

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616-091.8:[611-013395+611-018.7

Благодаров В.М.,
Данилішина М.В.,
Іванова М.Д.,
Лагода Н.М.,
Рудницька О.Г.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІТЕЛІАЛЬНО-МЕЗЕНХІМАЛЬНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ У МОРФОГЕНЕЗІ ТИПОВИХ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Резюме: Індукція ЕМТ може скомпromентувати механічну та фізіологічну інтеграцію тканини, невідповідна індукція цього процесу може мати несприятливі наслідки. Хронічне запалення або травми-зація тканини може стимулювати фіброз. Більше того, здатність клітин після ЕМТ відокремлюватись від сусідніх клітин та пенетрувати у та крізь оточуючі тканини, є дуже небезпечною, а надто - має місце при набутті клітиною рис злоякісної пухлини. Ця здатність є важливим моментом у розумінні росту та метас-тазування злоякісних пухлин. ЕМТ також приймає участь у пухлинній прогресії шляхом підвищення резисте-нтності до апоптозу. Також проведено багато досліджень на тему індивідуальних екстрацелюлярних фак-торів та шляхів, що регулюють ЕМТ. Активно впроваджуються дослідження МЕТ, як протилежного про-цесу. Обидва ці процеси залишають багато невирішених питань у аспекті нормальної та спотвореної регене-рації, фіброзу, росту та метастазуванні карцином. Поглиблене вивчення цих питань дозволить розширити та, можливо, докорінно змінити погляд на морфогенез та лікування вищезазначених процесів.

Ключові слова. Епітеліально-мезенхімальна трансформація (ЕМТ), мезенхімально-епітеліальна трансформація (МЕТ), морфогенез патологічних процесів, мезенхімальні маркери

Епітеліально-мезенхімальна трансформація (ЕМТ) — це одна з можливих програм розвитку клітини, що характеризується втратою орієнтації клітини, пригніченням продукції Е-кадгерину та підвищенням мінливості клітини. ЕМТ може відбу-ватись як самостійний процес в ембріогенезі (фор-мування мезодерми або нервової трубки) або супро-воджувати будь-який патологічний процес. [1–4]

Вперше термін ЕМТ був введений Бетті Хей (Betty Hu) для ембріона. Нею ж пізніше був описа-

ний цей феномен міграції клітин, його швидкокоп-линність та клініко-морфологічну важливість. [1, 5]

По своїй сутності, це складний процес зміни епітеліальними клітинами свого епітеліального фенотипу на мезенхімальний, що відбувається ще у час ембріонального розвитку, активований у до-рослому організмі. [6–8]

Хоча цей процес може бути розглянутий як варіант норми, наприклад, при загоєнні ран, здебільшого він задіяний у таких загальнопато-

логічних процесах, як хронічне запалення, фіброз, пухлинна прогресія та ініціювання метастазування. [8 – 12]

Для описання механізму ЕМТ можна виділити кілька ключових моментів:

1. пригнічення експресії гена Е-кадгерина (E-cadherin (CDH1), що бере участь у формуванні щільних контактів між епітеліоцитами
2. підвищення експресії генів, що відповідають за мезенхімальний фенотип епітеліоцитів (Віментин, α -гладеньком'язовий актин, фібронектин).
3. посилення клітинної рухливості внаслідок активації сигнальних шляхів, що призводить до реорганізації цитоскелету клітини
4. підвищення експресії генів, що кодують матриксні протеїнази, які в свою чергу беруть участь у деградації позаклітинного матриксу та базальної мембрани клітини. [9, 13]

ЕМТ як біологічний процес дозволяє зарядженій епітеліальній клітині взаємодіяти з базальною мембраною (БМ) через її базальну поверхню та пройти численні біохімічні зміни що надають їй змогу набути фенотипу мезенхімальної клітини, включаючи посилену міграційну здатність, інвазивність, підвищену резистентність до апоптозу та значно підвищену здатність продукувати екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ). Про завершення ЕМТ сигналізує повне руйнування підлеглої БМ, після чого новосформована мезенхімальна клітина вільно мігрує за межі епітеліального шару, з якого вона походила. [14–16]

Для успішного завершення процесу необхідний набір упорядкованих молекулярних процесів. До них належать: активація факторів транскрипції, експресія специфічних поверхневих білків, реорганізація та експресія білків цитоскелету, продукція ЕЦМ-деградуючих ензимів та зміни експресії специфічних мікроРНК. [17]

Фенотипова пластичність, зумовлена ЕМТ, включає також протилежний процес – мезенхімально-епітеліальну трансформацію (МЕТ), що має на увазі зворотну конверсію мезенхімальних клітин до епітеліальних дериватів. Про цей процес відомо відносно небагато, МЕТ була вдало відображена на прикладі формування нирки, що керується такими генами як: *paired box 2* (*Pax2*), *bone morphogenetic protein* (морфогенетичний протеїн кістки) *7* (*Bmp7*), та *Wilms tumor* (пухлина Вільмса) *1* (*Wt1*). [2, 6, 10, 14]

Концепція поділу клітин, як спосіб примноження їх кількості та збільшення площі тканини з'явилась близько 150 років тому. Додатковим

викликом для дослідника є розуміння того, що клітини можуть набувати різних фенотипових станів у ході розвитку організму, тобто процес диференціації. За новими даними літератури, під час специфічних періодів ембріогенезу та органогенезу, клітини епітелію є пластичними, отже, в змозі рухатися вперед і назад між епітеліальними і мезенхімальними станами через процеси ЕМТ і МЕТ. Після завершення розвитку епітеліальних тканин, вони зазвичай набувають притаманних специфічним тканинам функцій, в той час як мезенхімальні клітини в таких тканинах відіграють допоміжну роль. Таким чином, розуміння вищезазначених механізмів дозволило остаточно впевнитись в твердженні, що термінальна диференціація клітин є необхідною для набуття тканиною специфічної функції та виконання її протягом усього її існування. [4, 10]

Ця концепція (що термінально диференційовані епітеліальні клітини можуть змінювати свій фенотип шляхом активації ЕМТ) була поставлена під сумнів великою кількістю спостережень, але не мала належних доказів для заперечення цього факту. На теперішній час відомо і те, що програми ЕМТ також можуть бути "запущені" у процесі регенерації тканин, при патологічних стресових станах, різних видах запалення та високодиференційованих карциномах. [1, 11]

Таким чином, всі варіанти ЕМТ складаються з відомих механізмів для розповсюдження клітин у ембріоні, формування мезенхімальних клітин у пошкоджених тканинах та ініціюванні інвазії та метастазування злоякісних епітеліальних новоутворень. [1, 10, 18–21]

На сьогоднішній день виділяють три типи ЕМТ: ЕМТ при ембріогенезі, ЕМТ при регенерації та фіброзі та ЕМТ при пухлинній прогресії та метастазуванні. [9, 9, 21]

ЕМТ у ембріогенезі можна спостерігати уже на його ранніх стадіях, зокрема – імплантація зародка та формування плаценти відбувається шляхом ЕМТ з залученням паріетальної ендодерми. Трофоектодермальні клітини, як попередники цитотрофобласта, також проходять ЕМТ для успішної інвазії у ендометрій, належного прикріплення плаценти та нормальної її функції. Пізніше, протягом ембріонального розвитку ЕМТ залучає епітеліальні клітини нейроектодерми, після чого експресуються різноманітні гени, які сприяють успішному подальшому диференціюванню тканин зародка. Цікавим є також розвиток ще одного процесу, який має назву ендотеліально-мезенхімальної трансформації і бере

участь у формуванні клапанів серця. [7, 10, 11, 22]

ЕМТ при регенерації та фіброзі медіюється клітинами запалення та фібробластими, що вивільнюють велику кількість сигнальних сполук та компонентів ЕЦМ (колагени, ламінін, еластин, тощо). Також у процесі беруть участь активовані фібробласти (міофібробласти). Відомо, що активація фіброblastів відбувається шляхом чотирьох специфічних механізмів: стимуляція факторами росту, прямим міжклітинним контактом, за допомогою взаємодії інтегринів та ЕЦМ або за допомогою зовнішніх стресових умов (гіпоксія, гіпоглікемія). [1, 23–25]

Більш специфічно ЕМТ асоціюють з фіброзом у нирках, печінці, легенях та кишечнику. Так, наприклад у нирках, розвиток фіброзу при хронічних запаленнях пов'язують із прогресуванням захворювання та розвитком кінцевої стадії ниркової недостатності. Поява інтерстиціальних фіброblastів, які з'являються внаслідок ЕМТ у ділянках uszkodження тубулярного епітелію, грають велику роль у фіброгенезі. [13, 16, 23, 26].

В процесі ЕМТ каналцеві епітеліальні клітини втрачають апікально-базальну полярність, починають експресувати мезенхімальні маркери (віментин, фіброblastно-специфічний білок) та знижують експресію епітеліальних маркерів (цитокератина, Е-кадгерина). У експериментальних дослідженнях було встановлено, що за збереження контакту каналцевих клітин з базальною мембраною зберігається стабільний стан епітелію, на противагу – втрата такого зв'язку шляхом розриву колагену IV типу (основного компоненту тубулярної мембрани) – стимулює ЕМТ. Клітини, трансформовані в фібротичні, набувають значної проліферативної активності. [22, 24, 25]

Такі зміни у тканинах можна дослідити шляхом імуногістохімічного дослідження, коли виявляють експресію маркерів гладеньком'язових структур (α -гладеньком'язовий актин, десмін) та сполучної тканини (віментину). Це слугує доказом появи мікрофіламентів, що експресуються міофіброblastами в ділянках uszkodження. [14, 16, 23, 24]

ЕМТ при пухлинній прогресії бере участь у

розвитку раків та метастазуванні. Надмірна проліферація епітеліальних клітин та ангиогенез є індикаторами ініціації та початкової стадії росту первинних епітеліальних злоякісних пухлин. Наступна риса – набуття інвазивності пухлинними клітинами, що маніфестує проходженням їх крізь базальну мембрану та передує завершальній стадії формування багатостадійного процесу, який завершується множинною метастатичною дисемінацією з наслідками для пацієнта. Генетичні контролю, що вивчали підгрунтя активації інвазивного фенотипу підтвердили активацію програм ЕМТ, і висунули саме цей процес на перше місце, як найкритичніший. Дослідження на мишах також підтвердили експресію мезенхімальних маркерів (α -гладеньком'язовий актин, десмін, віментин) у клітинах, які були видимі у ділянці інвазії ракових пухлин та фактично були пусковим механізмом у запуску каскаду метастазування, а саме – інтравазації, транспортування пухлинних клітин, екстравазації, формування мікрометастазів та ріст малих колоній клітин у великі метастази. Парадоксальним було й те спостереження, що деривовані шляхом ЕМТ ракові клітини, можуть формувати вторинні колонії у віддалених тканинах та на іншому гістопатологічному рівні, ніж первинна пухлина, з якої вони походили. В літературі наголошується на тому, що після формування віддалених осередків пухлини, клітини, що отримали можливість відокремитись та проліферувати шляхом ЕМТ, після формування метастазу повинні пройти зворотний процес МЕТ протягом формування вторинної пухлини, що може бути розглянуто нами як пристосувальну реакцію чужорідних клітин до нових умов існування в іншому органі або тканині. Такі дані наводять на роздум про велику важливість подальших досліджень процесів ЕМТ та МЕТ для поглиблення нашого розуміння прогресії раку та шляхів його метастазування. Подальше поглиблене вивчення цього питання дозволить значно поглибити та розширити уявлення про загальні та спеціальні патологічні процеси. [14, 18–21].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В МОРФОГЕНЕЗЕ ТИПИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

В. Н. Благодаров, М. В. Данилишина, М. Д. Иванова, Н. Н. Лагода, О. Г. Рудницкая
Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Резюме: Индукция ЭМТ может скомпрометировать механическую и физиологическую интеграцию ткани, при этом несоответствующая индукция этого процесса может иметь неблагоприятные последствия. Хроническое воспаление или травматизация ткани может стимулировать фиброз. Более того, способность клеток после ЭМТ отщепляться от соседних клеток и пенетрировать в или через окружающие ткани, является очень опасным, а сверх этого - присутствует при приобретении клеткой черт злокачественной опухоли. Эта способность - важный момент в понимании роста и метастазирования злокачественных опухолей. ЭМТ также принимает участие в опухолевой прогрессии путем повышения резистентности к апоптозу. Также проведено ряд исследований на предмет индивидуальных экстрацеллюлярных факторов и путей, которые регулируют ЭМТ. Активно внедряются исследования МЭТ, как противоположного процесса. Оба эти процесса оставляют много нерешенных вопросов в аспекте нормальной и извращенной регенерации ткани, фиброза, роста и метастазирования карцином. Углубленное изучение этих вопросов позволит расширить и, возможно, коренным образом изменить взгляд на морфогенез и лечение вышеуказанных процессов.

Ключевые слова. Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ), мезенхимально-эпителиальная трансформация (МЭТ), морфогенез патологических процессов, мезенхимальные маркеры.

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSFORMATION AND ITS SENSE IN MORPHOGENESIS OF THE TYPICAL PATHOLOGICAL PROCESSES

V. M. Blagodarov, M. V. Danylishina, M. D. Ivanova, N. N. Lagoda, O. G. Rudnitskaia
O.O. Bohomolets National Medical University

Abstract. Induction of EMT can compromise mechanical and physiological integration of tissue, inappropriate induction this process can have unbeneficial outcomes. Chronic inflammation or tissue trauma can stimulate fibrosis. Moreover, the ability of transformed cells to separate from surrounding cells and to penetrate into or through surrounded tissues is very dangerous, and over - when a cell acquires features of malignant tumor. This ability is an important point in understanding of the growth and metastasis of malignant tumors. EMT is also involved in tumor progression by increasing in the resistance to apoptosis. Also several investigations were conducted to determine the individual extracellular factors and pathways that regulate EMT. MET studies are being actively introduced, as opposite process. Both processes leave a lot of unresolved questions in the aspect of normal and distorted tissue regeneration, fibrosis, growth and metastasis of carcinomas. In-depth study of these questions will increase and may radically change the point of on morphogenesis and treatment of these processes.

Keywords. Epithelial-mesenchymal transformation (EMT), mesenchymal-epithelial transformation (MET), morphogenesis of pathological processes, mesenchymal markers.

Список літератури в редакції