотерапией при лечении больных раком.

В настоящее время получены убедительные доказательства, подтверждающие некоторую роль нарушения функции иммунной системы, приводящей к “стимулированию процессов онкогенеза”, что в какой-то степени противоречит широко принятому ранее мнению об её исключительной противоопухолевой роли. В результате подобного сбоя исход и прогрессия развития опухоли во многом будет зависеть от того, в какую сторону перемещен баланс между двумя указанными ролями иммунной системы.

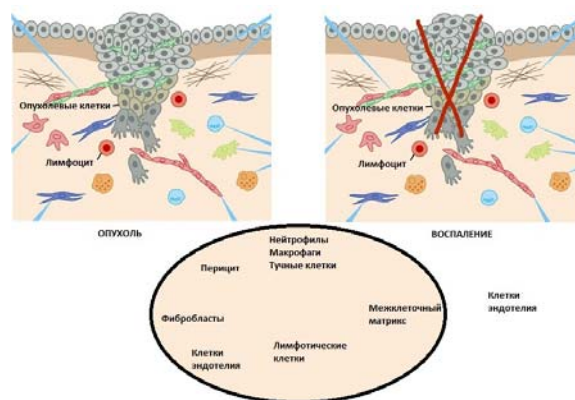


Рис.1. Воспалительный процесс в микроокружении опухоли и метастазы

Инициация процессов малигнизации в 15-25% случаев ассоциируется с локальным хроническим воспалением. На рис. 1 представлены схемы, демонстрирующие инициацию в межклеточном пространстве воспалительного процесса, способствующего образованию опухолевых и метастазирующих клеток.

Хроническое воспаление провоцирует рост и прогрессию злокачественных опухолей на всех стадиях канцерогенеза [2]. Хронические воспалительные процессы в свою очередь вызывают изменения, приводящие к развитию злокачественных новообразований. Из них следует отметить следующие заболевания:

1. Сопутствующие новообразованию различного рода хронические воспаления, главным образом ревматологические синдромы (гипертрофическая остеоартропатия, полиартрит, дерматополимиозит, васкулиты и др.), которые как бумеранг оказывают стимулирующий эффект на развитие и прогрессию опухоли.

2. Широко распространенные, асимптоматичные системные воспаления, ассоциированные с ожирением, курением, употреблением алкоголя и др.

3. Идиопатические воспаления, к которым относятся более чем 100 аутоиммунных заболеваний (например, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, оба типа диабета и т.д.)

Воспалительные процессы могут развиваться вследствие химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения больных. Инициация воспаления в процессе лечения оказывает драматическое влияние на развитие метастазов, а также на неблагоприятный исход развития ракового заболевания. Химио- и радиотерапия вызывают массивный некроз как раковых, так и здоровых клеток, который в свою очередь вызывает сильную воспалительную реакцию организма. Как один из возможных сценариев, вызванное воспаление может уменьшить терапевтический эффект, стимулируя разрастание остаточных опухолевых клеток.

Показана роль белка S100A4 в индукции процессов метастазирования (рис.2).

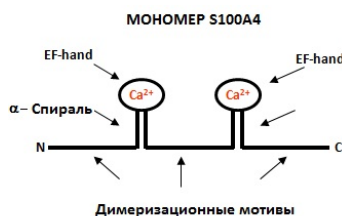


Рис.2. Структура белка S100A4 и образование димеров

Цель работы заключается в изучении участия S100A4 при хронических воспалительных заболеваниях человека и молекулярных механизмов вовлечения S100A4 в патогенез воспалительных заболеваний, в частности опухолеобразования и метастазирования.

Материал и методика.

Как показано в Датском центре по изучению рака, S100A4 – это белок, индуцируемый метастазами [3]. Авторами исследованы свойства и функция белка в культурах клеток человека и экспериментальных животных. Согласно полученным результатам исследований, сделаны следующие выводы.

В результате экспрессии белка S100A4 неметастатические клетки приобретают свойства метастатических;

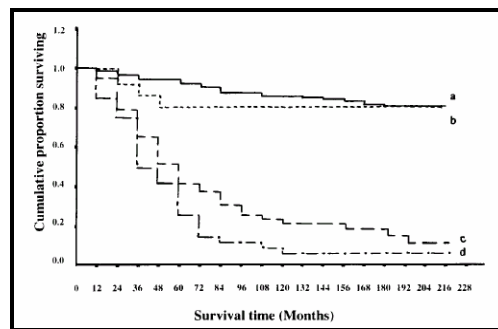
Супрессия экспрессии белка S100A4 подавляет процесс развития метастаз;

У трансгенных мышей, содержащих белок S100A4, развиваются опухоли со склонностью к метастазированию;

У трансгенных мышей, не содержащих белок S100A4, замедляется процесс опухолеобразования и не развиваются метастазы;

S100A4 предложен в качестве одного из наиболее информативных прогностических маркеров развития злокачественных опухолей.

Для определения экспрессии белка S100A4 сотрудниками Датского института биологии рака и Института неврологии и фармакологии Университета Копенгагена (Дания) был разработан и предложен метод сэндвич-иммуоферментного анализа (ИФА), с использованием очищенных рекомбинантных белков His-tagged-S100A4 и поликлональных анти-S100A4 антител [4].



a) S100A4 (-), c-erbB-2 (-) c) S100A4 (+), c-erbB-2 (-)
b) S100A4 (-), c-erbB-2 (+) d) S100A4 (+), c-erbB-2 (+)

Рис. 3. Мультивариабельный регрессионный анализ, проведенный при исследовании 137 больных, показал, что интенсивность окрашивания S100A4 значительно коррелирует с показателями смертности больных ($p < 0.0001$).

Результаты и обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о достоверной ассоциации экспрессии S100A4 (mts1) с усилением процессов метастазирования. При получении этих результатов белок был выделен из клеточных линий аденокарциномы мышей с высокой активностью образования метастаз. При повышенной экспрессии S100A4(mts1) неметастатические клеточные линии приобретают свойства метастазирования. Подобные исследования были проведены ранее при изучении экспрессии S100A4 (mts1), коррелирующей с прогрессированием роста и стадии опухоли [6]. Кроме того, при экспрессии S100A4 (mts1) наблюдалось снижение уровня выживаемости больных раком молочной железы [5].

Можно заключить, что белок S100A4 является одним из важнейших компонентов микроокружения опухоли, что свидетельствует о том, что он относится к основным мишеням для проведения терапевтического лечения, а также ранней диагностики онкологических больных.

- Стромальные клетки, содержащие белок S100A4, аккумулируются в первичных опухолях и метастатических узлах. Кроме того, S100A4 высвобождается в микроокружение опухолей.

- S100A4 обладает способностью активировать Т-клетки, вследствие чего индуцируется провоспалительный процесс, приводящий к образованию вторичных опухолей или метастаз.
- Блокирование S100A4 в стромальных клетках опухоли может являться наиболее эффективной стратегией подавления процессов метастазирования.
- Определение S100A4 в плазме онкологических больных предлагается с целью профилактики предотвращения образования метастаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Balkwill F., Mantovani A.* Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 357, 539-545, 2001.
2. *Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A.* Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 30, 1073-1081, 2009.
3. *Helfman D.M., Kim E.J., Lukanidin E., Grigorian M.* The metastasis associated protein S100A4: role in tumour progression and metastasis. *Br. J. Cancer*; 92, 1955–8, 2005.
4. *Novitskaya V, Grigorian M, Kriajevska M, Tarabykina S, Bronstein I, Berezin V, Bock E, Lukanidin E.* Oligomeric forms of the metastasis-related Mts1 (S100A4) protein stimulate neuronal differentiation in cultures of rat hippocampal neurons. *J Biol Chem.* 275, 52, 41278-86, 2000.
5. *Rudland P.S., Platt-Higgins A., Renshaw C. et al.* Prognostic significance of the metastasis-inducing protein S100A4 (p9Ka) in human breast cancer. *Cancer Res.* 60, 1595-1603, 2000.
6. *Takenaga K., Nakamura Y., Sakiyama S.* Expression of antisense RNA to S100A4 gene encoding an S100-related calcium-binding protein suppresses metastatic potential of high-metastatic Lewis lung carcinoma cells. *Oncogene*, 13, 331-337, 1997.

Поступила 09.01.2013