**Лекция 10. Механизмы метастазирования раковых опухолей. Особенности прогрессии лейкозов.**

Известно, что главной опасностью онкологических заболеваний являются метастазы – больные клетки, которые отделяются от раковой опухоли и разносятся кровью по организму, заражая здоровые органы. Ученые из Института Вейцмана (Реховот) обнаружили ряд новых данных о процессе образования метастаз при заболевании раком молочных желез. Это исследование, опубликованное в онлайновое версии журнала Nature Cell Biology, может в будущем привести к созданию эффективных лекарств против рака груди.

Для того, чтобы клетка отделилась от опухоли, она должна получить от организма так называемый "приказ о подготовке". Роль приказа исполняет особое вещество, именуемое "фактором роста", которое, помимо основной задачи, способно также активизировать множество побочных процессов в клетке, включая разделение и дифференциацию.

Включение в работу "фактора роста" кладет начало ряду последовательных изменений в структуре клетки, в том числе на белковом уровне. Для изучения этих процессов, обусловленных с одной стороны "фактором роста", а с другой – генетической природой клетки, была создана команда исследователей, которую возглавил профессор Йосеф Ярден.

Изучив все изменения, которые происходят с клеткой после включения "фактора роста", ученые обратили внимание на группу белков под названием "тенсин", которые отвечают с одной стороны, за стабильность клеточной структуры, а с другой – за миграции больных клеток.

Ученые обследовали образцы тканей, взятых у 300 женщин, больных раком груди в различных стадиях, и обнаружили четкую корреляцию между активностью "фактора роста" и уровнем "блокирующих" онкологию белков. Высокий уровень этого белка, в свою очередь, был напрямую связан с воспалением лимфатических узлов –"перевалочной станцией" раковых клеток на пути к здоровым органам.

Исследователи также проверили ряд лекарств, способных блокировать работу "фактора роста" и пришли к выводу об эффективности этого метода. Профессор Ярден отмечает, что обнаружение и изучение механизма распространения метастаз открывает принципиально новую страницу в лечении онкологических заболеваний.

Какими естественными способами (не пребегая к лекарствам) можно уменьшить уровень факторов роста, вы можете прочитать в специальной брошюре здесь.

В отличие от обычной, нормальной сосудистой сети, которая быстро созревает и стабилизируется, кровеносные сосуды опухоли имеют структурные и функциональные аномалии. В них нет перицитов

– клеток, функционально связанных с сосудистым эндотелием и крайне важных для стабилизации и созревания сосудистых структур. Кроме того, сосудистая сеть опухоли имеет хаотическую организацию, с извитостью и повышенной проницаемостью сосудов,

а ее выживание и пролиферация зависят от ростовых факторов. Эти сосудистые аномалии, которые в большей степени обусловлены избыточной продукцией ростовых факторов, формируют условия, благоприятные для роста опухоли.

Для раковых клеток характерно увеличение уровня стимуляторов неоангиогенеза. В отсутствие кровоснабжения опухоли получают кислород и питательные вещества путем диффузии и обычно не вырастают более 1-2 мм в диаметре. Начало ангиогенеза ведет к формированию нового кровоснабжения и облегчает быстрый рост и метастазирование опухоли, ставшей благодаря этому активной. Хотя в опухолевом ангиогенезе участвуют много ростовых факторов, установлено, что VEGF является самым мощным и доминирующим из них. Нарушение кровоснабжения опухоли может подавить ее последующий рост. Предполагается, что блокирование опухолевого роста возможно путем подавления образования и активностиростовых факторов ангиогенеза или непосредственным воздействием на вновь образованные, незрелые кровеносные сосуды. Такой способ воздействия на опухоль не вызывает ее эррадикации, а всего лишь ограничивает ее рост, переводя заболевание в вяло текущий хронический процесс. Анти-VEGF терапия подавляет рост новых опухолевых сосудов и вызывает обратное развитие недавно сформировавшегося сосудистого русла.

VEGF позволяет незрелым, функционально неполноценным кровеносным сосудам опухоли выжить. Блокада VEGF вызывает обратное развитие этих незрелых сосудов, не влияя при этом на зрелые, полноценные сосуды.

Метастазы опухолей в местные и регионарные лимфоузлы, куда опухолевые клетки попадают по лимфатическим сосудам, представляют собой ранний этап метастазирования. В ряде исследования было показано, что VEGF индуцирует как лимфангиогенез, так и распространение опухолевых клеток в регионарные лимфатические узлы. Ученые высказали предположение, что экспрессия ростовых факторов типа VEGF может определять способность опухоли к метастазированию.

VEGF может подавлять иммунный ответ организма хозяина на опухоль. Опухоли обладают рядом механизмов, которые позволяют им избежать иммунного ответа организма хозяина. Один из этих механизмов подразумевает ингибирование дендритных клеток -антиген-презентирующих клеток, которые стимулируют В- и Т-лимфоциты. VEGF препятствует функциональному созреванию дендритных клеток из их гемопоэтических клеток-предшественников. Таким образом, секреция VEGF опухолью может иметь важное значение в подавлении иммунного противоопухолевого ответа.

Усиление экспрессии VEGF опухолью коррелирует с неблагоприятным прогнозом. При целом ряде онкологических заболеваний у человека экспрессия VEGF усиливается (таблица). Несколько исследований также продемонстрировали усиление экспрессии VEGF в стромальных клетках, ассоциированных с опухолью; возможно, в них экспрессия усиливается под влиянием факторов окружающей микросреды, созданных самой опухолью.

При многих видах опухолей усиление экспрессии VEGF коррелирует с неблагоприятным прогнозом, в том числе с агрессивным ростом опухоли, рецидивами, метастазированием и уменьшением выживаемости. Кроме того, экспрессия VEGF коррелирует с повышением плотности микрососудистой сети в опухоли, что само по себе служит индикатором прогноза при различных онкологических заболеваниях.

С учетом выше описанных характеристик VEGF становится ясно, что ингибирование VEGF представляет собой новаторский подход к противоопухолевой терапии, который может:

\*Привести к обратному развитию незрелых кровеносных сосудов, типичных для опухолей

\*Снизить проницаемость сосудов и, тем самым, внутриопухолевое давление

\*Уменьшить вероятность метастазирования опухоли.

Можно ожидать, что эти эффекты блокады VEGF на сосудистую сеть опухоли не повлияют на нормальные, зрелые, сосуды, выживание которых не зависит от VEGF. Кроме того, ингибирование VEGF дополнило бы современные методы лечения, в частности, химиотерапию и противоопухолевую биотерапию, увеличив проникновение препаратов в опухолевые клетки благодаря обратному развитию аномального сосудистого русла опухоли и снижению внутриопухолевого давления. Эти наблюдения позволяют предполагать, что подавление активности VEGF может стать обоснованным принципом терапии целого ряда опухолей.