

НЕКОТОРЫЕ АНАЛОГИИ ПЛАЦЕНТАРНОГО РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

И.Н. Михайлова, Е.М. Трещалина, И.Г. Маркина, М.И. Киселевский

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Анализ информации о биологических особенностях прогрессии злокачественного роста, имеющей общие корни или сигнальные пути с плацентарными реакциями, опосредованными трофобластом для выявления новых маркеров.

Материалы и методы. Анализ литературы выполнен по тематическим источникам 1972–2019 гг. Акцент сделан на патогенетически и патофизиологически близкие процессы, связанные с развитием трофобласта и канцерогенеза, метастазированием, инвазией или другой формой опухолевой диссеминации. Для сбора материала использованы клинические наблюдения, выполненные при исследовании указанных процессов при раке молочной железы (РМЖ), немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), метастатической меланоме кожи (МК), гемобластозах и др. Цитированы перспективные клинические исследования плацентарных микроРНК (miR), МК, НМРЛ и экспериментальные разработки, выполненные *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo* на различных моделях опухолей человека: эстрогенпозитивном РМЖ (MCF7, T47D, MDAMB-231), хорионкарциноме JEG3, колоректальной аденокарциноме HT-29.

Результаты. Анализ работ демонстрирует значимую доказательную базу результатов исследований, реализовавшихся в выявлении новых прогностических и терапевтических онкомаркеров прогрессии злокачественного процесса. Выявлены: для ERα⁺ РМЖ — маркеры инвазии и метастазирования плацентоспецифический протеин 1 и сигнальный путь Furin/NICD/PTEN и маркер отдаленных метастазов интегрин α5, прогнозирующий контроль аутофагии, активность плацентообусловленного внеклеточного матрикса ЕСМ и лекарственную чувствительность; для МК — маркер положительного прогноза выживаемости, охарактеризован высокий уровень ERα⁺ и превентивная роль эстрогенотерапии; для НМРЛ — маркер отрицательного прогноза выживаемости гипоксантин фосфорибозил-трансфераза 1; для гемобластозов — фетоматеральный микрохимеризм как маркер начала терапии трансплантацией аллогенных стволовых клеток периферической крови; для колоректального рака, хорионкарциномы и др. — профиль плацентарных микроРНК miR-451 и miR-720, маркеры отрицательного прогноза для рака печени, легкого, лимфомы, МК, мезотелиомы, Т-клеточной лимфомы и грибвидного микоза MRX 34, MesomiR-1 и Sobomarsen/MRG-106 (1–2 фазы клиники). Описана возможность восстановительной терапии тканей путем направленной доставки мезенхимальных стволовых клеток к поврежденной зоне под прикрытием плацентарных белков для преодоления эндотелиального барьера в плане реставрации врожденного иммунитета при злокачественной патологии.

Заключение. Тематические публикации, особенно последних двух лет, описывающие поиск новых онкомаркеров злокачественной прогрессии на основе близости к плацентарным реакциям, в том числе связанным с трофобластом, демонстрируют продуктивность направления по изложенным в разделе «Результаты» позициям.

Ключевые слова: плацента, трофобласт, злокачественная прогрессия, онкомишени.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

SOME SIMILARITIES BETWEEN PLACENTAL DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF MALIGNANT TUMORS

I.N. Mikhailova, E.M. Treschalina, I.G. Markina, M.I. Kiselevskiy

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study is the analysis of information on peculiar biological properties of the progression of malignant growth that have common roots or signaling pathways with placental reactions mediated by trophoblast for the purpose of identifying new markers.

Materials and methods. Analysis of the literature is carried out based on literary sources on the subject published for the period of 1972–2019. The article emphasizes on the processes similar in pathogenesis and pathophysiology, related to the development of trophoblast and carcinogenesis, metastasis, invasion or other type of tumor dissemination. Clinical observations made in the research of the processes stated above in breast cancer, non-small cell lung cancer, metastatic cutaneous melanoma, tumors of hematopoietic and lymphoid tissues et al. were used for the collection of materials. The article quotes prospective clinical studies of placental miRNA, metastatic cutaneous melanoma, non-small cell lung cancer and experiments made in vitro, in vivo or ex vivo on various models of human tumors: estrogen receptor-positive (ER-positive) breast cancer (MCF7, T47D, MDAMB-231), chorioncarcinoma JEG3, colorectal adenocarcinoma HT-29.

Results. Analysis of the works demonstrates significant evidence basis of the results of research implemented in identifying of the new prognostic and therapeutic tumor markers of the malignant process progression. Identified were the following markers: for ERα⁺ breast cancer — markers of invasion and metastasis placenta-specific protein 1 and signaling pathway Furin/NICD/PTEN and a marker of distant metastases integrin α5, which can predict the control of autophagy, the activity of placenta-mediated extracellular matrix ECM and drug sensitivity; for metastatic cutaneous melanoma — a marker of positive prognosis of survival is characterized by a high level of ERα⁺ and preventive role of estrogen therapy; for non-small cell lung cancer — a marker of negative prognosis of survival hypoxanthine phosphoribosyl — transferase I; for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues — fetomaternal microchimerism as a marker of the beginning of peripheral blood allogeneic stem cell transplantation therapy; for colorectal cancer, choriocarcinoma et al. — the profile of placental microRNA miR-451 and miR-720, the markers of negative prognosis for liver cancer, lung cancer, lymphoma, metastatic cutaneous melanoma, mesothelioma, T-cell lymphoma and mycosis fungoides MRX 34, MesomiR-1 and Cobomarsen/MRG-106 (phases 1–2 of clinical trials). The work introduces the possibility of tissue regeneration based on targeted mesenchymal stem cell delivery to the damaged area in terms of restoration of innate immunity in malignant disease.

Conclusion. Publications on the subject especially those over the past two years describing the search for new tumor markers of malignant progression based on the similarity with placental reactions, including those related to trophoblasts, make evident the effectiveness of the research summarized in the «Results» section.

Keywords: placenta, trophoblast, malignant progression, targeted cancer therapy.

Information about the conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Биологические особенности трофобласта

Близость механизмов метастазирования злокачественных опухолей и эмбрионального развития плацентарной системы хорошо известна и связана в основном со способностью трофобласта эмбриона к инвазии при имплантации. В этой фазе совершается несколько событий, в том числе адгезия цитотрофобласта (ЦТФ) к внеклеточному матриксу с помощью молекул адгезии, локальный протеолиз внеклеточного матрикса металлопротеиназ (ММП), миграция клеток и ингибирование всех перечисленных процессов. Трофобласты начинают мигрировать в материнские спиралевидные артерии через 10 дней после оплодотворения, а через 14 дней большинство артерий под эмбрионом полностью закупориваются.

Клетки ЦТФ происходят от трофоэктодермальных клеток бластоцисты, они в ранних стадиях беременности популяционно разно-

родны за счет двух путей дифференцировки. Ворсинчатые клетки ЦТФ образуют монослой поляризованных эпителиальных стволовых клеток, которые делятся и сливаются в синцитиотрофобласт, покрывающий всю их поверхность. Клетки ЦТФ способны также пробираваться через синцитий в определенных местах (якорные ворсинки) и образовывать многослойные неполяризованные призмы. Эти подвижные и высокоинвазивные вневорсинчатые клетки ЦТФ обнаруживают в виде цитокератинпозитивных клеток в децидуальной оболочке, интима спиралевидных артерий матки и проксимальной трети миометрия. И, наконец, инвазия трофобласта, как и инвазивный рост опухоли, осуществляется за счет активной секреции протеолитических ферментов, способных растворять различные типы экстрацеллюлярного матрикса тканей хозяина. В процессе инвазии участвуют серин-протеазы, катепсины и ММП, называемые также матриксинами.

Последние образуют семейство, состоящее у человека как минимум из 17 цинкзависимых эндопептидаз, в совокупности способных к разрушению практически всех компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В соответствии с субстратной специфичностью и структурой представители семейства ММП разделены на четыре подгруппы, субстратом ММП-14, ММП-15 и ММП-16 в основном является проММП-2.

Эти ферменты обеспечивают активацию проММП-2 на поверхности клетки в процессе инвазии, они способны растворять коллагены экстрацеллюлярного матрикса интерстициальной ткани. Активацию проматриксинов выполняют ферменты, самый известный — плазмин. Вне клетки для ММП существует специфический тканевой ингибитор, связывающийся в молярном эквиваленте с высококонсервативным цинк-связывающим участком активного фермента. Тканевой ингибитор ММП и протеазные ингибиторы широкого спектра действия (например, α_2 -макрोगлобулин), имеющие децидуальное и ЦТФ-ное происхождение, ограничивают инвазию ЦТФ и формируют восприимчивость стромы эндометрия. Дальнейшее проникновение и выживание эмбриона зависит от угнетения материнского иммунного ответа на отцовские антигены. Пересмотр представлений о роли HLA-антигенов в физиологии и патологии репродуктивного процесса показал (Л.П. Алексеев и М.Н. Болдырева, 2004), что в процессе имплантации децидуальную оболочку матки инвазируют вневорсинчатые клетки трофобласта, экспрессирующие необычную комбинацию HLA I класса: HLA-C, HLA-E и HLA-G. Инфильтрирует децидуальную оболочку популяция НК-клеток, особенно многочисленная в *decidua basalis*, в месте имплантации, где эти клетки вступают в тесный контакт с внедряющимися вневорсинчатыми клетками трофобласта. Взаимодействие НК-клеток и вневорсинчатых клеток трофобласта оказывает регулирующее влияние на процессы имплантации. Повышение активности НК-клеток связано с возрастанием риска привычного невынашивания. Есть сведения о том, что гликопротеин эндометриального

происхождения с иммуносупрессивными свойствами — гликоделин-А — способен локально угнетать активность НК-клеток и вносить тем самым вклад в защиту «эмбрионального полуаллотрансплантата». Гликоделин-А — основной прогестеронрегулируемый гликопротеин, который секретируется в полость матки секреторными/децидуализированными железами эндометрия [источник: https://medicalplanet.su/akusherstvo/invazia_trofoblata.html MedicalPlanet].

Близость биологической роли трофобласта к злокачественной клетке

Возвращаясь к основному предмету обсуждения после небольшого отступления для напоминания о близости биологической роли трофобласта к злокачественной клетке, можно считать оправданным постулат о том, что реактивация процессов эмбрионального развития в клетках с нестабильным геномом может быть патогенетическим звеном метастазирования при ускользании от иммунологического надзора. Связь последнего с деактивацией материнского иммунного ответа на эмбрион с помощью трофобластов, похожих на злокачественную клетку, прежде всего демонстрируется способностью пенетрировать нормальные ткани. В развитии этого допущения отсутствие ответа метастазирующих опухолей на иммунотерапию можно объяснить реактивацией программ, происходящих во время ранних стадий плацентации при генотоксическом стрессе [1]. Эти процессы определяются, в том числе, нарушениями на эпигенетическом уровне, как было в публикации, описавшей эпигенетические факторы нестабильности эмбрионального генома человека [2].

Гормональный механизм агрессии трофобласта и злокачественной клетки

Косвенное подтверждение аналогии запускающих программ было получено на примере метастатической меланомы кожи (МК) и связано с обнаружением эстрогенных рецепторов (ЭР, estrogen receptors, ER) на клетках высоко

агрессивной метастатической МК и более частым выявлением этого заболевания у женщин в репродуктивном возрасте. Сдвиг соотношения трех эстрогенных гормонов эстриола (E3) к сумме эстрона (E1) и эстрадиола (E2) в сторону уменьшения соотношения в 2–3 раза был запатентован в РФ как тест на начало рецидива болезни [3].

В Национальном институте рака США на основе 5-летней выживаемости больных со злокачественной меланомой оценили влияние гормональных сдвигов у женщин на течение заболевания. Было показано, что в сравнении с мужчинами выживаемость женщин с МК в репродуктивном возрасте (25–44 года) несколько выше, чем в постменопаузе; кроме того, частота второго пика возникновения опухоли в постменопаузе больше. Было предположено, что активный менструальный возраст соответствует лучшему прогнозу, а менопауза — более агрессивному течению процесса, при этом эстрогенотерапия превентивна [https://www.medvyvod.ru/pigmentnye_opuholi/361/3740.html]. Метаанализ 1372 случаев МК в базах данных PubMed и EMBASE также выявил взаимосвязь риска развития МК с возрастом женщин при первых родах: объединенный показатель риска (RR) составил 1,44 (95% Ди: 0,99–2,08), 1,18 (95% Ди: 0,30–4,60), и 2,36 (95% Ди: 1,42–3,93) для Европы, Америки и Австралии соответственно [4]. Совсем недавно гормональные сдвиги при беременности или в менопаузе были выдвинуты в качестве причины выпадения фактора торможения биологии злокачественной меланомы [5]. Однако Ассоциация гинекологов/эндокринологов в 2011 г. указала на то, что прямое воздействие эстрогенов на клетки опухоли, запускающее модулирующий эффект на события и способствующее спонтанной регрессии с лучшим прогнозом течения заболевания, дискутабельно в силу возможного участия иммунной системы в реализации подобного эффекта.

Гормональные разнонаправленные сдвиги отмечены у такой редкой онкопатологии, как рак молочной железы (РМЖ) у мужчин. В частности, описана взаимосвязь между возникно-

ванием этого вида РМЖ и повышенным уровнем эстрадиола: до 70% случаев диагностируется на фоне гиперэстрогемии [6]. Ведущая роль в патогенезе этого заболевания отводится гормональным нарушениям, обуславливающим «сдвиг» естественного равновесия между мужскими и женскими половыми гормонами (возрастной андрогенодефицит). Обсуждаются также дисфункция яичек из-за хромосомных аномалий (синдром Клайнфельтера с дефицитом тестостерона) и факторы окружающей среды, такие как хроническое тепловое воздействие и радиация. Более давним является мнение о повышенном уровне циркулирующих эстрогенов при поступлении их извне [7–9]. Ряд авторов считают ответственными за такие нарушения генетическую предрасположенность, например в семьях с *BRCA2* или *BRCA1* мутациями с характерным для закрытых популяций «эффектом родоначальника» (отклонение генных частот изолированной популяции от средних частот вида) [10].

Ускользание от иммунологического надзора

Дискуссия возвращает нас к обсуждению постулированной в начале обзора реактивации процессов эмбрионального развития в клетках с нестабильным геномом (с участием трофобластов) как возможном патогенетическом звене метастазирования при ускользании злокачественных клеток от иммунологического надзора. Гипотеза о роли трофобласта как примере для объяснения прогностически отрицательных свойств злокачественной клетки возникла не случайно. Давно известно о таком процессе, как впервые описанный Дэвидом Хейгом геномный импринтинг, в котором только одна копия гена активна, а другая «молчит» [11]. Диплоидность эволюционно выгодна для организма, так как две копии одного гена подстраховывают друг друга. Получив от одного из родителей дефектный ген, эмбрион может рассчитывать на нормальную биологическую жизнь благодаря копии от другого. Таким образом, геномный импринтинг — это форма моноаллельной экспрессии генов, при которой преимущество

диплоидности полностью нивелируется [https://info-farm.ru/alphabet_index/g/genomnyjj-imprinting.html]. Для объяснения биологической роли геномного импринтинга предложено несколько гипотез. Одна из них строится на выявленных различиях в наследовании инактивации материнского или отцовского аллелей на примере трофобласта. Авторы предлагают гипотезу возникновения импринтинга в результате селективного отбора уровней экспрессии генов с учетом патологических мутаций при минимизации дисперсии. В результате сформулирована эволюционная генетическая модель формирования импринтинга в условиях диплоидии с запуском так называемого генетического дрейфа. Эволюция геномного импринтинга детально описана в работе А.Е. Weisstein, G.S. Hamish (2003) [12]. Приведенные выше гипотезы этиологии РМЖ, в частности отклонение генных частот изолированной популяции от средних частот вида в случае *BRC1*-ассоциированного РМЖ у мужчин, позволяют предположить, что эти феномены могут быть связаны с геномным импринтингом.

Приведенные материалы важны с учетом недостаточной продукции эстрогенов, этиологически значимой для трофобластической болезни и эссенциально определяющей агрессивность злокачественной патологии, в том числе репродуктивных органов и/или меланомы [13]. Прямая аналогия этих процессов детально описана в работах последних лет.

Одной из наиболее полных публикаций можно считать обзор, составленный коллективом итальянских ученых из ведущих институтов Милана и Турина. Авторы представляют многостадийный процесс метастазирования солидных опухолей, начиная от нарушений контроля повреждения и репарации ДНК в клетках-предшественниках, генерирующих генетически гетерогенные популяции. Упор сделан на стереотипное поведение клеток в гетерогенной популяции, которое заключается в инвазивности и подавлении иммунных реакций, способных к активации с помощью иммунотерапии, направленной на контрольные точки лимфоцитов-эффекторов. В допол-

нение к этому авторы предполагают, что злокачественные клетки с нестабильным геномом реализуют способность к диссеминации (метастазированию) вследствие реактивации процессов эмбрионального развития. Причиной этого авторы считают модуляцию иммунного ответа, необходимую как опухоли, так и эмбриону для ускользания от иммунных реакций микроокружения. Подчеркнуты различия запуска этих процессов, в частности, андрогенное происхождение неоантигенов в эмбрионах млекопитающих и дефекты репарации и репликации несоответствий ДНК в опухолевых клетках. Ключевым фактором эмбрионального развития является инактивация иммунного ответа матери на границе плацента-мать, которая осуществляется трофобластом, имитирующим несколько особенностей злокачественных клеток, включая способность к пенетрации в нормальные ткани и ускользание от иммунологического надзора. Генотоксический стресс также рассматривается как одна из причин повреждения ДНК и лекарственной устойчивости к таргетным иммунопрепаратам [14].

Возможные онкомишени плацентарного происхождения

Общие характеристики клеток трофобласта и опухоли — высокая пролиферативная активность, способность к организации кровоснабжения, эпителиально-мезенхимальный переход и активная модуляция иммунного ответа — достаточно подробно описаны [15]. Приводя механизмы PI3K/AKT/MTOR сигнального каскада, вовлеченного в регуляцию пролиферации, инвазии, ангиогенеза трофобласта, авторы обсуждают их в плане поиска новых мишеней для разработки новых таргетных противоопухолевых препаратов [16].

В оригинальной работе группы авторов из Китая и США содержится обоснование использования в качестве терапевтической мишени таргетной терапии РМЖ высокоспецифичного раково-тестикулярного антигена, содержащего плацентоспецифический протеин 1 (cancer/testis antigen-Plac1), критически значимый для промоции злокачественной

инициации и прогрессии этой опухоли. Авторы показали, что Plac1 физически взаимодействует с Фурином (Furin, сериновая протеаза клеток животных, расположена в аппарате Гольджи, активирует неактивные белки, расщепляя неактивные участки), чтобы стимулировать инвазию и метастазирование. Установлено, что возрастание экспрессии Plac1 коррелирует с клинической стадией, лимфогенным метастазированием и ER, а также с общей выживаемостью пациенток. Повышенная экспрессия Plac1 показана также *in vitro* и *in vivo* при моделировании инвазии и метастазирования на моделях эстрогензависимых MCF7 и экспрессирующей Plac1 MDA-MB-231. Выявлено взаимодействие Plac1 и Фурина с подавлением внутриклеточного домена Notch1 (Notch intracellular domain, NICD), который может ингибировать активность мембраносвязанной фосфатазы PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), функционирующей как ген-супрессор, поддерживающий жизнеспособность и рост клеток через блокирование сигнального пути PI3K/АКТ. Plac1-индуцированная прогрессия опухолевых клеток была результатом функционального взаимодействия между Plac1 и Фурином, а также экспрессии PTEN. На основании мультивариантного анализа общей выживаемости в двух группах больных РМЖ ($n = 250$ и 176) авторы считают доказанной прогностическую роль Plac1, экспрессия которого существенно выше в сравнении с такими онкомаркерами, как Her2, ER или рецепторы прогестерона (progesterone receptors, PR). Сигнальный путь Furin/NICD/PTEN, оцененный на Plac1⁺ и Plac1⁻ моделях РМЖ, охарактеризован как возможная терапевтическая мишень для инвазивного и метастатического РМЖ [17].

Чрезвычайно интересна работа, посвященная значению внеклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM), активирующего механизмы выживания клеток РМЖ, предложенная авторами как ключ для будущих отдаленных метастазов. На моделях эстрогензависимых линий клеток РМЖ человека MCF7 и T47D (ER α ⁺ breast cancer cell lines, BCCL)

с помощью анализа микрочипов им удалось установить, что плацентиобусловленная ЕСМ инактивирует белок-ингибитор (IkB) ядерного фактора «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB) — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа. При этом в BCCL реализуется активация NF-kB и стрессовой реакции, которая опосредовала миграцию клеток, а плацентарные взаимодействия ЕСМ-BCCL снижают чувствительность BCCL к Таксолу. С помощью siRNA (small interfering RNA, малые интерферирующие РНК) было показано также, что за аутофагию MCF-7 отвечает интегрин $\alpha 5$, который предложен в качестве терапевтической мишени для предупреждения метастазирования ER α ⁺ РМЖ [18].

Близкие результаты получены для НМРЛ в исследовании, направленном на обнаружение и идентификацию связанных с канцерогенезом и эмбриогенезом маркерных онкобелков ($n = 987$). При сравнении белковых профилей фрагментов рака легкого и среднесрочной материнской плаценты с выраженной инвазивностью авторы нашли 197 идентичных белков с соответствующими профилями экспрессии РНК. Наиболее высокий уровень был выявлен с гипоксантин фосфорилтрансферазой 1 (hypoxanthine phosphor ribosiltransferase 1, HPRT1), связанный с худшей безрецидивной выживаемостью (disease-free survival, DFS) и общей выживаемостью (overall survival, OS) пациентов с НМРЛ. Авторы считают, что проведение аналогии на различных молекулярных уровнях между биологическим поведением эмбриональной имплантации и прогрессией (инвазия и метастазирование) опухоли целесообразно для обнаружения новых онкомаркеров [19].

Действительно, между плацентарным развитием человека и канцерогенезом в здоровых тканях есть значимая аналогия, приведенная в начале обзора, молекулярным механизмом которой посвящен и материал, собранный R.C. West с соавторами. Отталкиваясь от общих для этих событий цитодифференцировки, уклонения от апоптоза, клеточной инвазии,

ангио- и васкулогенеза, авторы констатируют, что единственным принципиальным отличием злокачественной прогрессии является отсутствие строгой регуляции онкогенов и онкогенных процессов. В заключение сформулировано мнение о том, что идеальной системой для оценки способности опухоли к прогрессированию может служить цитология ранней плаценты с контролем ее молекулярных механизмов и онкофетальных белков [20].

Некоторые авторы идут дальше в оценке перспективы анализируемого направления. В частности, феномен получения и длительно сохранения генетически отличной популяции аллогенных клеток внутри другого организма (химеризм) в виде фетоматерального микрохимеризма обсуждается в качестве обоснования терапевтического воздействия на течение злокачественного процесса у больных гемобластозами, получающих лечение трансплантацией аллогенных стволовых клеток периферической крови (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT). В виде механизмов трансплантационной терапии обсуждаются также аутоиммунитет и реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [21].

В качестве подхода к регистрации неконтролируемых процессов опухолевой прогрессии совсем недавно было предложено использовать высокоэкспрессирующиеся в плаценте микроРНК, которые могут быть вовлечены в опухолевый генез. Оценка профиля таких микроРНК показала, что высокоэкспрессированные плацентарные микроРНК (miR-451 и miR-720) имеют очень низкую или неопределимую

экспрессию в линиях раковых клеток по сравнению с нормальной плацентой и здоровыми тканями. Трансфекция miR-451 или miR-720 выполнена на двух клеточных линиях человека колоректальной аденокарциномы HT-29 и хориокарциномы JEG3, которая развивается из элементов трофобласта, синцития ворсин хориона и редко из смешанных опухолей эмбрионального происхождения и может образоваться в отдаленных местах из ворсин трофобласта, диссеминированных по кровеносным сосудам. Это привело к ингибированию цитопролиферации, уменьшению миграции и инвазии клеток и снижению колониеобразованию. Эти данные позволили авторам считать плаценту альтернативной моделью для идентификации новых микроРНК, участвующих в путях контроля опухолевого генеза [22].

Подтверждением этому служит ряд последних работ, в которых микроРНК оценены, в том числе клинически (табл. 1), как биомаркеры, модуляторы лекарственной устойчивости и/или потенциальные лекарственные средства для онкологии [23–28]. Еще применительно к онкологии необходимо упомянуть о ФЕТО-материнской иммунной толерантности.

Поскольку при злокачественной патологии для иммунного редактирования плацентарные переключатели (placental immune editing switch, PIES) отсутствуют, остается возможность активировать естественную для человека природную иммунную толерантность. В подтверждение этому приводится случай первичного лобулярного инфильтративного РМЖ

Таблица 1

Интервенционные клинические испытания микроРНК (miRNA) в онкологии

Шифр агента	Ген микроРНК	Номер клинического испытания	Статус фазы	Disease/disorder investigated
MRX 34	miR-34	NCT01829971	Фаза 1, завершена	Рак печени, лимфома
		NCT02862145	Фаза 1, прекращена	Меланома
MesomiR-1	miR-16	NCT02369198	Фаза 1, завершена	Мезотелиома, рак легкого
Cobomarsen (MRG-106)	miR-155	NCT03713320	Фаза 2, набор пациентов	Т-клеточная лимфома/грибовидный микоз*
		NCT03837457	Фаза 2, дополнительный набор пациентов	

* Злокачественное поражение лимфоидно-ретикулярной системы, в первую очередь кожи. Адаптировано по [26].

с ипсилатеральными метастазами в подмышечных лимфоузлах у беременной пациентки со сходными профилями экспрессии генов в иммунных регуляторных генах (геномные и эпигеномные данные) в ткани опухоли, метастаза, плаценты и ее децидуальной оболочки. Эти результаты заставили авторов предположить, что во время канцерогенеза или прогрессирования рака произошла эктопическая экспрессия, или репрессия белков, которые предназначены для ускользания от иммунного надзора раковых клеток, несмотря на опухоль-ассоциированные антигены или развивающиеся неоантигены. Хорошо известно, что РМЖ экспрессирует эмбриональные антигены, такие как РЭА, используемый в качестве онкомаркера в плазме крови или для экспрессии эктопических гормонов. Учитывая это, авторы считают, что злокачественным клеткам не нужно изобретать *de novo* сложные механизмы иммунного подавления, так как они могут просто использовать врожденный иммунитет, разработанный в ходе долгосрочной эволюции плацентарных млекопитающих. Это происходит с эмбрионом для сокрытия отцовских антигенов плода от собственной иммунной системы матери [29].

Врожденный иммунитет как основа восстановительной плацентарной трансплантации

Общая биология плаценты и злокачественной патологии легла в основу разработки метода восстановительной терапии ткани мезенхимальными стволовыми (стромальными) клетками (МСК). Целенаправленная доставка их к поврежденной зоне может осуществляться через периферическую кровь после преодоления эндотелиального барьера. Для адресной доставки МСК человека к ткани-мишени использован метод перфузии плацентарных сосудов *ex vivo* с трансформированной обратной транскриптазой hTERT (human Telomerase Reverse Transcriptase) и живых клеток плаценты человека, меченных флуоресцентными красителями с последующей перфузией в плацентарный кровеносный сосуд человека. Авторы показали, что в 8 из 12 пер-

фузий ($N = 20$, 5 мкм срезы/сосуд) меченые МСК пересекли эндотелиальный барьер, что было обоснованием для предложения использовать метод *ex vivo* для оценки миграции МСК в ткани человека. При этом отмечено, что переселенные клетки сохранили близость к эндотелию, и это согласуется с известной для МСК сосудистой нишей в стенке кровеносных сосудов плаценты [30].

Заключение

Ключевым фактором эмбрионального развития является инактивация иммунного ответа матери на границе плацента–мать, которая осуществляется трофобластом, имитирующим несколько особенностей злокачественных клеток, включая способность к пенетрации в нормальные ткани и ускользание от иммунологического надзора. Наличие прогностически отрицательных свойств злокачественной клетки во многом аналогично трофобласту эмбриона, что может быть связано с геномным импринтингом, в котором только одна копия гена активна, и отсутствием диплоидии. Злокачественные клетки с нестабильным геномом реализуют способность к диссеминации (метастазированию) вследствие реактивации процессов эмбрионального развития, в том числе при генотоксическом стрессе. Это определяет их способность ускользать от иммунологического надзора и набирать лекарственную устойчивость к таргетным иммунопрепаратам. Реактивация программ, происходящих во время ранних стадий плацентации, обсуждается также в качестве причины отсутствия ответа метастазирующих опухолей на иммунотерапию. Между направленным подавлением иммунной системы, сопутствующими гормональными сдвигами (высокий эстрогенный фон) и выпадением фактора торможения биологии меланомы, опухолей репродуктивных органов и НМРЛ существует причинно-следственная связь. Все вышесказанное позволяет считать основанные на этих выводах терапевтические и диагностические манипуляции адекватными для прогноза и предупреждения метастазирования (диссеминации) ряда злокачественных опухолей.

Среди известных онкомаркеров ЭРА обсуждается в качестве прогностического фактора прогрессии у пациенток с МК. Как маркер злокачественной прогрессии для больших РМЖ предложен плацентоспецифический протеин 1 (placenta-specific protein 1, Plac1), играющий критическую роль в промоции злокачественной инициации и прогрессии опухолей. Сигнальный путь Furin/NICD/PTEN охарактеризован как возможная терапевтическая мишень для инвазивного и метастатического РМЖ Plac1⁺. При эстрогензависимом РМЖ, в качестве терапевтического агента обсуждается $\alpha 5$ -интегрин, направленный на предупреждение аутофагии клеток (начальный этап метастазирования) путем подавления развития плацентообусловленного внеклеточного матрикса ЕСМ, активирующего механизмы выживания клеток. Как потенциальный маркер безрецидивной и общей выживаемости пациентов с НМРЛ, обсуждается гипоксантин фосфорибозилтрансферазы HPRT1, высокий уровень которого сопряжен с худшими показателями выживаемости. В качестве прогностического теста прогрессирования сигнальных опухолей предложен цитологический контроль уровня продуцируемых ранней плацентой онкофетальных белков. Наличие фетоматернального микрохимеризма в клетках, связанного с феноменом получения и длительного

сохранения генетически отличной популяции аллогенных клеток внутри другого организма, рассматривается как обоснование терапевтического воздействия на течение злокачественного процесса у пациентов с гемобластомами, получающих лечение трансплантацией аллогенных стволовых клеток периферической крови PBSCT. Плацентарные микроРНК предложено изучать в качестве возможных потенциальных иммунотерапевтических агентов при РМЖ, направленных на активацию врожденной иммунной толерантности. Более продвинуты некоторые микроРНК (MRX 34, MesomiR-1 и Sobomarsen/MRG-106), которые находятся на 1–2 фазах клинических испытаний при раке печени, легкого, лимфоме, МК, мезотелиоме, Т-клеточной лимфоме и грибковидном микозе. Метод *ex vivo* для оценки миграции МСК из кровеносных сосудов плаценты в ткани человека (проникновение через эндотелиальный барьер) рекомендуется в качестве теста на метастатический потенциал клеток РМЖ.

Таким образом, анализ тематических публикаций 1972–2019 гг. приводит к заключению об обоснованном интересе онкологов к плацентарным белкам как источникам новых прогностически значимых диагностических и терапевтических воздействий на злокачественный процесс различных локализаций в стадии прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Costanzo V., Bardelli A., Siena S., Abrignani S. Exploring the links between cancer and placenta development // *Open Biol.* 2018;8(6).
2. Лебедев И.Н., Никитина Т.В., Токарева А.Г., Суханова Н.Н., Назаренко С.А. Патогенетические эффекты нестабильности эмбрионального генома в развитии человека // *Вестник ВОГиС.* — 2006. — № 10(3). — С. 520–529.
3. Патент РФ № 2263319. 2006. Способ прогнозирования рецидива рака молочной железы. Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А., Козлова М.Б., Косинская Т.М., Тютюнова А.М., Кучерова Т.И. — URL: <http://www.freepatent.ru/patents/2263319>.
4. Zhengyong Li, Mingjin Gu, Ying Cen. Age at first birth and melanoma risk: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014;7(12):5201–5209. — URL: www.ijcem.com.
5. De Giorgi V., Gori A., Savarese I., D'Errico A., Scarfi F., Papi F., Maio V., Covarelli P., Massi D., Gandin S. Cite as Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case-control study // *J. of Cancer Res. and Clin. Oncol.* 2017;143(7):1191–1197. — URL: <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2387-5>.
6. Быкова А.В., Воротников И.К., Вишневская Я.В., Денчик Д.А., Любченко Л.Н. Проблемы рака молочной железы у мужчин // *Сибирский онкологический журнал.* — 2011. — № 4. — С. 64–68.
7. Crichlow R.W., Kaplan E.L., Kearney W.H. Male mammary cancer: an analysis of 32 cases // *Ann Surg.* 1972;175(4):489–494.

8. *Sasco A.J., Lowenfels A.B., Pasker-de Jong P.* Review article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors // *Int. J. Cancer.* 1993;53:538–549.
9. *Hsing A.W., McLaughlin J.K., Cocco P.* et al. Risk factors for male breast cancer (United States) // *Cancer Causes Control.* 1998;9:269–275.
10. *Любченко Л.Н., Портной С.М., Брюзгин В.В., Гарькавецова П.Ф.* Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // *Молекулярная медицина.* — 2007;1:8–15.
11. *Haig D.* Genomic imprinting, sex-biased dispersal, and social behavior // *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2000;907:149–163.
12. *Weisstein A.E., Hamish G.S.* The Evolution of Genomic Imprinting via Variance Minimization: An Evolutionary Genetic Model // *Genetics.* 2003;165:205–222.
13. *Бахидзе Е.В.* Эпидемиология трофобластической болезни: Классификация и прогностические факторы. Принципы диагностики // *Практическая онкология.* — 2008. — № 9(3). — С. 137–144.
14. *Costanzo V., Bardelli A., Siena S., Abrignani S.* Exploring the links between cancer and placenta development // *Open Biol.* 2018 Jun;8(6).
15. *Чердынцева Н.В., Жордания К.И.* Клеточные и молекулярные параллели злокачественного роста и беременности // *Онкогинекология.* — 2013. — № 1. — С.4–10.
16. *Ferretti C., Bruni L., Dangles-Marie V., Pecking A.P., Bellet D.* Molecular circuits shared by placental and cancer cells, and their implications in the proliferative, invasive and migratory capacities of trophoblasts // *Hum. Reprod. Update.* 2007;13(2):121–141. — URL: <https://doi.org/10.1093/humupd/dml048>.
17. *Li Y., Chu J., Li J., Feng W., Yang F., Wang Y., Zhang Y., Sun C., Yang M., Vasilatos S.N., Huang Y., Fu Z., Yin Y.* Cancer/testis antigen-Plac1 promotes invasion and metastasis of breast cancer through Furin/NICD/PTEN signaling pathway // *Mol. Oncol.* 2018 Aug;12(8):1233–1248.
18. *Komemi O., Shochet G.E., Pomeranz M., Fishman A., Pasmanik-Chor M., Drucker L., Matalon S.T., Lishner M.* Placenta-conditioned extracellular matrix (ECM) activates breast cancer cell survival mechanisms: A key for future distant metastases // *Int. J. Cancer.* 2019;144(7):1633–1644.
19. *Feng L., Yang Y., Li M., Song J., Gao Y., Cheng S., Xiao T.* Systems biology analysis of the lung cancer-related secretome // *Oncol Rep.* 2018;40(2):1103–1118.
20. *West R.C., Bouma G.J., Winger Q.A.* Shifting perspectives from «oncogenic» to oncofetal proteins; how these factors drive placental development // *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):101.
21. *Cismaru C.A., Pop L., Berindan-Neagoe I.* Incognito: Are Microchimeric Fetal Stem Cells that Cross Placental Barrier Real Emissaries of Peace? // *Stem Cell Rev.* 2018 Oct;14(5):632–641.
22. *Vidal D.O., Ramão A., Pinheiro D.G., Muys B.R., Lorenzi J.C.C., de Pádua Alves C., Zanette D.L., de Molfetta G.A., Duarte G., Silva W.A.Jr.* Highly expressed placental miRNAs control key biological processes in human cancer cell lines // *Oncotarget.* 2018;9(34):23554–23563.
23. *Biswas S.* MicroRNAs as therapeutic agents: the future of the battle against cancer // *Curr. Top. Med. Chem.* 2018;18:2544–2554.
24. *Hu W., Tan C., He Y., Zhang G., Xu Y., Tang J.* Functional miRNAs in breast cancer drug resistance // *Onco. Targets Ther.* 2018;11:1529–1541.
25. *Paskeviciute M., Petrikaite V.* Overcoming transporter-mediated multidrug resistance in cancer: failures and achievements of the last decades // *Drug Deliv. Transl. Res.* 2019;9:379–393.
26. *Hanna J., Hossain G.S., Kocerha J.* The Potential for microRNA Therapeutics and Clinical Research. *Front. Genet.* 2019(10);478:1–5.
27. *Karagiannis P., Takahashi K., Saito M., Yoshida Y., Okita K., Watanabe A.* et al. Induced pluripotent stem cells and their use in human models of disease and development // *Physiol. Rev.* 2019;99:79–114.
28. *Tsuji O., Sugai K., Yamaguchi R., Tashiro S., Nagoshi N., Kohyama J.* et al. Concise review: laying the groundwork for a first-in-human study of an induced pluripotent stem cell-based intervention for spinal cord injury // *Stem Cells.* 2019;37:6–13.
29. *Bronchud M.H.* Are aggressive epithelial cancers «a disease» of Eutherian mammals? // *Ecancermedalscience.* 2018;4(12):840.
30. *Al-Sowayan B., Keogh R.J., Abumaree M., Georgiou H.M., Kalionis B.* An ex vivo human placental vessel perfusion method to study mesenchymal stem/stromal cell migration // *Stem Cell Investig.* 2019;6:2.

АВТОРЫ

Михайлова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии НИИ КО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115548, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: irmikhaylova@gmail.com

Mikhailova Irina N., MD, leading researcher, Department of Biotherapy of Scientific Institute of Clinical Oncology FSBI «National Medical Research Center of Oncology of N.N. Blokhin», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoje sh., 24, e-mail: irmikhaylova@gmail.com

Трещалина Елена Михайловна, профессор, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДиТО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115548, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: treshalina@yandex.ru

Treshalina Helen M., MD, Professor of oncology, leading researcher, Laboratory of cell immunology of FSBI «National Medical Research Center of Oncology of N.N. Blokhin», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoje sh., 24, e-mail: treshalina@yandex.ru

Маркина Ирина Геннадиевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения биотерапии НИИ КО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115548, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: irina160771@yandex.ru

Markina Irina G., MD, leading researcher, Department of Biotherapy of Scientific Institute of Clinical Oncology FSBI «National Medical Research Center of Oncology of N.N. Blokhin», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoje sh., 24, e-mail: irina160771@yandex.ru

Киселевский Михаил Валентинович, профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель РФ, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ ЭДиТО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115548, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: kisele@inbox.ru

Kiselevsky Mikhail V., MD, Professor of oncology, Honored worker of science of Russia, Director of Laboratory of cell immunology of FSBI «National Medical Research Center of Oncology of N.N. Blokhin», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoje sh., 24, e-mail: kisele@inbox.ru