

Н.М. Бережная
В.Ф. Чехун

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: система соединительной ткани, онкогенез, мезенхимальная стволовая клетка, миграция, микроокружение, стимуляция роста опухоли, ангиогенез, иммуносупрессия, ниши, эпителиально-мезенхимальный переход, везикулы, miRNAs.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ОНКОГЕНЕЗ. IV. МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА: ЧТО ОПРЕДЕЛЯЕТ НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ЕЕ ДЕЙСТВИЯ?

Мезенхимальная стволовая клетка (MSC) обладает рядом свойств, отличающих ее от других клеток соединительной ткани, может оказывать разнонаправленное влияние (стимуляция и ингибция) на опухолевый рост. В то же время MSC сейчас достаточно широко используются для лечения ряда заболеваний, в том числе неонкологических. Учитывая изложенное, целью данного обзора явилось направленное рассмотрение роли и механизмов участия MSC в развитии злокачественных новообразований. Проанализированы современные данные о тропизме MSC и ее миграции в микроокружение опухоли, влиянии на опухолевый рост (включая формирование ниш), на ангиогенез и иммунологические процессы (в отношении которых проявляется преимущественно супрессивное действие). Рассмотрено значение MSC и их везикул в эпителиально-мезенхимальном переходе, изменение свойств опухолевых клеток и характера роста опухоли (интенсивность пролиферации, метастазирования). Обсуждаются вопросы гетерогенности MSC, а также влияния микроокружения на их функционирование. Подчеркивается, что роль MSC в опухолевом процессе выходит за рамки микроокружения. Постулировано, что сформированные в настоящее время представления об участии MSC в опухолевом росте достаточно противоречивы, что обосновывает настороженность в отношении последствий клинического использования MSC и необходимость выработки дополнительных критериев для применения этих клеток в терапии.

В предыдущих сообщениях нами были обсуждены вопросы участия различных компонентов (клеточных и внеклеточных) соединительной ткани (СТк) в онкогенезе и их роли в формировании резистентности к химиопрепаратам. На основании данных преимущественно последнего десятилетия сделано заключение, что все составляющие СТк могут включаться в опухолевый процесс с определенными различиями в степени выраженности в зависимости от биологических свойств опухоли, ее локализации, особенностей микроокружения и др. [1–3].

Нельзя не обратить внимание также на возрастающий интерес к мезенхимальной стволовой клетке (mesenchymal stem cell — MSC). Вряд ли сегодня можно дать исчерпывающий ответ на вопрос, чем обусловлен этот повышенный интерес, однако уже очевидны бесспорные факты: неоднозначность влияния (стимуляция и ингибция) MSC на опухолевый процесс; широкое применение MSC для терапии и возможность их протуморогенного действия при использовании для лечения неонкологических

заболеваний [4, 5]. Анализ возможных причин такого действия MSC явился целью данного обзора, в котором отдельно рассматривается роль MSC в опухолевом процессе.

MSC свойственны биологические особенности, отличающие ее от других клеток СТк, эти особенности могут рассматриваться как приоритетные. К ним прежде всего относится способность дифференцироваться в различных направлениях. Так, работами последних лет показано, что MSC могут дифференцироваться не только в мезодермальном направлении — традиционный путь дифференцировки (остеобласты, хондроциты, адипоциты), но и по эндодермальному (эпителиальные клетки, гепатоциты), а также эктодермальному пути (нейроны, миоциты) [6–11]. Эти факты в высшей степени принципиальны и, по всей вероятности, свидетельствуют о необходимости разработки критериев прогнозирования путей дифференцировки MSC при их использовании с целью терапии у больных с патологией различных органов и тканей. Не менее важ-

ным свойством MSC является тропизм и миграция к поврежденным (патологическим) участкам тканей [12, 13]. Наряду с этим MSC обладают множеством других свойств, что позволяет им включаться как в сохранение нормального тканевого гомеостаза, так и в патогенез различных заболеваний; в поддержание гемопоэза путем влияния на гемопоэтическую стволовую клетку; участвовать в регенерации поврежденных тканей; оказывать чрезвычайно широкий спектр влияний на систему иммунитета; регулировать ангиогенез (Анг) [14–17]. В последнее время стало известно, что MSC влияют на процессы репродукции, а также на дифференцировку эндотелиальных клеток (ЭК), что значительно расширяет представление о физиологической регуляции с участием MSC [18–20].

Миграция MSC в микроокружение опухоли (МО) и контакт с опухолевыми клетками (ОК) сопровождается приобретением новых свойств и способности проявлять себя в новом качестве («educated») — MSC становятся TAMSC (tumor-associated/опухолеассоциированные MSC). Подобно опухолеассоциированным фибробластам (cancer-associated fibroblast — CAF) и нейтрофилам (tumor-associated neutrophils — TANs) TAMSC поддерживают пролиферацию ОК, усиливают Анг, инвазию и метастазирование (Мет); присутствие MSC необходимо также для превращения костномозговых фибробластов в CAF [21, 22]. Рис. 1 иллюстрирует

основные пути дифференцировки MSC и ее участия в патогенезе злокачественного роста.

Следует отметить, что наряду с данными об участии MSC в усилении роста опухолей различного генеза и локализации (доминирующее влияние), накапливается информация о возможности этих клеток ингибировать рост опухоли. Иными словами, MSC способны к разнонаправленному участию в опухолевом процессе [23]. Среди множества путей включения MSC в патогенез этого процесса, в первую очередь, следует отметить: миграцию в МО и взаимодействие с ОК, влияние на Анг, регуляцию активности клеток системы иммунитета, участие в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП), включение в формирование периваскулярных и других ниш; роль везикул, выделяемых MSC. Нет необходимости аргументировать, сколь сложна оценка такого многообразия влияний MSC. Вопрос еще более усложняется в связи с имеющимися сообщениями о том, что применение MSC с терапевтической целью при патологии костей, сердца, печени может приводить к трансформации клеток в злокачественный фенотип, что имеет в высшей степени принципиальное значение.

ТРОПИЗМ И МИГРАЦИЯ MSC

Как уже отмечалось, тропизм MSC к поврежденной ткани (травмы, ожоги, различные дегенеративные процессы, воспаление, злокачественный рост и др.) — одно из важнейших биологических свойств этих клеток [24, 25]. Тропизм MSC не один год является предметом активного изучения, и поэтому сегодня много известно о его механизмах, однако эта информация еще далека от исчерпывающей. Последние годы принесли данные о том, что процесс миграции MSC в опухоль происходит с участием различных сигналов (факторов), сопровождается появлением характерных маркеров (α -smooth muscle actin — α -SMA) и требует присутствия фибробласт-специфического протеина FSP-1 [21, 26].

Причины тропизма MSC еще не в полной мере выявлены. Но уже сегодня перечень факторов тропизма этих клеток достаточно велик: аутокринный фактор миграции ANF; ростовые факторы: TGF β (трансформирующий фактор роста бета), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), FGF-2 (основной фактор роста фибробластов), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), PGF (плацентарный фактор роста); интерлейкины: IL-6, IL-8; хемокины семейств CXC (GRO α , GRO β , CXCL-12) и CC (CCL-2, CCL-5); матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases — MMPs), в частности MMP-1 [27–32].

При наличии большого количества факторов, обеспечивающих миграцию MSC, одно из центральных мест принадлежит хемокину SDF-1 (CXCL-12) — фактору стволовой клетки, который не только способствует миграции, но и усиливает рост. Регуляция продукции этого фактора происхо-

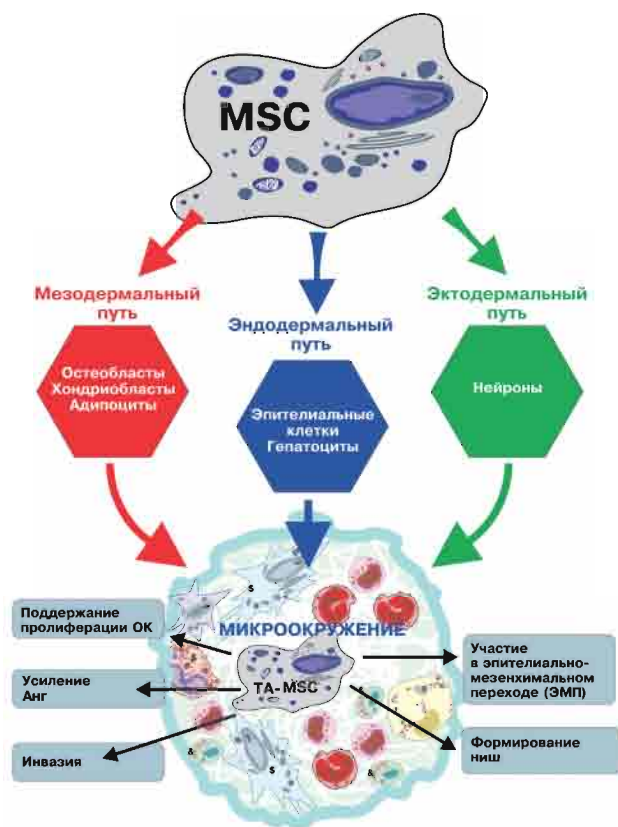


Рис. 1. Основные пути дифференцировки MSC и ее участия в опухолевом росте

дит с участием p53, который ингибирует миграцию и снижает продукцию SDF-1. p53 рассматривают как один из основных факторов регуляции взаимодействия MSC с ОК. Однако предполагают также, что SDF-1 — не единственный регулятор этих взаимодействий [33].

Получены новые данные о том, что тропизм MSC коррелирует с уровнем MMP-1 и IGF-2 (инсулиноподобный фактор роста). MSC, секретирующие MMP-1, приобретают способность к активной миграции под влиянием IGF-2, «освобожденного» этой металлопротеиназой из белок-белкового комплекса IGF-2/IGF2BP-2, в котором данный фактор циркулирует в неактивном состоянии [26].

Процесс миграции MSC в МО обеспечивает большое количество факторов; в то же время есть основание говорить об их дифференцированном влиянии, которое по-разному проявляется в различных опухолях. Например, при раке молочной железы и глиомах в аккумуляции MSC в опухоли участвуют многие цитокины и хемокины (в первом случае — IL-6, IL-8, PGF, PDGF, HIF-1 и др.; во втором — TNF α , IFN γ , TGF β , PDGF, SDF-1 (CXCL-12), CCL-2, CCL-5 и др.). В отличие от указанных опухолей при меланоме, раке желудка и легкого перечень факторов, необходимых для миграции MSC, существенно меньше [5, 34, 35].

В МО MSC взаимодействуют с ОК, и направленность этого взаимодействия во многом определяет исход опухолевого процесса. Миграция MSC в МО может способствовать их дифференцированию в CAF, которые, как известно, занимают одно из ведущих мест в усилении роста опухоли [1, 36]. Трансформироваться в CAF в условиях МО могут MSC практически любой локализации (костный мозг, жировая ткань, различные органы и ткани). Необходимые для такой трансформации условия различны: в частности, MSC костного мозга трансформируются в CAF при участии, в первую очередь, TGF β -1, который связывается со своим рецептором на MSC [37].

Взаимодействие MSC с ОК происходит либо путем их непосредственного контакта, либо опосредованно, благодаря действию растворимых факторов (цитокинов) и везикул, которые вызывают увеличение числа ОК и поддерживают их рост [38].

Представление о влиянии MSC на ОК становится еще более объемным, если учесть, что MSC участвуют во всех этапах роста, включая Мет. Примером такого влияния могут быть данные, полученные при изучении рака яичника. Авторы отмечают важный факт — взаимодействие MSC с ОК способствует формированию ниш, что может иметь значение при определении новых подходов к терапии [39, 40]. Является ли такое влияние MSC характерным для опухолей другого происхождения и локализации — предстоит выяснить. Объективная оценка характера взаимодействия MSC с ОК в МО в настоящее время очень сложна, и, по всей вероятно-

сти, одним из объяснений этому может служить гетерогенность MSC.

В заключение можно констатировать, что при наличии многих вопросов, которые подлежат дальнейшему изучению, в настоящее время не вызывают сомнений следующие факты: тропизм MSC к участкам тканей с патологическими процессами, в том числе с опухолевым, — биологическое свойство этих клеток; миграция MSC осуществляется при дифференцированном участии различных факторов; взаимодействие MSC с ОК в МО, во-первых, модифицирует его, во-вторых, во многом определяет характер развития опухолевого процесса.

MSC И СТИМУЛЯЦИЯ АНГ

Одним из основных патогенетических механизмов роста опухоли является неоваскуляризация, развитие которой, как известно, связано с действием различных проангиогенных факторов. MSC — активный источник выделения многих из этих факторов: IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, TGF β , TGF α , TNF α , PDGF-2 и др. [1, 41–43]. MSC различных опухолей могут отличаться по спектру и содержанию цитокинов, что является одной из причин разнообразия их действия на опухоль. Независимо от этого, с различной степенью интенсивности MSC усиливают Анг, во многом обеспечивая неоваскуляризацию в МО [44]. Определен новый регулятор патологического Анг — LRG-1 (лектин-обогащенный альфагликопротеин-1). Продукция этого фактора способствует TNF α , который выделяется и MSC [45].

Ангиогенное действие MSC изучалось при многих опухолях. Например, при использовании клеток рака молочной и предстательной железы человека показано, что как в системах *in vitro*, так и *in vivo* (в опытах на бестимусных мышцах) имеет место проангиогенное действие за счет таких факторов, как VEGF и IL-8, что сопровождается усилением опухолевого роста [46]. Интересна точка зрения авторов, которые полагают, что MSC действует как компонент фиброваскулярной сети, включающей перициты, необходимые как для формирования микрососудов при неоваскуляризации, так и для дифференциации фибробластов, необходимых для ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ).

Способностью усиливать неоваскуляризацию и рост опухоли обладают MSC различной локализации, однако выраженность такого их действия варьирует. Большей стимулирующей активностью обладают, как правило, резидентные и костномозговые MSC, меньшей — MSC пуповинной крови. Сравнительный анализ изучения MSC при раке желудка показал, что резидентные MSC обладают более выраженным эффектом, чем костномозговые [47]. Превалирование стимулирующего эффекта резидентных MSC проявляется в их способности индуцировать не только Анг, но и другие

механизмы усиления роста: иммуносупрессию, ЭМП, трансдифференцировку в CAF, формирование прометастатического фенотипа ОК [5]. Различия в стимулирующем действии MSC проявляются и при сравнении костномозговых MSC с клетками пуповинной крови. Нередко MSC пуповинной крови могут супрессировать рост опухоли. Такое действие отмечено при лимфопролиферативных заболеваниях (эритробластома, лимфома и др.), а также некоторых солидных опухолях (рак желудка, печени, предстательной железы). При этом, как отмечают авторы, наряду с супрессирующим действием повышается и чувствительность к химиопрепаратам [5, 48, 49].

Со временем выяснилось, что наряду с действием традиционных факторов, обеспечивающих включение MSC в Анг, имеют место и другие механизмы его усиления. В частности, получены данные, что MSC выделяют экзосомы, содержащие miRNAs, которые не только усиливают Анг, но и поддерживают гипоксию с участием HIF-1 α (индуцируемый гипоксией транскрипционный фактор) [50]. Такая способность miRNAs, выделяемых MSC, послужила стимулом к расширению соответствующих исследований. Отмечено, что способность miRN-100 экзосом сопровождается дозозависимой модуляцией сосудистых реакций в МО при раке молочной железы. Такое действие экзосом реализуется через внутриклеточный сигнальный путь, включающий мультифункциональную серин-треониновую протеинкиназу mTOR (mammalian target of rapamycin) [51]. Нельзя не отметить и данные, полученные при изучении глиобластомы, что MSC дифференцируются в перициты, которые, как известно, необходимы для неоваскуляризации. При этом выделены MSC, состоящие из двух субпопуляций — CD90⁻ и CD90⁺, которые активно включаются (значительно активнее, чем другие MSC) в неоваскуляризацию [52].

Определены и другие miRNAs, ответственные за Анг. К ним, в частности, относятся miRN-30b, miRN-30c, miRN-421, что показано при использовании культуры клеток HUVEC [53]. Выявлено также, что miRN-125a, выделенная из MSC жировой ткани, после переноса в ЭК, усиливает Анг путем подавления ингибитора Анг DLL-4 (delta-like 4) [54].

Активная способность MSC к продукции проангиогенных факторов определяет один из основных подходов к терапии — необходимость торможения этой активности. Примером такого подхода может быть генно-инженерная модификация MSC путем введения гена ингибитора Анг *PEDF* (pigment epithelium-derived factor). Интракраниальное введение супернатанта модифицированных MSC мышам с первичной глиомой подавляло ее рост [55].

В высшей степени интересны (но еще не получили полного объяснения) данные, что MSC способствуют экспрессии рецептора фактора VEGF-A — VEGFR-1/FLT-1. Не может не вызывать удивления, что указанный рецептор участвует в образовании

преметастатического кластера еще до появления ОК в нишах. Вопрос о том, с участием каких механизмов и сигналов осуществляется этот процесс, остается открытым и загадочным, однако факт участия в нем VEGFR-1 достоверен [56, 57].

Представленные результаты показывают, что MSC активно влияют на Анг, используя с этой целью различные механизмы. Резюмируя, следует отметить: способностью к регуляции Анг обладают MSC различной локализации (резидентные, костномозговые, жировой ткани, пуповинной крови); MSC выделяют разнообразные проангиогенные факторы; в регуляцию Анг активно включаются miRNAs; проангиогенным действием обладают также и экзосомы MSC. Основные факторы неоваскуляризации с участием MSC представлены на рис. 2.

MSC И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Влияние MSC на иммунологические процессы уже не первый год является предметом активного изучения. В результате стало возможным обоснованное заключение, что MSC обладают большими возможностями воздействия на систему иммунитета; это влияние распространяется практически на все компоненты этой системы и имеет преимущественно супрессирующий характер [2, 44, 58–60]. MSC осуществляют также контроль за воспалением; участвуют в созревании дендритных клеток, цитотоксичности Т-лимфоцитов, активности естественных киллеров (natural killer cells — NK), влияют на В-лимфоциты (в частности секрецию антител) и др. [61–63].

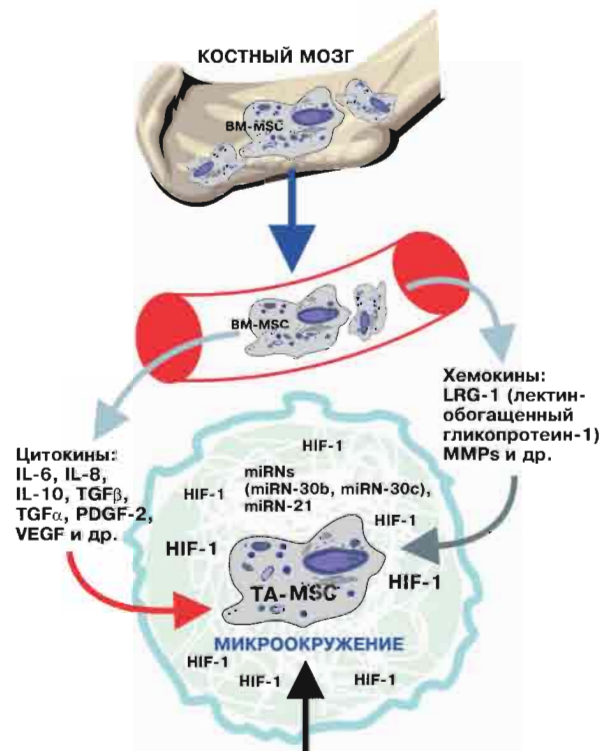


Рис. 2. Опухлеассоциированные MSC (TA-MSC) в Анг

Имеются данные, иллюстрирующие иммунологически опосредованное участие MSC в усилении роста опухоли. На основании проведенного мета-анализа исследований с использованием различных модельных систем показано, что MSC костного мозга и жировой ткани способствуют как инициации, так и дальнейшему росту опухолей [64].

Подобно другим эффектам, влияние MSC на систему иммунитета может проявляться как при непосредственном контакте с ее различными клетками, так и опосредованно — с помощью растворимых факторов (цитокинов). Степень иммуносупрессии становится особенно выраженной при непосредственном взаимодействии MSC и клеток системы иммунитета [65, 66]. Под влиянием цитокинов происходит дифференцировка MSC в CAF — процесс, который имеет принципиальное значение для патогенеза опухолевого роста [67]. Значение этого процесса заключается прежде всего в том, что CAF могут индуцировать ЭМП. Данные, подтверждающие такую возможность, получены при изучении клеток рака молочной железы, когда была установлена возможность индукции паракринной регуляции с участием TGF β [68].

MSC активно влияют на врожденный иммунитет, в частности, через изменение продукции таких цитокинов, как IL-6, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), которые модулируют активность макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток. К влиянию MSC чувствительны и NK, что связано с воздействием TGF β и простагландина PGE-2. Перечисленные цитокины оказывают и ряд других эффектов, модулируя апоптоз, цитотоксичность, интенсивность респираторного взрыва и др. [69]. Существенную роль играет при этом ингибитор рецептора TLR-4 клеток костного мозга [70].

В сферу влияния MSC входят различные популяции фагоцитирующих клеток. Бесспорный интерес представляет действие MSC на нейтрофилы. Установлено, что MSC регулируют их хемотаксис, активность и выживаемость. Указанные данные получены при изучении рака желудка, однако, как предполагают авторы, аналогичный процесс может происходить и при других солидных опухолях. Изучение взаимодействия MSC с нейтрофилами позволило установить еще один важный факт — такое взаимодействие может способствовать дифференцировке MSC в CAF с последующим выделением провоспалительных цитокинов, усилением Анг [44, 71].

Действие MSC распространяется и на другую популяцию фагоцитирующих клеток — макрофаги, которые приобретают злокачественный фенотип. В них активируются киназы группы ERK, транскрипционные факторы семейств STAT и NF- κ B, возрастает продукция проангиогенных и провоспалительных цитокинов (TGF α , GM-CSF, VEGF, IL-6, IL-8 и др.), а также моноцитарного хемотаксического протеина MCP-1 (группа CC-хемокинов).

Активированные макрофаги усиливают миграцию ОК (показано при изучении рака желудка), пролиферацию, ЭМП, Анг. Авторы приходят к заключению, что такую активацию макрофагов можно рассматривать как новый путь модуляции МО [72].

Наконец, MSC оказывают влияние и на моноциты, которые, в свою очередь, могут дифференцироваться в макрофаги, секретирующие иммуносупрессорный IL-10, что сопровождается экспансией регуляторных клеток, в частности Treg [73].

Супрессирующее влияние MSC на клетки врожденного иммунитета в значительной степени связано с Toll-like рецепторами последних. В частности, активация TLR-4 сопровождается экспрессией факторов клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-2), TLR-3, провоспалительным действием и усилением роста [74]. В иммуносупрессирующем влиянии MSC возможно участие разнообразных факторов: iNOS (NO-индуцируемая синтаза), простагландинов (PGE-2), G-CSF, TGF β . Супрессия с участием MSC во многом объясняется их способностью усиливать активность и выживание супрессорных клеток. В частности, MSC усиливают активность миелоидзависимых клеток (MDSC) костного мозга, которые подавляют *in vitro* пролиферацию T-лимфоцитов и усиливают *in vivo* рост клеток рака молочной железы (линия 4T1) [75].

Не менее широк и спектр влияний MSC на адаптивный иммунитет [1, 2], которое начинается уже с действия на дендритные клетки, что проявляется снижением распознавания последними опухолевых антигенов. Характер такого воздействия еще не в полной мере выяснен, однако уже имеются данные, что снижение распознавания может быть обусловлено некоторыми продуктами экзосом и компонентами ЭЦМ [76].

MSC способны дифференцированно изменять активность различных субпопуляций T-лимфоцитов, что иллюстрируют данные исследования продукции широкого спектра цитокинов лимфоцитами CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ субпопуляций [77, 78]. Появились данные о влиянии MSC на активность CD4 лимфоцитов в периферических тканях (в том числе опухолевой), опосредованном способностью MSC секретировать PD-L1/2 — лиганды рецептора PD-1 (programmed cell death 1; CD279) мембран лимфоцитов. Связывание этого рецептора с лигандами играет важную роль в обеспечении периферической толерантности через индукцию апоптоза T-лимфоцитов или их анергию (вследствие угнетения продукции цитокинов и хемокинов) [79].

Действие MSC на B-лимфоциты может проявляться по-разному: в одних случаях отмечают усиление пролиферации и/или продукцию антител, в других — ингибцию этих процессов [80, 81].

Несомненный интерес представляют данные, что не только MSC, но и выделяемые ими экзосомы оказывают влияние на систему иммунитета. Примером этому могут быть результаты изучения моноцитов,

которые под воздействием экзосом MSC дифференцируются в макрофаги с последующей экспансией регуляторных лимфоцитов Treg [73]. Установленный факт позволяет предполагать, что экзосомы MSC опосредованно влияют на формирование супрессии. Получены данные и о супрессирующем влиянии везикул MSC на В-лимфоциты и NK [82]. Общая информация о влиянии MSC на клетки системы иммунитета представлена на рис. 3.

В заключение далеко не полного рассмотрения особенностей действия MSC на систему иммунитета следует отметить два бесспорных факта: во влиянии MSC на систему иммунитета превалирует супрессорное действие, которое нередко имеет регуляторный характер; доказана (в ряде случаев) возможность стимулирующего действия MSC на функции некоторых клеток системы иммунитета. В то же время остается достаточное число неясных, а иногда и противоречивых данных. В связи с этим следует согласиться с Е. Мезеу, что для окончательного представления о характере действия MSC на иммунитет, особенно с учетом все расширяющегося их использования для терапии различных заболеваний, необходимы дальнейшие исследования [83].

ВЕЗИКУЛЫ MSC В СТИМУЛЯЦИИ РОСТА ОПУХОЛИ

К числу факторов, которые играют значительную роль в тканевом гомеостазе и практически во всех процессах, происходящих в МО (обеспечивая межклеточные взаимодействия), относятся и везикулы [3].

Независимо от источника происхождения везикул, они могут оказывать разнонаправленное действие, стимулируя или ингибируя рост ОК, а в некоторых случаях не оказывая какого-либо влияния на рост опухоли. Получены также данные о том, что

при определенных условиях везикулы способны защищать ОК от химиотерапии [84].

Обсуждая вопрос о роли везикул MSC, следует иметь в виду следующие принципиальные факты: во-первых, действие везикул MSC не всегда идентично непосредственному действию MSC; во-вторых, не только везикулы MSC влияют на ОК, но и ОК влияют на MSC. Естественно, что в связи с такой возможностью возникает вопрос: каковы критерии дифференцированной оценки непосредственного действия везикул? При ответе на этот вопрос могут иметь значение специфические маркеры MSC, которые не содержатся в других клетках МО. К таким маркерам относятся CD90 (рецептор для иммуноглобулина А) и CD73 (экзо-5-нуклеотидаза). Инкубация ОК с везикулами, содержащими эти маркеры, приводит к поглощению последних с различной степенью интенсивности, которая во многом зависит от биологических свойств ОК. Например, клетки рака молочной железы поглощают не более 19% внесенных везикул, а клетки карциномы яичника — 28% [85].

Поглощение везикул сопровождается приобретением ОК новых свойств — они становятся более гетерогенными, во многих случаях возрастает резистентность к химиопрепаратам, усиливается миграция, может снижаться интенсивность роста; в отдельных случаях эффект отсутствует [85–87]. Показаны и дистантные механизмы влияния экзосом на опухолевый рост. В частности, при карциноме носоглотки MSC могут усиливать пролиферацию ОК и их миграцию с помощью сигналов, индуцированных фактором роста фибробластов (FGF); главную роль в этом процессе играет рецептор FGFR-4 на ОК [88].

Везикулы MSC обладают значительными возможностями влияния и на систему иммунитета,

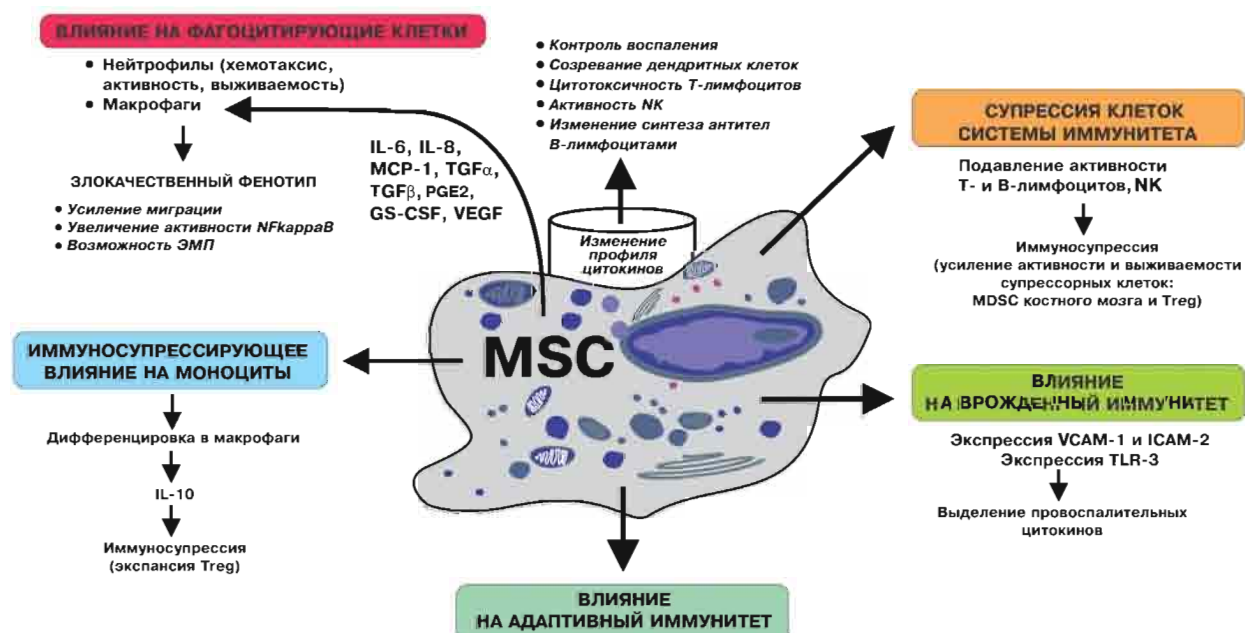


Рис. 3. Общая информация о влиянии MSC на клетки системы иммунитета

что объясняется содержанием в них различных растворимых иммунотропных факторов: IL-6, IL-10, PGE-2, IDO (indoleaminepirole-2-3-dioxygenase) и др. Не исключено, что между содержанием везикул MSC и собственно MSC существуют определенные различия — факт, который может иметь значение для определения тактики терапии [89]. Ранее отмечалось, что везикулы оказывают преимущественно супрессирующее влияние на клетки системы иммунитета [1, 2]. В некоторых случаях такое воздействие может отсутствовать, так как сопровождается ингибированием роста опухоли, что объясняется снижением секреции VEGF (соответствующие данные, полученные при исследовании рака молочной железы) [90].

Получены данные и об эффектах обратной направленности — о влиянии экзосом ОК на MSC. Показано, что экзосомы ОК (рака желудка, молочной железы, предстательной железы) могут участвовать в дифференцировке костномозговых MSC, MSC пуповинной крови и жировой ткани в САФ или миофибробласты с усилением проангиогенных, провоспалительных и проинвазивных свойств. Процесс может происходить с участием TGF β [91–93]. Следует также отметить, что MSC находятся под влиянием и других клеток МО. Например, экзосомы ЭК способны изменять миграцию MSC, секрецию растворимых факторов (в частности MMP-1, MMP-2, CCL-2, IL-6) [94]. Общая информация о возможных путях влияния везикул на опухолевый процесс представлена на рис. 4.

Резюмируя имеющиеся к настоящему времени данные о роли везикул MSC, можно заключить, что арсенал их возможностей достаточно велик, они образуют сеть межклеточных взаимодействий, в которую включаются различные биологически активные вещества многих клеток. Поэтому в настоящее время отсутствует возможность дифференцированной оценки влияния везикул MSC и везикул других клеток. Нельзя также не принимать во внимание, что эффект действия везикул зависит от ряда условий. Разработка подходов к идентификации происхождения и состава везикул, прогнозированию их эффектов — одна из важных задач, которая приобретает принципиальное значение при использовании MSC с целью терапии.

В заключении необходимо отметить, что изучение везикул MSC в опухолевом процессе, несмотря на стремительное развитие этой области исследований, ставит значительное количество вопросов, которые подлежат дальнейшему изучению.

MSC В ИНДУКЦИИ ЭМП

Формирование ЭМП с полным основанием рассматривается как переход ОК к злокачественному фенотипу, во многих случаях способствующий усилению Мет [95, 96]. Роль MSC в этом процессе чрезвычайно велика. MSC активно моделируют его, располагая для этого большими возможностями [97]. Роль этих клеток увеличивается, если учесть, что способностью к индукции ЭМП обладают не только MSC из различных источников, но и их культуральная среда. Культуральная среда

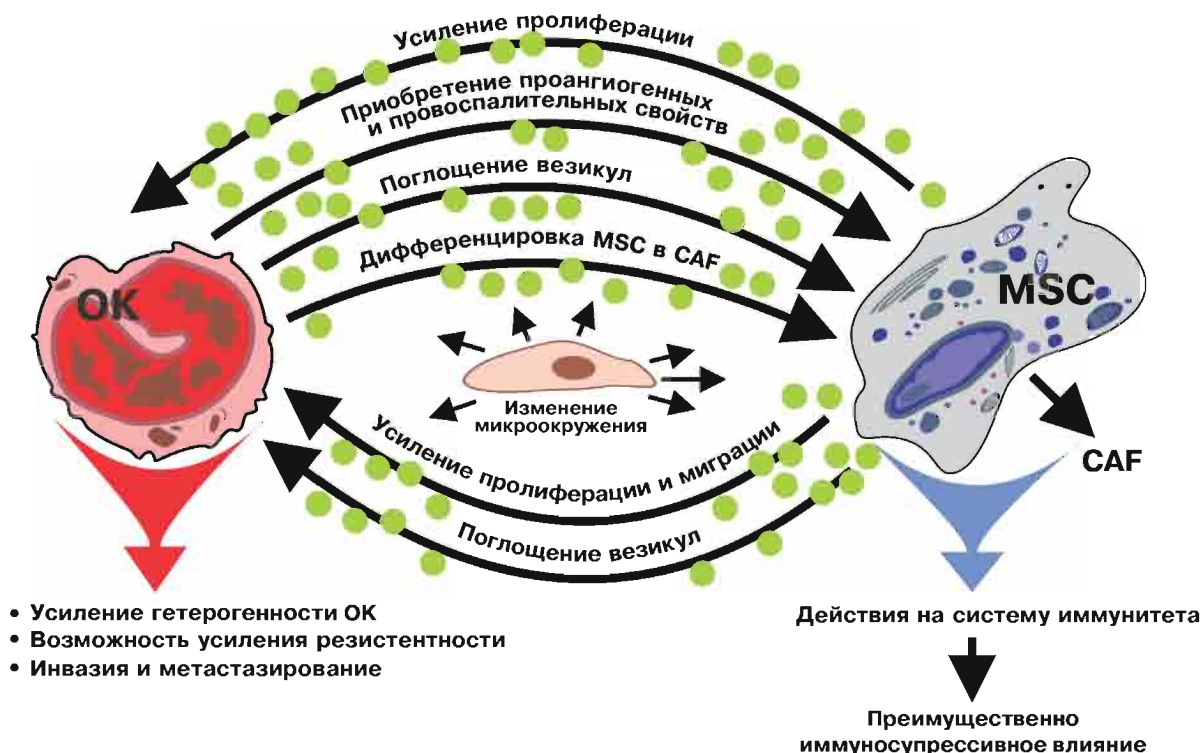


Рис. 4. Общая информация о взаимодействии MSC и ОК в МО

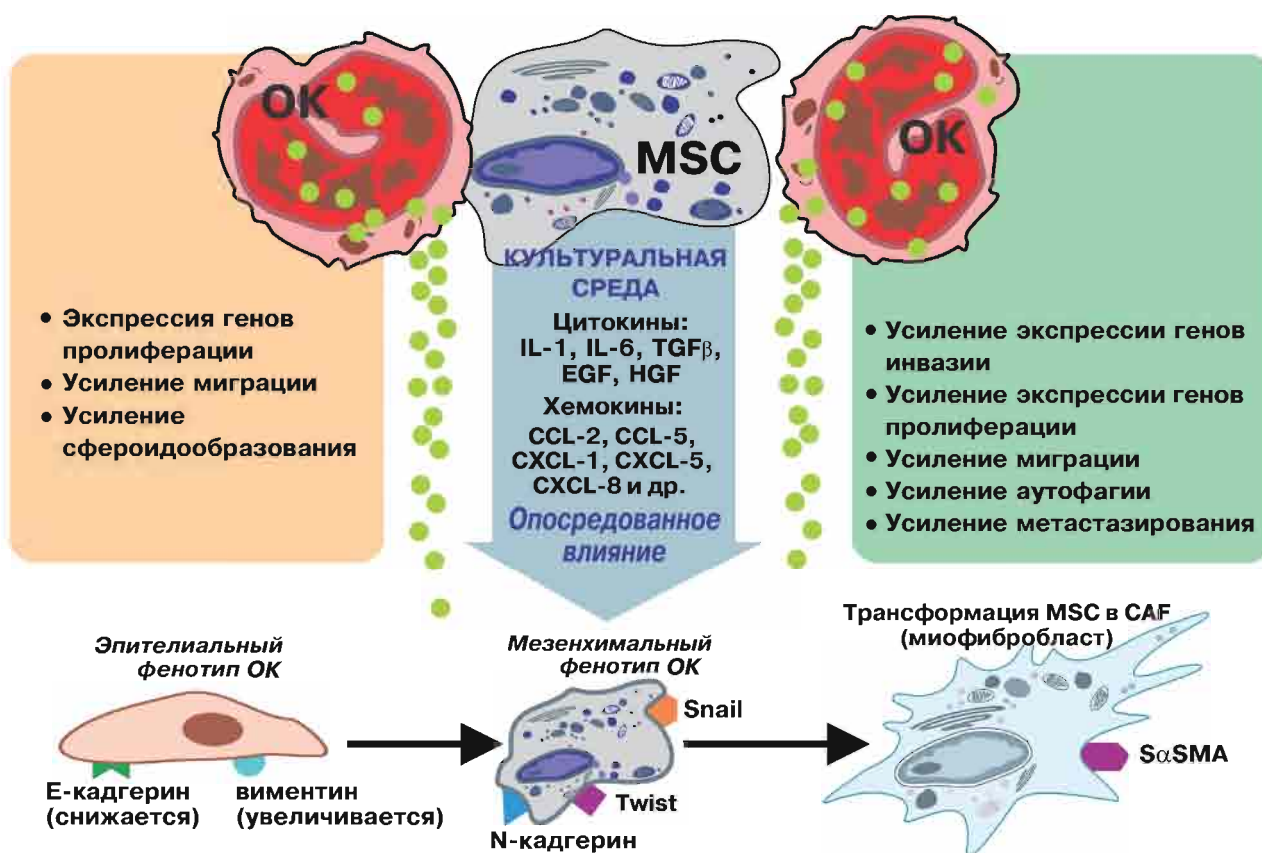


Рис. 5. Общая схема перехода эпителиального фенотипа в мезенхимальный с трансформацией в CAF

MSC содержит, в частности, фактор, усиливающий сферообразование, наличие которого сочетается со снижением экспрессии в ОК E-кадгерина и повышением экспрессии N-кадгерина [98]. Показано также, что культуральная среда MSC усиливает экспрессию активатора плазминогена (uPAR) и выделение TGF β , что способствует ЭМП. Эти факты не оставляют сомнений, что MSC могут усиливать ЭМП не только путем непосредственного контакта с ОК, но и опосредованно — путем выделения различных факторов [99, 100].

Влияние MSC на процессы ЭМП показано при изучении ряда опухолей: рака пищевода, молочной и предстательной железы [5, 44, 101–103].

Способность к индукции ЭМП свойственна MSC различной локализации; наибольшее количество работ посвящено изучению MSC костного мозга. Подобно костномозговым, MSC пуповинной крови усиливают миграцию ОК, в частности рака молочной железы (линия MDA-MB-231), что сопровождается активацией ERK-сигнального пути. Примечательно, что усиление миграции под влиянием MSC сочетается с другими проявлениями (ингибированием экспрессии E-кадгерина и одновременно увеличением экспрессии N-кадгерина и др.). К индукции ЭМП способны и MSC жировой ткани. На примере клеток глиомы показано, что эти MSC модифицируют *in vitro* биологические свойства ОК, снижая их адгезию, миграцию, а также вызывая изменения в ядрах [99].

Важная роль в развитии ЭМП принадлежит и цитокинам, которые секретируются не только MSC, но и другими клетками МО, активно влияя на его ремоделирование. Выраженной способностью к усилению ЭМП обладают: IL-1, IL-6, TGF β , EGF, HGF (фактор роста гепатоцитов), а также хемокины различных семейств [34, 104–106]. Есть основания предполагать неравнозначную роль цитокинов в индукции ЭМП клеток различных опухолей. Например, при взаимодействии MSC с клетками рака яичника под влиянием IL-6 усиливается ЭМП. Авторы рассматривают этот интерлейкин как основной в индукции в ЭМП [105]. Играет ли IL-6 аналогичную роль при других опухолях, в настоящее время неизвестно.

Определяются многие пути влияния MSC на ЭМП, рост опухоли и Мет. В частности, при совместном культивировании MSC с клетками аденокарциномы легкого (линия A549), показано, что MSC индуцируют не только миграцию ОК, но и аутофагию на фоне снижения экспрессии E-кадгерина и виментина [107]. Под влиянием MSC (и/или их культуральной среды) в ОК происходит экспрессия маркеров пролиферации (Ki-67, PCNA), антиапоптотических молекул (Bcl-2), белков NCOA-4, Fox, NMP-11, N-кадгерина, виментина (характеризующих, как известно, развитие ЭМП и переход к Мет), MMP (-2, -7, -9, -14), а также усиление Анг (повышение продукции VEGF) [108, 109].

Рис. 5 представляет информацию об основных этапах развития ЭМП.

Нельзя оставить без внимания то, что развитию ЭМП могут способствовать miRNs экзосом MSC костного мозга, в частности, относящиеся к семейству miR200- (miR200-a, miR200-b, miR200-c) [110].

В литературе имеется незначительное количество данных о возможности противоположного развития событий — обратного перехода мезенхимального фенотипа в эпителиальный — мезенхимально-эпителиальный переход [111–113]. Нет необходимости говорить о том, что возможность такого обратного перехода может быть чрезвычайно важным механизмом влияния на течение злокачественного процесса, однако для полноты представлений по этому вопросу необходимы дальнейшие исследования. Очень интересными, но, к сожалению, еще недостаточными являются данные, что в переходе к мезенхимальному фенотипу участвуют и компоненты ЭЦМ с последующей экспрессией его различных молекул, в частности коллагена [114].

Резюмируя, следует отметить, что переход эпителиального фенотипа в мезенхимальный — разносторонний процесс, индукция которого зависит от множества механизмов. Результатом этого перехода является ремоделирование МО — процесс, который обеспечивается различными факторами не только MSC, но и других клеток МО [5].

MSC В ФОРМИРОВАНИИ НИШ

Согласно современным представлениям, ниши — многокомпонентные образования, которые формируются клетками МО (MSC, фибробласты, перициты и др.), клетками врожденного и приобретенного иммунитета, микроваскулярной сетью, цитокинами, хемокинами, другими растворимыми факторами и компонентами ЭЦМ [115, 116]. Роль MSC в формировании ниш стала предметом активного изучения сравнительно недавно, но к настоящему времени уже достаточно данных для заключения, что они участвуют в формировании ниш разной локализации при развитии ряда солидных опухолей. Такие ниши, как предполагают авторы, могут быть мишенью для терапии [44, 117–120].

Представления о значении присутствия MSC в различных нишах существенно укрепились после обнаружения белка мефлина, который рассматривается как маркер MSC костного мозга и других тканей [121]. Другие клетки МО (эндотелиальные, эпителиальные, системы иммунитета) этот белок не экспрессируют. Наряду с этим мефлин выявляют на зрелых остеобластах и хондробластах, которые, как известно, имеют мезенхимальное происхождение, а также на адипозависимых предшественниках остеобластов, присутствие которых в нишах необходимо для поддержания гомеостаза [44].

Несмотря на то что MSC выявляются в нишах различной локализации, превалирующая информация к настоящему времени связана преимущественно с изучением ниш, располагающихся в костном мозге. Исследования в этом направлении привели

к заключению о чрезвычайно важной роли взаимодействия MSC с ОК для формирования ниш и исхода опухолевого процесса [120]. Показано, что присутствие MSC в нишах костного мозга может быть причиной раннего Мет за счет усиления Анг. В частности, такой факт отмечен при раке молочной железы [122]. В то же время при исследовании костномозговых ниш показано, что не только MSC, находящиеся в нишах, но и их культуральная среда могут по-разному влиять на рост ОК. Эти данные получены при исследовании гепатомы [123]. Складывается впечатление, что влияние MSC на ОК в нишах при различных опухолях неоднозначно и разнонаправлено, что создает понятные сложности при попытках обобщения информации.

Считается, что участие MSC в формировании ниш имеет важное значение для ОК, так как обуславливает их выживание и поддержание в «дремлющем» состоянии («dormancy»), что нередко является благоприятным для формирования резистентности и приводит к повторному (продолженному) опухолевому росту [124].

В высшей степени интересны данные, полученные при изучении костномозговых ниш больных с множественной миеломой. Результатом этих исследований явились выводы принципиального характера: определение межклеточных взаимодействий в нишах может быть основой индивидуальной терапии; определена группа нишезависимых молекул (N-кадгерин, CXCL-12), которые экспрессируются в условиях используемой авторами модели; использование такой системы исследований (модель 3D) позволило выявить различные варианты резистентности к химиопрепаратам (бортезомиб, доксорубицин и др.), что полностью отражало проявление клинической резистентности [125].

При изучении роли MSC в развитии острой миелоидной лейкемии выявлены их изменения на генетическом и эпигенетическом уровнях, которые, согласно точке зрения авторов, могут быть обусловлены особенностями МО [126]. Аналогичные изменения определены в различных компартментах, что дало основание ставить вопрос о перспективах воздействия на костный мозг с целью терапии при этом заболевании. При острой миелоидной лейкемии показана (хотя еще не имеет исчерпывающего объяснения) защитная роль MSC в клональной пролиферации бластов в костном мозге по отношению к ОК, находящимся в этих нишах [127]. Приведенные данные не оставляют сомнений в том, что MSC играют важную роль в формировании ниш как при солидных опухолях, так и лимфопролиферативных заболеваниях.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ MSC

Представленный материал, а также другие данные не оставляют сомнений, что MSC, присутствующие в МО, — гетерогенная популяция клеток, активность которых зависит от сочетания разнообраз-

ных факторов, и поэтому число субпопуляций MSC постоянно варьирует.

Выявляемая гетерогенность MSC зависит от множества причин: источника получения MSC и его локализации; биологических особенностей ОК и характера взаимодействия с MSC; метаболических особенностей ОК; биологической активности содержимого везикул; продукции цитокинов; спектра и уровня экспрессии Toll-like рецепторов; существенное значение имеют модель и система исследований, так как результаты, полученные *in vivo* и *in vitro*, не всегда совпадают.

Перечисленные выше моменты могут быть проиллюстрированы результатами ряда исследований. Как отмечалось, действие MSC во многом определяется биологическими особенностями ОК. Например, показано, что рост клеток рака легкого (линия LC2) не зависит от влияния MSC, в то время как они вызывают выраженное усиление роста клеток рака желудка (линия GSC-1); аналогичное действие оказывала и культуральная среда этих клеток. Авторы исследования показали, что усиление роста клеток рака желудка происходит под влиянием HGF, экспрессия которого усиливается при кокультивировании с MSC [34]. Различия, обусловленные биологическими особенностями опухоли, иллюстрируют и данные о том, что MSC костного мозга оказывают стимулирующее влияние на течение многих лимфо-пролиферативных заболеваний, однако при неходжкинских лимфомах они проявляют антипролиферативный эффект [128].

Факт значения биологических особенностей ОК отмечен и при действии MSC жировой ткани. MSC этой локализации усиливают активность роста многих опухолей, но тормозят рост плоскоклеточной карциномы человека (локализация в области головы и шеи) и снижают экспрессию маркеров ЭМП [129]. Способностью к противоопухолевому действию обладают MSC опухолей и некоторых других локализаций (рак молочной, предстательной железы), но такая способность имеет определенные различия [130, 131]. MSC пуповинной крови могут в некоторых случаях, в частности при глиобластоме, оказывать разнонаправленный эффект в отношении роста, инвазии и миграции ОК [49]. Разнонаправленное действие может проявляться и при других опухолях. Механизмы торможения роста опухоли с участием MSC, по-видимому, весьма разнообразны и должны быть предметом отдельного рассмотрения.

При активном изучении MSC выявляют все новые свойства этих клеток, которые могут быть причиной их гетерогенности. Например, оценка метаболических особенностей различных клеточных компонентов ниши (включая и MSC) позволила установить, что все они изменяют свой метаболический фенотип, что повышает их способность включаться в контроль за репрограммированием МО [116]. Однако нельзя не учитывать, что метаболическим изменениям подвержена и ОК. Углуб-

ленное понимание особенностей метаболических процессов как в MSC, так и в ОК в последующем может дать возможность влияния на их взаимодействие и позволит определить новые подходы к терапии [132].

Гетерогенность MSC может быть связана и с различиями в экспрессии Toll-like рецепторов. Экспрессия тех или иных рецепторов этого семейства может способствовать приобретению MSC различных свойств. В частности, показано, что экспрессия Toll-1, -2, -3, -4, -5, -6 ассоциируется с усилением роста опухоли [133, 134]. Не менее важен и факт, свидетельствующий, что Toll-3 и -4 участвуют в поляризации MSC на MSC1 и MSC2. Значение этих субпопуляций различно: MSC1 (подобно макрофагам M1) участвуют в противоопухолевом действии, а MSC2 (подобно макрофагам M2) способствуют формированию метастазов; стимуляция MSC2 сопровождается ранним появлением метастазов [135].

Важную роль в гетерогенности MSC играют и различия в продукции цитокинов. В частности, при сравнительной оценке MSC пуповинной крови, амниотической жидкости и жировой ткани выявлены определенные различия в продукции таких цитокинов, как EGF, IL-6, IL-10, TNF α , TNF β , VEGF, а также металлопротеиназ (MMP-1, -8, -13). Так, MSC пуповинной крови отличаются высоким уровнем продукции TGF β и низким — EGF. MSC амниотической жидкости характеризуются высоким уровнем продукции MMP-8 по сравнению с MSC пуповинной крови [136]. Авторы отмечают, что MSC амниотической жидкости и жировой ткани во многом сходны, в то время как клетки пуповинной крови имеют отличающийся профиль цитокинов. Можно предположить, что расширение представлений о способности к секреции и продукции других цитокинов выявит новые различия.

Наконец, существует еще один достаточно сложный аспект проблемы: сравнительная оценка результатов, полученных в системах *in vivo* и *in vitro*. К сожалению, они не во всех случаях совпадают. Примером этому может служить сравнительное изучение влияния MSC на клетки рака легкого (линия A549) и пищевода (линия Eac-109). В условиях *in vitro* MSC ингибировали пролиферацию и рост ОК, однако *in vivo* отмечена стимуляция роста, что сопровождалось усилением экспрессии ядерного антигена пролиферации PCNA, белков Bcl-2, Bcl-XL, металлопротеиназы MMP-2. Подчеркивая возможность противоположных эффектов MSC в системах *in vivo* и *in vitro*, авторы делают заключение о необходимости поиска дальнейших критериев применения MSC с терапевтической целью [137].

Таким образом, в настоящее время имеется значительное число фактов (преимущественно на клеточном уровне), которые свидетельствуют о гетерогенности MSC. Дальнейшее изучение этого феномена следует рассматривать как чрезвычайно важное направление в исследовании этих клеток, так как

оно может быть использовано для их дифференцированного применения с различными целями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подводя итоги представленных результатов, следует признать, что успехи, достигнутые в изучении роли MSC в опухолевом процессе, несомненно, значительны. Ценность полученных данных ни в коей степени не уменьшается наличием многих вопросов, которые ждут своего разрешения.

Имеющаяся к настоящему времени информация позволяет сделать два принципиальных заключения: первое — в условиях МО MSC способны, в зависимости от многих приводящих факторов, либо стимулировать, либо ингибировать рост опухоли; второе — MSC из различных источников включаются во все патогенетические механизмы роста опухоли независимо от ее локализации, гистогенеза [76]. Способность MSC к разнонаправленному действию в МО проявляется в различных опухолях и не должна вызывать удивления, так как разнонаправленность действия — закономерный процесс, который в условиях роста опухоли оказывает влияние не только в отношении клеток системы СТк, но и других, в частности клеток системы иммунитета. Поэтому поставленный совсем недавно I.S. Hong и соавторами вопрос: MSC — враг или друг? [138] можно модифицировать: когда и почему MSC проявляет себя как враг, а когда — как друг? Полный ответ на этот вопрос, очевидно, станет возможным после расширения представления о молекулярных механизмах взаимодействия MSC с клетками МО.

Сегодня предпринимаются попытки выявления общих закономерностей действия MSC. Примером таких попыток может служить публикация [139], в которой предполагается, что разнообразие действия MSC обусловлено этапом опухолевого процесса. К сожалению, это не объясняет механизмов влияния MSC на каждом этапе роста, что вполне обоснованно отмечают и сами авторы.

Весь накопленный опыт показывает, что MSC принадлежит одно из центральных мест как в формировании особенностей МО, так и характера их взаимодействия с ОК. Есть основания рассматривать MSC как ключевой регулятор МО, располагающий большими возможностями влияния на течение опухолевого процесса [76]. В то же время не только динамику опухолевого роста, но и исход терапии определяет общее состояние МО, зависящее от множества клеточных и внеклеточных компонентов [140]. Общее состояние МО рассматривается как в высшей степени принципиальное и для биологических особенностей ОК, которые подвергаются изменениям на всех этапах роста [1–3].

В условиях МО MSC активно взаимодействуют со всеми его компонентами, что сопровождается выделением разнообразных биологически активных веществ. Динамичность состава МО с выраженными различиями в зависимости от локализации

и свойств опухоли создает все условия для формирования гетерогенности MSC. Поэтому на каждом этапе опухолевого роста существует очень сложная система взаимоотношений: МО изменяет функциональную активность MSC, модифицированные MSC уже с новыми возможностями продолжают преобразовывать МО, что, в свою очередь, не может не отражаться на биологических свойствах ОК [141]. В итоге создается своеобразный порочный круг, и, соответственно, возникает закономерный вопрос: каким образом этот порочный круг можно разорвать? Специфика взаимодействия между различными компонентами МО при росте различных опухолей чрезвычайно усложняет ответ на него. Сегодня такой ответ представляется преждевременным, а возможно, и нереальным.

Нельзя не остановиться на данных, свидетельствующих, что роль MSC в опухолевом процессе выходит за рамки МО. Несомненный интерес представляет способность MSC поддерживать рост стволовой раковой клетки, что продемонстрировано при изучении адипоцитов, которые являются важным компонентом МО и способствуют опухолевой прогрессии [139–143]. Не менее важно и другое общебиологическое свойство MSC — участие в поддержании роста стволовой кроветворной клетки, что показано при трансплантации костного мозга [139, 144].

К ключевым свойствам MSC следует отнести их способность к цитотоксическому действию. Например, при исследовании MSC и клеток рака предстательной железы показано, что MSC оказывает такое действие при высоких концентрациях по отношению к ОК [139]. Проявляется ли эта способность относительно других ОК, предстоит выяснить.

Чрезвычайно быстрое накопление новых данных расширяет представление о роли MSC как при злокачественном росте, так и при другой патологии. Вполне понятно, что эта сложная область обогащается не только новыми сведениями, но и новыми вопросами, многие из которых имеют принципиальное значение, в первую очередь для терапии. Отмечено, что эффект MSC, полученных из различных источников, не всегда идентичен — факт, установленный в эксперименте и на клиническом материале [44, 145, 146].

Клиническое применение MSC очень усложняется в связи с возможностью их разнонаправленного влияния на опухолевый рост. В последнее время появляется все больше данных об условиях, способствующих усилению пролиферации ОК, приобретению ими злокачественного фенотипа и повышению метастатической активности под влиянием MSC-терапии [147]. Становится полностью аргументированной особая настороженность в отношении таких последствий, которые в настоящее время ограничивают сферу клинического использования MSC и обосновывают необходимость разработки дополнительных критериев их применения в ле-

чении неонкологических заболеваний и при MSC-терапии злокачественных новообразований [148]. Данный вопрос должен быть предметом отдельного обсуждения, так как его значение трудно переоценить, особенно если учесть, что в настоящее время MSC широко используются для лечения различных заболеваний.

Заканчивая, следует вернуться к заглавию статьи: что же определяет неоднозначность MSC в опухолевом процессе? Сегодня трудно ответить на поставленный вопрос. Однако, ориентируясь на уже имеющиеся данные, следует полностью согласиться с X. Yang и соавторами [149], которые, давая общую оценку MSC, отмечают: «Одна клетка — множество ролей».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chekhun VF, Berezhnaya NM. Physiological system of conjunctive tissue and oncogenesis. I. Role of cellular components of stroma in tumor development. *Oncology* 2016; **18** (1): 4–12 (in Russian).
2. Chekhun VF, Berezhnaya NM. Physiological system of conjunctive tissue and oncogenesis. II. Extracellular matrix and metastasis. II. *Oncology* 2016; **18** (3): 164–76 (in Russian).
3. Chekhun VF, Berezhnaya NM. Physiological system of conjunctive tissue and oncogenesis. III. Formation of resistance to chemotherapy. *Oncology* 2017; **19** (3): 156–70 (in Russian).
4. Liang L, Li Z, Ma T, *et al.* Transplantation of human placenta-derived mesenchymal stem cells alleviates critical limb ischemia in diabetic nude rats. *Cell Transplant* 2017; **26** (1): 45–61.
5. Hill BS, Pelagalli A, Passaro N, Zannetti A. Tumor-educated mesenchymal stem cells promote pro-metastatic phenotype. *Oncotarget* 2017; **8** (42): 73296–311.
6. Shi Q, Gao J, Jiang Y, *et al.* Differentiation of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells into endometrial cells. *Stem Cell Res Ther* 2017; **8** (1): 246.
7. Ehnert S, van Griensven M, Unger M, *et al.* Co-culture with human osteoblasts and exposure to extremely low frequency pulsed electromagnetic fields improve osteogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci* 2018; **19** (4): pii. E994.
8. Moon MY, Kim HJ, Choi BY, *et al.* Promotes adipose-derived mesenchymal stem cell proliferation and differentiation towards a neuronal fate. *Stem Cells Int* 2018; **2018**: 5736535.
9. Sassoli C, Vallone L, Tani A, *et al.* Combined use of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells (BM-MSCs) and platelet rich plasma (PRP) stimulates proliferation and differentiation of myoblasts *in vitro*: new therapeutic perspectives for skeletal muscle repair/regeneration. *Cell Tissue Res* 2018; **372** (3): 549–70.
10. Barui A, Chowdhury F, Pandit A, Datta P. Rerouting mesenchymal stem cell trajectory towards epithelial lineage by engineering cellular niche. *Biomaterials* 2018; **156**: 28–44.
11. Talwadekar M, Fernandes S, Kale V, Limaye L. Valproic acid enhances the neural differentiation of human placenta derived-mesenchymal stem cells *in vitro*. *J Tissue Eng Regen Med* 2017; **11** (11): 3111–23.
12. Zhang YM, Zhang ZM, Guan QL, *et al.* Co-culture with lung cancer A549 cells promotes the proliferation and migration of mesenchymal stem cells derived from bone marrow. *Exp Ther Med* 2017; **14** (4): 2983–91.
13. Li L, Dong L, Hui J, *et al.* Under-expression of LATS1 promotes the differentiation, proliferation and migration of mesenchymal stem cells by inhibition of the Hippo signaling pathway *in vitro*. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2017; **29** (8): 731–7.
14. Poggi A, Giuliani M. Mesenchymal stromal cells can regulate the immune response in the tumor microenvironment. *Vaccines* (Basel) 2016; **4** (4): pii. E41.
15. Heissig B, Dhahri D, Eiamboonsert S, *et al.* Role of mesenchymal stem cell-derived fibrinolytic factor in tissue regeneration and cancer progression. *Cell Mol Life Sci* 2015; **72** (24): 4759–70.
16. Kim J, Ko J. A novel PPAR γ 2 modulator sLZIP controls the balance between adipogenesis and osteogenesis during mesenchymal stem cell differentiation. *Cell Death Differ* 2014; **21** (10): 1642–55.
17. Fellows CR, Matta C, Zakany R, *et al.* Adipose, bone marrow and synovial joint-derived mesenchymal stem cells for cartilage repair. *Front Genet* 2016; **7**: 213.
18. Alessio N, Özcan S, Tatsumi K, *et al.* The secretome of MUSE cells contains factors that may play a role in regulation of stemness, apoptosis and immunomodulation. *Cell Cycle* 2017; **16** (1): 33–44.
19. Kishi T, Mayanagi T, Iwabuchi S, *et al.* Myocardin-related transcription factor A (MRTF-A) activity-dependent cell adhesion is correlated to focal adhesion kinase (FAK) activity. *Oncotarget* 2016; **7** (44): 72113–30.
20. Zhang R, Wang N, Zhang M, *et al.* Rho/MRTF-A-induced integrin expression regulates angiogenesis in differentiated multipotent mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2015; **2015**: 534758.
21. Borriello L, Nakata R, Sheard MA, *et al.* Cancer-associated fibroblasts share characteristics and protumorigenic activity with mesenchymal stromal cells. *Cancer Res* 2017; **77** (18): 5142–57.
22. Quante M, Tu SP, Tomita H, *et al.* Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 2011; **19** (2): 257–72.
23. Ki-Jong Rhee, Jong In Lee, Young Woo Eom. Mesenchymal stem cell-mediated effects of tumor support or suppression. *Int J Mol Sci* 2015; **16** (12): 30015–33.
24. Dwyer RM, Potter-Beirne SM, Harrington KA, *et al.* Monocyte chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 5020–7.
25. Tang Y, Chen Y, Wang X, *et al.* Combinatorial intervention with mesenchymal stem cells and granulocyte colony-stimulating factor in a rat model of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2015; **60** (7): 1948–57.
26. Guan SP, Lam ATL, Newman JP, *et al.* Matrix metalloproteinase-1 facilitates MSC migration via cleavage of IGF-2/IGFBP2 complex. *FEBS Open Bio* 2017; **8** (1): 15–26.
27. Spaeth E, Klopp A, Dembinski J, *et al.* Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells. *Gene Ther* 2008; **15** (10): 730–8.
28. Wang Z, Wang Y, Wang Z, *et al.* Engineered mesenchymal stem cells with enhanced tropism and paracrine secretion of cytokines and growth factors to treat traumatic brain injury. *Stem Cells* 2015; **33** (2): 456–67.
29. Liu L, Chen JX, Zhang XW, *et al.* Chemokine receptor 7 overexpression promotes mesenchymal stem cell migration and proliferation via secreting chemokine ligand 12. *Sci Rep* 2018; **8** (1): 204.
30. Bai L, Shao H, Wang H, *et al.* Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on experimental autoimmune uveitis. *Sci Rep* 2017; **7** (1): 4323.
31. Bayo J, Real A, Fiore EJ, *et al.* IL-8, GRO and MCP-1 produced by hepatocellular carcinoma microenvironment determine the migratory capacity of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells without affecting tumor aggressiveness. *Oncotarget* 2016; **8** (46): 80235–48.
32. Chen YW, Hsieh SC, Yang YC, *et al.* Functional engineered mesenchymal stem cells with fibronectin-gold composite coated catheters for vascular tissue regeneration. *Nanomedicine* 2018; **14** (3): 699–711.
33. Lin SY, Dolfi SC, Amiri S, *et al.* P53 regulates the migration of mesenchymal stromal cells in response to the tumor microenvironment through both CXCL12-dependent and -independent mechanisms. *Int J Oncol* 2013; **43** (6): 1817–23.

34. Berger L, Shamai Y, Skorecki KL, Tzukerman M. Tumorspecific recruitment and reprogramming of mesenchymal stem cells in tumorigenesis. *Stem Cells* 2016; **34** (4): 1011–26.
35. Uchibori R, Tsukahara T, Mizuguchi H, *et al.* NF- κ B activity regulates mesenchymal stem cell accumulation at tumor sites. *Cancer Res* 2013; **73** (1): 364–72.
36. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016; **16** (9): 582–98.
37. Weber CE, Kothari AN, Wai PY, *et al.* Osteopontin mediates an MZFI-TGF- β 1-dependent transformation of mesenchymal stem cells into cancer-associated fibroblasts in breast cancer. *Oncogene* 2015; **34** (37): 4821–33.
38. Yuan Z, Kolluri KK, Sage EK, *et al.* Mesenchymal stromal cell delivery of full-length tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand is superior to soluble type for cancer therapy. *Cytotherapy* 2015; **17** (7): 885–96.
39. Melzer C, Yang Yu, Hass R. Interaction of MSC with tumor cells. *Cell Commun Signal* 2016; **14** (1): 20.
40. Touboul C, Vidal F, Pasquier J, *et al.* Role of mesenchymal cells in the natural history of ovarian cancer: a review. *J Transl Med* 2014; **12**: 271.
41. Wang LL, Yu Y, Guan HB, Qiao C. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of pre-eclampsia. *Reprod Sci* 2016; **23** (8): 1058–70.
42. Maffioli E, Nonnis S, Angioni R, *et al.* Proteomic analysis of the secretome of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells primed by pro-inflammatory cytokines. *J Proteomics* 2017; **166**: 115–26.
43. Dang RJ, Yang YM, Zhang L, *et al.* A20 plays a critical role in the immunoregulatory function of mesenchymal stem cells. *J Cell Mol Med* 2016; **20** (8): 1550–60.
44. Nwabo Kamdje AH, Kanga PT, Simo RT, *et al.* Mesenchymal stromal cells' role in tumor microenvironment: involvement of signaling pathways. *Cancer Biol Med* 2017; **14** (2): 129–41.
45. Wang Y, Xu J, Zhang X, *et al.* TNF- α -induced LRG1 promotes angiogenesis and mesenchymal stem cell migration in the subchondral bone during osteoarthritis. *Cell Death Dis* 2017; **8** (3): e2715.
46. Zhang T, Lee YW, Rui YF, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of breast and prostate tumors. *Stem Cell Res Ther* 2013; **4** (3): 70.
47. Zhou SL, Zheng C, Su JQ, *et al.* Isolation and identification of human umbilical cord and placenta-derived stem cells and their component analysis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2015; **23** (6): 1684–91.
48. Tian K, Yang S, Ren Q, *et al.* p38 MAPK contributes to the growth inhibition of leukemic tumor cells mediated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cell Physiol Biochem* 2010; **26** (6): 799–808.
49. Bajetto A, Pattarozzi A, Corsaro A, *et al.* Different effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on glioblastoma stem cells by direct cell interaction or via released soluble factors. *Front Cell Neurosci* 2017; **11**: 312.
50. Ciria M, García NA, Ontoria-Oviedo I, González-King H, *et al.* Mesenchymal stem cell migration and proliferation are mediated by hypoxia-inducible factor-1 α upstream of notch and sumo pathways. *Stem Cells Dev* 2017; **26** (13): 973–85.
51. Pakravan K, Babashah S, Sadeghizadeh M, *et al.* MicroRNA-100 shuttled by mesenchymal stem cell-derived exosomes suppresses in vitro angiogenesis through modulating the mTOR/HIF-1 α /VEGF signaling axis in breast cancer cells. *Cell Oncol (Dordr)* 2017; **40** (5): 457–70.
52. Yi D, Xiang W, Zhang Q, *et al.* Human glioblastoma-derived mesenchymal stem cell to pericytes transition and angiogenic capacity in glioblastoma microenvironment. *Cell Physiol Biochem* 2018; **46** (1): 279–90.
53. Gong M, Yu B, Wang J, *et al.* Mesenchymal stem cells release exosomes that transfer miRNAs to endothelial cells and promote angiogenesis. *Oncotarget* 2017; **8** (28): 45200–12.
54. Liang X, Zhang L, Wang S, *et al.* Exosomes secreted by mesenchymal stem cells promote endothelial cell angiogenesis by transferring miR-125a. *J Cell Sci* 2016; **129** (11): 2182–9.
55. Wang Q, Zhang Z, Ding T, *et al.* Mesenchymal stem cells overexpressing PEDF decrease the angiogenesis of gliomas. *Biosci Rep* 2013; **33** (2): e00019.
56. Chaturvedi P, Gilkes DM, Takano N, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-dependent signaling between triple-negative breast cancer cells and mesenchymal stem cells promotes macrophage recruitment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; **111** (20): E2120–9.
57. Hagenhoff A, Bruns CJ, Zhao Y, *et al.* Harnessing mesenchymal stem cell homing as an anticancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2016; **16** (9): 1079–92.
58. Chen HW, Chen HY, Wang LT, *et al.* Mesenchymal stem cells tune the development of monocyte-derived dendritic cells toward a myeloid-derived suppressive phenotype through growth-regulated oncogene chemokines. *J Immunol* 2013; **190** (10): 5065–77.
59. Wang Q, Ding G, Xu X. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells and possible mechanisms. *Histol Histopathol* 2016; **31** (9): 949–59.
60. Melzer C, von der Ohe J, Hass R. Enhanced metastatic capacity of breast cancer cells after interaction and hybrid formation with mesenchymal stroma/stem cells (MSC). *Cell Commun Signal* 2018; **16**: 2.
61. Bassi ÉJ, de Almeida DC, Moraes-Vieira PM, Câmara NO. Exploring the role of soluble factors associated with immune regulatory properties of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev* 2012; **8** (2): 329–42.
62. De Miguel MP, Fuentes-Julián S, Blázquez-Martínez A, *et al.* Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. *Curr Mol Med* 2012; **12** (5): 574–91.
63. Haddad R, Saldanha-Araujo F. Mechanisms of T-cell immunosuppression by mesenchymal stromal cells: what do we know so far? *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 216806.
64. Cordeiro MF, Marmitt LP, Horn AP. Subcutaneous injection of multipotent mesenchymal stromal cells admixed with melanoma cells in mice favors tumor incidence and growth: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2018; **310** (3): 231–240.
65. Duffy MM, Ritter T, Ceredig R, Griffin MD. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways. *Stem Cell Res Ther* 2011; **2** (4): 34.
66. Burgler S, Mantel PY, Bassin C, *et al.* RORC2 is involved in T cell polarization through interaction with the FOXP3 promoter. *J Immunol* 2010; **184** (11): 6161–9.
67. Gottschling S, Granzow M, Kuner R, *et al.* Mesenchymal stem cells in non-small cell lung cancer-different from others? Insights from comparative molecular and functional analyses. *Lung Cancer* 2013; **80** (1): 19–29.
68. Yu Y, Xiao CH, Tan LD, *et al.* Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- β signalling. *Br J Cancer* 2014; **110** (3): 724–32.
69. Galland S, Vuille J, Martin P, Letovanec I, *et al.* Tumor-derived mesenchymal stem cells use distinct mechanisms to block the activity of natural killer cell subsets. *Cell Rep* 2017; **20** (12): 2891–905.
70. Lu Y, Liu J, Liu Y, *et al.* TLR4 plays a crucial role in MSC-induced inhibition of NK cell function. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; **464** (2): 541–7.
71. Zhu Q, Zhang X, Zhang L, *et al.* The IL-6-STAT3 axis mediates a reciprocal crosstalk between cancer-derived mesenchymal stem cells and neutrophils to synergistically prompt gastric cancer progression. *Cell Death Dis* 2014; **5** (6): e1295.
72. Yang T, Zhang X, Wang M, *et al.* Activation of mesenchymal stem cells by macrophages prompts human gastric cancer growth through NF- κ B pathway. *PLoS One* 2014; **9** (5): e97569.
73. Zhang Q, Fu L, Liang Y, *et al.* Exosomes originating from MSCs stimulated with TGF- β and IFN- γ promote Treg differentiation. *J Cell Physiol* 2018; **233** (9): 6832–40.

74. Kota DJ, DiCarlo B, Hetz RA, *et al.* Differential MSC activation leads to distinct mononuclear leukocyte binding mechanisms. *Sci Rep* 2014; 4: 4565.
75. Hu X, Zhou Y, Dong K, *et al.* Programming of the development of tumor-promoting neutrophils by mesenchymal stromal cells. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33 (6): 1802–14.
76. Poggi A, Varesano S, Zocchi MR. How to hit mesenchymal stromal cells and make the tumor microenvironment immunostimulant rather than immunosuppressive. *Front Immunol* 2018; 9: 262.
77. Bach M, Schimmelpfennig C, Stolzing A. Influence of murine mesenchymal stem cells on proliferation, phenotype, vitality, and cytotoxicity of murine cytokine-induced killer cells in coculture. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88115.
78. Laranjeira P, Pedrosa M, Pedreiro S, *et al.* Effect of human bone marrow mesenchymal stromal cells on cytokine production by peripheral blood naive, memory, and effector T cells. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6 (1): 3.
79. Davies LC, Heldring N, Kadri N, Le Blanc K. Mesenchymal stromal cell secretion of programmed death-1 ligands regulates T cell mediated immunosuppression. *Stem Cells* 2017; 35 (3): 766–76.
80. Rosado MM, Bernardo ME, Scarsella M, *et al.* Inhibition of B-cell proliferation and antibody production by mesenchymal stromal cells is mediated by T cells. *Stem Cells Dev* 2015; 24 (1): 93–103.
81. Ji YR, Yang ZX, Han ZB, *et al.* Mesenchymal stem cells support proliferation and terminal differentiation of B cells. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30 (6): 1526–37.
82. Di Trapani M, Bassi G, Midolo M, *et al.* Differential and transferable modulatory effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on T, B and NK cell functions. *Sci Rep* 2016; 6: 24120.
83. Mezey É, Nemeth K. Mesenchymal stem cells and infectious diseases: Smarter than drugs. *Immunol Lett* 2015; 168 (2): 208–14.
84. Dostert G, Mesure B, Menu P, Velot É. How do mesenchymal stem cells influence or are influenced by microenvironment through extracellular vesicles communication? *Front Cell Dev Biol* 2017; (5): 6.
85. Yang Y, Bucan V, Baehre H, *et al.* Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. *Int J Oncol* 2015; 47 (1): 244–52.
86. Bruno S, Collino F, Deregius MC, *et al.* Microvesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells inhibit tumor growth. *Stem Cells Dev* 2013; 22: 758–71.
87. Heldring N, Mäger I, Wood MJ, *et al.* Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles. *Hum Gene Ther* 2015; 26 (8): 506–17.
88. Shi S, Zhang Q, Xia Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate nasopharyngeal carcinoma progression. *Am J Cancer Res* 2016; 6 (2): 459–72.
89. Bruno S, Deregius MC, Camussi G. The secretome of mesenchymal stromal cells: Role of extracellular vesicles in immunomodulation. *Immunol Lett* 2015; 168 (2): 154–8.
90. Lee JK, Park SR, Jung BK, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells. *PLoS One* 2013; 8 (12): e84256.
91. Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, *et al.* Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015; 6 (2): 715–31.
92. Gu J, Qian H, Shen L, *et al.* Gastric cancer exosomes trigger differentiation of umbilical cord derived mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts through TGF- β /SMAD pathway. *PLoS One* 2012; 7: e52465.
93. Cho JA, Park H, Lim EH, Lee KW. Exosomes from breast cancer cells can convert adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into myofibroblast-like cells. *Int J Oncol* 2012; 40 (1): 130–8.
94. Lozito TP, Tuan RS. Endothelial and cancer cells interact with mesenchymal stem cells via both microparticles and secreted factors. *J Cell Mol Med* 2014; 18 (12): 2372–84.
95. Wang S, Huang S, Sun YL. Epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer: a review. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2646148.
96. Wu F, Zhu J, Mao Y, *et al.* Associations between the epithelial-mesenchymal transition phenotypes of circulating tumor cells and the clinicopathological features of patients with colorectal cancer. *Dis Markers* 2017; 2017: 9474532.
97. Zhang X, Hu F, Li G, *et al.* Human colorectal cancer-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through IL-6/JAK2/STAT3 signaling. *Cell Death Dis* 2018; 9 (2): 25.
98. Klopp AH, Lacerda L, Gupta A, *et al.* Mesenchymal stem cells promote mammosphere formation and decrease E-cadherin in normal and malignant breast cells. *PLoS One* 2010; 5 (8): e12180.
99. Iser IC, Ceschini SM, Onzi GR, *et al.* Conditioned medium from adipose-derived stem cells (adscs) promotes epithelial-to-mesenchymal-like transition (emt-like) in glioma cells *in vitro*. *Mol Neurobiol* 2016; 53 (10): 7184–99.
100. Ly C, Dai H, Sun M, *et al.* Mesenchymal stem cells induce epithelial mesenchymal transition in melanoma by paracrine secretion of transforming growth factor- β . *Melanoma Res* 2017; 27 (2): 74–84.
101. Giannoni E, Bianchini F, Masieri L, *et al.* Reciprocal activation of prostate cancer cells and cancer-associated fibroblasts stimulates epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness. *Cancer Res* 2010; 70 (17): 6945–56.
102. Laurenzana A, Biagioni A, Bianchini F, *et al.* Inhibition of uPAR-TGF β crosstalk blocks MSC-dependent EMT in melanoma cells. *J Mol Med (Berl)* 2015; 93 (7): 783–94.
103. Gupta R, Chetty C, Bhoopathi P, *et al.* Downregulation of uPA/uPAR inhibits intermittent hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in DAOY and D283 medulloblastoma cells. *Int J Oncol* 2011; 38 (3): 733–44.
104. Wu HJ, Yiu WH, Li RX, *et al.* Mesenchymal stem cells modulate albumin-induced renal tubular inflammation and fibrosis. *PLoS One* 2014; 9 (3): e90883.
105. So KA, Min KJ, Hong JH, Lee JK. Interleukin-6 expression by interactions between gynecologic cancer cells and human mesenchymal stem cells promotes epithelial-mesenchymal transition. *Int J Oncol* 2015; 47 (4): 1451–9.
106. Mele V, Muraro MG, Calabrese D, *et al.* Mesenchymal stromal cells induce epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal cancer cells through the expression of surface-bound TGF- β . *Int J Cancer* 2014; 134 (11): 2583–94.
107. Luo D, Hu S. Mesenchymal stem cells promote cell invasion and migration and autophagy-induced epithelial-mesenchymal transition in A549 lung adenocarcinoma cells. *Cell Biochem Funct* 2018; 36 (2): 88–94.
108. Martin FT, Dwyer RM, Kelly J, *et al.* Potential role of mesenchymal stem cells (MSCs) in the breast tumour microenvironment: stimulation of epithelial to mesenchymal transition (EMT). *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124 (2): 317–26.
109. Song L, Zhou X, Jia HJ, *et al.* Effect of hGC-MSCs from human gastric cancer tissue on cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in tumor tissue of gastric cancer tumor-bearing mice. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9 (8): 796–800.
110. Chiabotto G, Bruno S, Collino F, Camussi G. Mesenchymal stromal cells epithelial transition induced by renal tubular cells-derived extracellular vesicles. *PLoS One* 2016; 11 (7): e0159163.
111. Mani SA, Guo W, Liao MJ, *et al.* The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133 (4): 704–15.
112. Banyard J, Bielenberg DR. The role of EMT and MET in cancer dissemination. *Connect Tissue Res* 2015; 56 (5): 403–13.
113. Jolly MK, Ware KE, Gilja S, *et al.* EMT and MET: necessary or permissive for metastasis? *Mol Oncol* 2017; 11 (7): 755–69.
114. Ju JA, Godet I, Ye IC, *et al.* Hypoxia selectively enhances integrin α 5 β 1 receptor expression in breast cancer to promote metastasis. *Mol Cancer Res* 2017; 15 (6): 723–34.
115. El Marsafy S, Larghero J. Mesenchymal stem cells: key actors in tumor niche. *Curr Stem Cell Res Ther* 2015; 10 (6): 523–9.
116. Krstic J, Trivanovic D, Jaukovic A, *et al.* Metabolic plasticity of stem cells and macrophages in cancer. *Front Immunol* 2017; 8: 939.

117. Melzer C, von der Ohe J, Lehnert H, *et al.* Cancer stem cell niche models and contribution by mesenchymal stroma/stem cells. *Mol Cancer* 2017; **16**: 28.
118. Seke Etet PF, Vecchio L, Bogne Kanga P, *et al.* Normal hematopoiesis and hematologic malignancies: role of canonical Wnt signaling pathway and stromal microenvironment. *Biochim Biophys Acta* 2013; **1835** (1): 1–10.
119. Nwabo Kamdje AH, Seke Etet PF, *et al.* New targeted therapies for breast cancer: A focus on tumor microenvironmental signals and chemoresistant breast cancers. *World J Clin Cases* 2014; **2** (12): 769–86.
120. Seke Etet PF, Vecchio L, Nwabo Kamdje AH. Interactions between bone marrow stromal microenvironment and B-chronic lymphocytic leukemia cells: any role for Notch, Wnt and Hh signaling pathways? *Cell Signal* 2012; **24** (7): 1433–43.
121. Maeda K, Enomoto A, Hara A, *et al.* Identification of mflin as a potential marker for mesenchymal stromal cells. *Sci Rep* 2016; **6**: 22288.
122. Corcoran KE, Trzaska KA, Fernandes H, *et al.* Mesenchymal stem cells in early entry of breast cancer into bone marrow. *PLoS One* 2008; **3** (6): e2563.
123. Hou L, Wang X, Zhou Y, *et al.* Inhibitory effect and mechanism of mesenchymal stem cells on liver cancer cells. *Tumour Biol* 2014; **35** (2): 1239–50.
124. Nakata R, Shimada H, Fernandez GE, *et al.* Contribution of neuroblastoma-derived exosomes to the production of pro-tumorigenic signals by bone marrow mesenchymal stromal cells. *J Extracell Vesicles* 2017; **6** (1): 1332941.
125. Jakubikova J, Cholujova D, Hideshima T, *et al.* A novel 3D mesenchymal stem cell model of the multiple myeloma bone marrow niche: biologic and clinical applications. *Oncotarget* 2016; **7** (47): 77326–41.
126. von der Heide EK, Neumann M, Vosberg S, *et al.* Molecular alterations in bone marrow mesenchymal stromal cells derived from acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 2017; **31** (5): 1069–8.
127. Kim JA, Shim JS, Lee GY, *et al.* Microenvironmental remodeling as a parameter and prognostic factor of heterogeneous leukemogenesis in acute myelogenous leukemia. *Cancer Res* 2015; **75** (11): 2222–31.
128. Secchiero P, Zorzet S, Tripodo C, *et al.* Human bone marrow mesenchymal stem cells display anti-cancer activity in SCID mice bearing disseminated non-Hodgkin's lymphoma xenografts. *PLoS One* 2010; **5** (6): e11140.
129. Böhrnsen F, Fricke M, Sander C, *et al.* Interactions of human MSC with head and neck squamous cell carcinoma cell line PCI-13 reduce markers of epithelia-mesenchymal transition. *Clin Oral Invest* 2015; **19** (5): 1121–8.
130. Clarke MR, Imhoff FM, Baird SK. Mesenchymal stem cells inhibit breast cancer cell migration and invasion through secretion of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2. *Mol Carcinogen* 2015; **54** (10): 1214–9.
131. Luo J, Lee SO, Cui Y, *et al.* Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) increase prostate cancer cell invasion via altering the CCL5/HIF2 α /androgen receptor signals. *Oncotarget* 2015; **6** (29): 27555–65.
132. DeBerardinis RJ, Chandel NS. Fundamentals of cancer metabolism. *Sci Adv* 2016; **2** (5): e1600200.
133. He X, Wang H, Jin T, *et al.* TLR4 activation promotes bone marrow MSC proliferation and osteogenic differentiation via Wnt3a and Wnt5a signaling. *PLoS One* 2016; **11** (3): e0149876.
134. Zgheib A, Pelletier-Bonnieur É, Levros LC Jr, Annabi B. Selective JAK/STAT3 signalling regulates transcription of colony stimulating factor-2 and -3 in Concanavalin-A-activated mesenchymal stromal cells. *Cytokine* 2013; **63** (2): 187–93.
135. Waterman RS, Henkle SL, Betancourt AM. Mesenchymal stem cell 1 (MSC1)-based therapy attenuates tumor growth whereas MSC2-treatment promotes tumor growth and metastasis. *PLoS One* 2012; **7** (9): e45590.
136. Dabrowski FA, Burdzinska A, Kulesza A, *et al.* Comparison of the paracrine activity of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord, amniotic membrane and adipose tissue. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; **43** (11): 1758–68.
137. Li L, Tian H, Chen Z, *et al.* Inhibition of lung cancer cell proliferation mediated by human mesenchymal stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai) 2011; **43** (2): 143–8.
138. Hong IS, Lee HY, Kang KS. Mesenchymal stem cells and cancer: friends or enemies? *Mutat Res* 2014; **768**: 98–106.
139. Ridge SM, Sullivan FJ, Glynn SA. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer* 2017; **16** (1): 31.
140. Melzer C, von der Ohe J, Hass R. Concise review: Crosstalk of mesenchymal stroma/stem-like cells with cancer cells provides therapeutic potential. *Stem Cells* 2018. doi: 10.1002/stem.2829.
141. Daquinag AC, Tseng C, Zhang Y, *et al.* Targeted proapoptotic peptides depleting adipose stromal cells inhibit tumor growth. *Mol Ther* 2016; **24** (1): 34–40.
142. Lou G, Song X, Yang F, *et al.* Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2015; **8**: 122.
143. Lin R, Wang S, Zhao RC. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model. *Mol Cell Biochem* 2013; **383** (1–2): 13–20.
144. Timari H, Shamsasenjan K, Movassaghpour A, *et al.* The effect of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on hematopoietic stem cells fate. *Adv Pharm Bull* 2017; **7** (4): 531–46.
145. Barberini DJ, Freitas NP, Magnoni MS, *et al.* Equine mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue and umbilical cord: immunophenotypic characterization and differentiation potential. *Stem Cell Res Ther* 2014; **5** (1): 25.
146. Huang L, Niu C, Willard B, *et al.* Proteomic analysis of porcine mesenchymal stem cells derived from bone marrow and umbilical cord: implication of the proteins involved in the higher migration capability of bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2015; **6**: 77.
147. Zhang X, Tu H, Yang Y, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: roles in tumor growth, progression, and drug resistance. *Stem Cells Int* 2017; **2017**: 1758139.
148. Khan M, Adil SE, Olson AL. The role of mesenchymal stem cells in oncology and regenerative medicine. *Future Oncol* 2017; **13** (9): 821–31.
149. Yang X, Hou J, Han Z, *et al.* One cell, multiple roles: contribution of mesenchymal stem cells to tumor development in tumor microenvironment. *Cell Biosci* 2013; **3** (1): 5.

ФІЗІОЛОГІЧНА СИСТЕМА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ОНКОГЕНЕЗ. IV. МЕЗЕНХІМАЛЬНА СТОВБУРОВА КЛІТИНА: ЩО ЗУМОВЛЮЄ НЕОДНОЗНАЧНІСТЬ ЇЇ ДІЇ?

Н.М. Бережна, В.Ф. Чехун

*Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна*

Резюме. Мезенхімальна стовбурова клітина (MSC) має низку властивостей, які відрізняють її від інших клітин сполучної тканини, може справляти різноспрямований вплив (прискорення і гальмування) на ріст пухлин. Водночас зараз MSC досить широко використовуються при лікуванні низки захворювань, у тому числі неонкологічних. Враховуючи викладене, метою огляду є спрямований аналіз ролі і механізмів участі MSC у розвитку злоякісних новоутворень. Проаналізовано сучасні відомос-

ті щодо тропізму MSC і міграції цих клітин у мікрооточення пухлини, впливу на перебіг пухлинного росту (включаючи формування ніш), на ангиогенез та імунологічні процеси (стосовно яких зафіксовано переважно супресивну дію). Розглянуто значення MSC і їх везикул в епітеліально-мезенхімальному переході, зміні властивостей пухлинних клітин і характеру росту злоякісного новоутворення (інтенсивність проліферації, метастазування). Обговорюються питання гетерогенності MSC, а також впливу мікрооточення на їх функціонування. Підкреслено, що роль MSC у пухлинному процесі виходить за межі мікрооточення. Постульовано, що сформульовані на сьогодні уявлення щодо участі MSC у пухлинному рості достатньо суперечливі, що зумовлює настороженість у зв'язку з наслідками їх клінічного використання і свідчить про необхідність розробки додаткових критеріїв для застосування цих клітин в терапії.

Ключові слова: система сполучної тканини, онкогенез, мезенхімальна стовбурова клітина, міграція, мікрооточення, стимуляція росту пухлини, ангиогенез, імуносупресія, ніші, епітеліально-мезенхімальний перехід, везикули, miRNAs.

PHYSIOLOGICAL SYSTEM OF CONNECTIVE TISSUE AND ONCOGENESIS.

IV. MESENCHYMAL STEM CELL:

WHAT DOES ITS IDENTIFICATION MEAN?

N.M. Berezhnaya, V.F. Chekhun

*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv,
Ukraine*

Summary. *The mesenchymal stem cell (MSC) has a number of properties that distinguish it from other connective tissue cells, can have a multidirectional effect (stimulation and inhibition) on tumor growth. At*

the same time, MSC is now widely used for the treatment of a number of diseases, including non-oncological. Considering the foregoing, the purpose of this review was a separate examination of the role and mechanisms of MSC involvement in the tumor process. Modern data on the tropism of MSC and its migration to the tumor microenvironment, on the effect on the tumor process (including the formation of niches), on angiogenesis and immunological processes (in which the predominantly suppressive effect manifests itself) are analyzed. The importance of MSC and their vesicles in the epithelial-mesenchymal transition, the changes in the properties of tumor cells and the character of tumor growth (the intensity of proliferation, metastasis) are considered. The issue of MSC heterogeneity is discussed, as well as the influence of the microenvironment on their functioning. It is emphasized that the role of MSC in the tumor process goes beyond the microenvironment. It is postulated that the current ideas about the participation of MSC in tumor growth are quite contradictory, which justifies the suspicion regarding the consequences of the clinical use of MSC and the need to develop additional criteria for the use of these cells in therapy.

Key Words: connective tissue system, oncogenesis, mesenchymal stem cell, migration, microenvironment, tumor growth stimulation, angiogenesis, immunosuppression, niches, epithelial-mesenchymal transition, vesicles, miRNAs.

Адрес для переписки:

Бережная Н.М.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: berezh@onconet.kiev.ua

Получено: 22.06.2018