

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – сложный процесс изменения клетками эпителиального фенотипа на мезенхимальный, происходящий в процессе эмбрионального развития, при заживлении ран, а также при ряде патологических процессов. Современные исследования позволяют говорить о том, что процесс ЭМП лежит в основе опухолевой инвазии и метастазирования.

Эпителиально-мезенхимальный переход и опухолевая прогрессия

Одним из основных процессов, происходящих во время нормальной регенерации тканей, является превращение эпителиальных клеток в мезенхимальные и, наоборот, из мезенхимальных клеток – в эпителиальные. Разница между этими двумя основными фенотипами клеток существенна. Эпителиальные клетки плотно связаны друг с другом и с внеклеточным матриксом – базальной пластинкой эпителия. Мезенхимальные клетки расположены в толще внеклеточной матрицы и обладают другой полярностью, а это в свою очередь означает, что у них другое расположение цитоскелета и распределение внутриклеточных органелл.

Феномен ЭМП был впервые описан как морфологическая перестройка, которая определяет ряд ключевых стадий обособления и формирования эмбриональных тканей (Thiery J.P., 2002). Показано, что ЭМП свойственен нормальному эпителию в процессе его развития, особенно на этапах эмбриогенеза, когда эпителий приобретает подвижность и активно внедряется в подлежащие слои. Данное явление также имеет место при травматических повреждениях ткани. В результате эпителиальные клетки становятся типичными фибробластами и участвуют в регенеративных процессах.

В настоящее время известен ряд ключевых моментов в реализации механизмов ЭМП, среди которых:

- подавление экспрессии гена Е-кадгерина, участвующего в образовании плотных контактов между эпителиоцитами. Снижение количества Е-кадгерина описано для многих типов карцином, показано его неблагоприятное прогностическое значение (Thiery J.P., 2002);
- увеличение экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов, таких как виментин, гладкомышечный актин, фибронектин;
- усиление клеточной подвижности вследствие активации сигнальных путей, приводящих к реорганизации цитоскелета;
- повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММР), которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны.

ЭМП индуцируется сигналами, поступающими извне клетки, в том числе теми, которые возникают вследствие воспаления и повреждения тканей. Инфильтрация опухоли

клетками иммунной системы, наличие в ее микроокружении многочисленных стволовых клеток, таких как опухолевые стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, а также гипоксия – все эти факторы могут стать индукторами ЭМП в опухолевых клетках посредством активации различных сигнальных путей (Yingying Jing et al., 2011).

К числу молекул-индукторов ЭМП относятся растворимые факторы роста (эпидермальный, фактор роста гепатоцитов и фибробластов, инсулиноподобные, трансформирующие), а также целый ряд молекул внеклеточного матрикса. Все эти факторы активируют сигнальные пути, ведущие к реализации генетической программы ЭМП. В результате ингибируется экспрессия генов, кодирующих белки плотных контактов (в том числе Е-кадгерин), в то время как транскрипция генов компонентов цитоскелета и генов белков внеклеточного матрикса, наоборот, активируется.

Первый этап ЭМП (рис. а) представляет собой разрушение эпителиальных межклеточных контактов, плотных соединений, слипающихся между собой, десмосом и щелевых контактов, а также нарушение клеточной полярности через изменение частиц так называемых PAR- и Scribble-полярных комплексов. Экспрессия эпителиальных генов подавляется одновременно с активацией экспрессии мезенхимальных генов.

Далее структура актина реорганизуется, и клетки приобретают подвижность и инвазивный потенциал (рис. б). Это происходит путем образования концентрированных групп полярных актиновых волокон и формирования псевдоподий (ламеллоподий и др.), а также благодаря экспрессии матриксных металлопротеиназ, воздействующих на микроокружение клетки.

Таким образом, ЭМП сопровождается утратой характерных черт эпителия (структуры ткани, клеточных взаимодействий, контроля специфическими факторами роста). Клетки изменяют свою форму, приближаясь к фибробластоподобной, приобретают подвижность, прекращают образование антигенов, характерных для эпителиальных тканей, снижается их пролиферативная активность, инактивируется процесс созревания. В результате такие клетки

приобретают свойства стволовых с их полипотентностью, также увеличивается выживаемость клеток, появляется резистентность к апоптозу и независимость от территории роста (Nieto M.A., 2009).

Показано, что механизмы ЭМП часто вовлечены в патогенез злокачественных эпителиальных опухолей человека. В этих случаях ЭМП сопровождается агрессивным клиническим течением онкологического заболевания с возрастанием инвазивных свойств опухоли и ее метастатического потенциала (Heng D.Y., 2008). Выявлено, что высокая частота ЭМП отмечается при опухолях ряда локализаций, в частности при раке желудка, грудной железы и во многом определяет их прогрессию и агрессивное клиническое течение. При светлоклеточном раке почки выявлена необычная, адипогенная форма ЭМП, для которой, помимо других изменений, характерно накопление липидов в опухолевых клетках (Кудряшов А.Г. и соавт., 2011).

В результате процесса ЭМП клетки эпителиальной опухоли становятся подвижными, способны проникать в сосуды. Такое явление характерно для большинства карцином (Thiery J.P. et al., 2009). При этом с точки зрения потенциала для клинической практики существенно, что такие опухолевые клетки претерпевают сугубо физиологическое, а не генетическое превращение, так как процесс ЭМП обратим. Ученые обнаружили обратный процесс – мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП), позволяющий клеткам, которые подверглись ЭМП, вернуться в состав эпителиальной ткани.

Метастазы, возникшие на основе ЭМП, способны приобретать морфологию исходной опухоли, а эпителий в краевых зонах операционной раны при их иссечении может приобретать фибробластные свойства (Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л., 2008). По данным ряда авторов, ЭМП играет важную роль в прогрессии эпителиальных опухолей в сторону недифференцированного, более злокачественного фенотипа. Снижению уровня дифференцировки способствуют изменение локального микроокружения и утрата эпителиальной морфологии. Однако полной утраты тканеспецифических свойств не происходит – эпителиальные опухоли всегда сохраняют, по крайней мере, часть признаков исходной ткани и способность к обратной дифференцировке. При снижении уровня дифференцировки может происходить возобновление синтеза эмбриоспецифических белков, характерных для незрелых клеток определенного типа. Классическим примером такой активации является резэкспрессия белка альфа-фетопротейна, специфичного для эмбриональной печени, которая наблюдается при гепатоканцерогенезе и широко используется в диагностике этого вида опухолей (Абелев Г.И., 1999).

В то же время отсутствие ЭМП и сохранение опухоли эпителиальной структуры не исключает ее инвазивности. Учеными показана способность к метастазированию опухолей даже при сохранении высокодифференцированной эпителиальной морфологии, например, путем коллективной миграции клеток (Christiansen J.J., 2006).

Последние публикации демонстрируют углубление понимания механизмов регуляции ЭМП. В частности, показано, что некодирующие РНК и переключатели альтернативного сплайсинга играют важную роль в ЭМП и прогрессировании рака и могут служить в качестве маркеров для различных эпителиальных или мезенхимальных состояний клетки. Также увеличивается число известных науке малых молекул, принадлежащих в основном к ингибиторам киназ, которые модулируют ЭМП и обладают противораковым действием (Samatov T.R., Tonevitsky A.G., Schumacher U., 2013). В то же время большое количество все еще неизвестных факторов и смешанная природа сложных сигнальных путей, связанных с ЭМП, приводят к тому, что клиническое значение открытия ЭМП и его роли в прогрессировании рака является еще относительно небольшим. Клиницистам важно понимать специфические особенности этого явления, поскольку, по мнению ученых, появление в онкологической практике новых терапевтических стратегий, связанных с воздействием на процесс ЭМП – перспектива ближайшего будущего.

Понимание процесса ЭМП и участвующих в нем факторов поможет создать теоретическую основу для разработки новых подходов к рациональной терапии рака, в частности предотвращения опухолевой инвазии и метастазирования – главных специфических особенностей злокачественного роста. Исследования в этом направлении сегодня проводятся в разных странах мира.

Источник рисунка: Nature Reviews Molecular Cell Biology 15, 178-196, (2014).

Подготовила Катерина Котенко

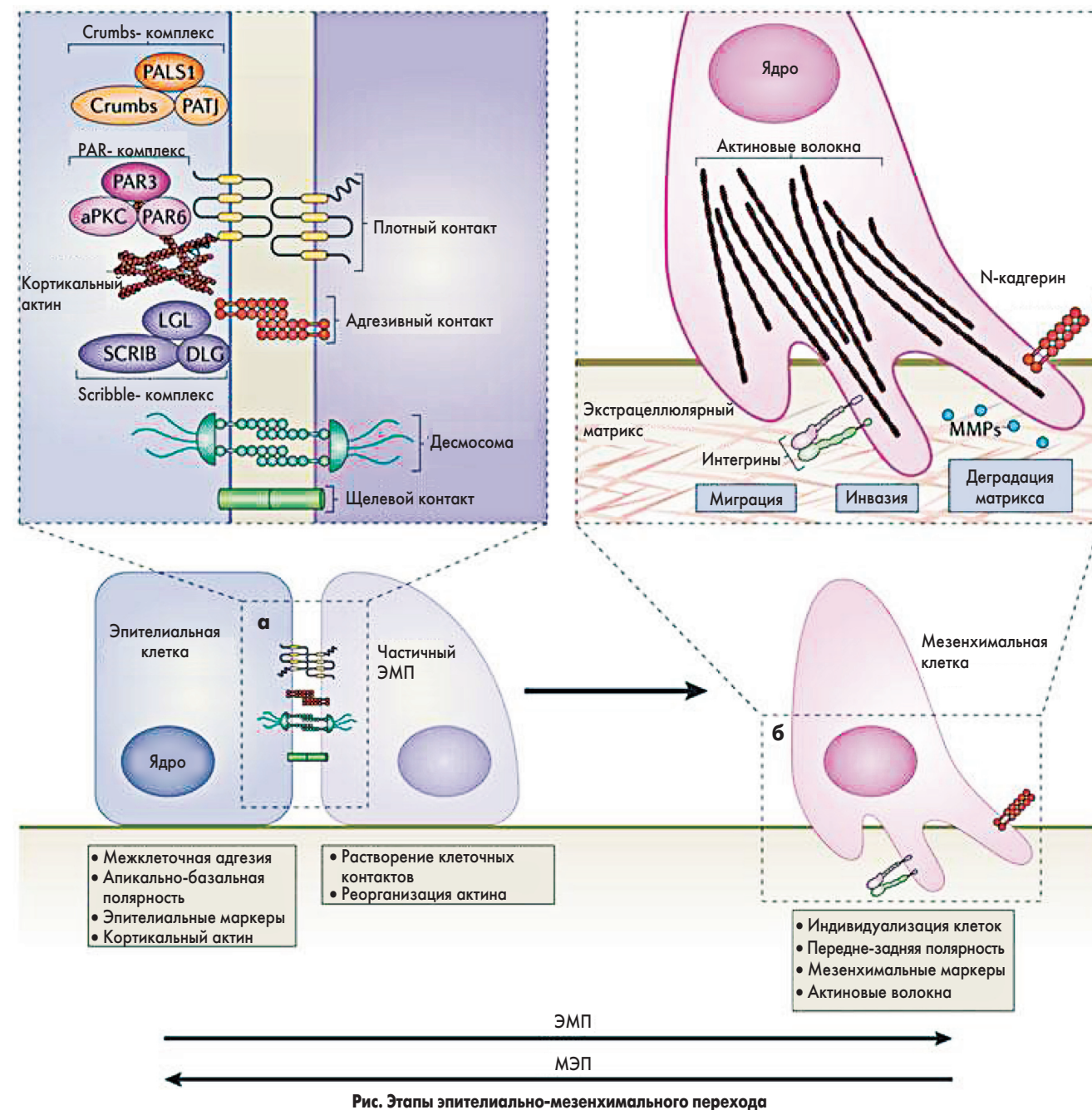


Рис. Этапы эпителиально-мезенхимального перехода