

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ – ЭМИГРАЦИЯ ИЛИ ХОМИНГ?

Барамия М.Г., Богомолова Н.В.

Саратовский Государственный Медицинский Университет

Кафедра Гистологии, Цитологии и Эмбриологии (зав. каф. д.м.н., профессор, Академик АВН Богомолова Н.В.)

Саратов, Россия

Метастазирование, или процесс миграции клеток опухолей из первичного очага с последующим формированием вторичных опухолевых очагов (метастазов) в различных тканях, является одной из важнейших составных частей проблемы канцерогенеза. Учитывая, что большая часть пациентов со злокачественными опухолями умирает не от исходной опухоли, а от метастазов, дезорганизующих функционирование пораженных ими тканей, очевидна клиническая значимость проблемы метастазирования. Вместе с тем, знание закономерностей этого процесса, которое позволит заранее прогнозировать появление вторичных очагов в тех, а не иных тканях (в зависимости от свойств исходной опухоли), имеет и более общее значение. Это позволит понять, что есть опухолевый рост с биологической точки зрения, ответить на вопрос, является ли он всего лишь патологическим процессом самоуничтожения собственными автономизирующимися структурами организма-хозяина или вариантом развития, который может быть направлен в совершенно иное русло [1,2,3,4].

Центральной гипотезой генетики развития является парадигма дифференциальной экспрессии генов[5], согласно которой все дифференцированные клетки содержат одни и те же гены, но их экспрессия регулируется таким образом, что разные клетки синтезируют различные белки. Это означает, что процессы дивергентной дифференцировки полипотентных структур основаны на подавлении активности одних и сохранение активности других генов. Однако при этом «неиспользуемые гены» сохраняют потенциальную способность к функционированию.

В случае морфогенеза парадигма основана на дифференциальном родстве клеток. Это избирательное средство имеет место уже на самых ранних этапах формирования зародыша. Мезодерма и энтодерма, как и мезодерма и эктодерма, обладают взаимным положительным родством, в то время как эктодерма и энтодерма имеют отрицательное родство[5].

Дифференциальная экспрессия генов и, как следствие, возникновение различных комбинаций «молчащих» и активных генов, а, следовательно, присутствие одних и отсутствие других продуктов их активности и, далее, изменение родства клеток внутри каждого зародышевого листка, приводит к формированию различных дифференцированных тканей, выполняющих различные функции.

Следовательно, в процессе дивергентной дифференцировки полипотентных структур, в основе которой дифференциальная экспрессия генов и дифференциальное родство клеток, происходит ограничение потенциалов составных частей и формирование различных дефинитивных тканей с ограниченными функциями, что есть необходимое условие их интеграции в единое целое. Этот процесс, именуемый нами интегрирующим ростом (ИР), является одним из основных условий существования и адекватного функционирования сложного многоклеточного организма[1].

Из парадигмы дифференциальной экспрессии генов и генетической идентичности ядер вытекает способность к превращению (трансформации) дифференцированных структур в менее дифференцированные с более широкими потенциальными, т.е. к дедифференцировке. Дедифференцированные структуры (клетки), в свою очередь, способны как к редифференцировке с восстановлением status quo (регенерация), так и трансдифференцировке с образованием иной дифференцированной структуры (формирование хрусталика из дифференцированных клеток радужки у тритонов).

Однако, если процессы ре(транс)дифференцировки клеток позволяют сохранить направленность (ИР) и итог (формирование дефинитивных структур) ростовых процессов, блокирование этих способностей приводит к неограниченному расширению потенций клеток и дальнейшей дедифференцировке, вплоть до полной утраты характеристик исходной дефинитивной структуры и приобретения свойств (характеристик) онтогенетически более ранних полипотентных структур. Этот процесс мы именуем дезинтегрирующим (злокачественным) ростом (ДР)[1].

Как мы уже отмечали [1,3], ДР есть развертывание программы развития в обратном направлении с неуклонным расширением потенций составных частей - нормальных клеток(!) в ущерб интересам целого (ткани, органы, организм). В процессе дедифференцировки клетки дефинитивных тканей сначала обретают признаки более ранних онтогенетических стадий развития этой же ткани. Далее, при блокаде редифференцировочного потенциала (о возможных механизма и биологическом смысле писалось ранее[1]), процессы дедифференцировки углубляются и клетки начинают экспрессировать антигенные детерминанты, свойственные онтогенетически наиболее близким структурам. При дальнейшей дедифференцировке возникают недифференцированные мезенхимоподобные структуры.

Чем глубже процессы дедифференцировки, тем больше сродство дедифференцированных клеток данной ткани к другим, онтогенетически более отдаленным тканям. Следует особо подчеркнуть, что именно это обстоятельство, наряду с ослаблением межклеточных взаимодействий в самой дедифференцирующейся структуре, может играть ключевую роль в метастазировании. Возможно, те же механизмы, которые определяют «узнавание своего» и обеспечивают морфогенез, ответственны за избирательное метастазирование и образование вторичных опухолевых очагов в тех, а не иных тканях.

Учитывая вышеизложенное, можно допустить:

1. Формирование вторичных очагов (метастазов) клетками опухолей происходит по принципу наибольшего онтогенетического сродства, а именно: опухоли, возникающие из эктодермальных элементов, будут формировать метастазы в первую очередь в структурах эктодермального происхождения. По тому же принципу будут формироваться вторичные очаги из опухолевых структур мезодермального и энтодермального происхождения.
2. При углублении процессов дедифференцировки опухоли из эктодермальных структур могут формировать метастазы на мезодермальных структурах и наоборот. То же будет справедливо и для энтодермальных и мезодермальных структур.
3. Никогда опухоли, возникшие из эктодермальных структур, не будут формировать метастазы на энтодермальных структурах и наоборот.

Если изложенное справедливо, то метастазирование есть не простая эмиграция клеток опухолей, а своеобразный хоминг, в основе которого механизмы, сходные с теми, которые обеспечивают процессы морфогенеза в развивающемся эмбрионе с той лишь разницей, что в процессе эмбриогенеза при углублении дифференцировки они определяют интегрирующий характер роста, а при прогрессирующей дедифференцировке – дезинтегрирующий.

Литература

1. Барамя М.Г. Канцерогенез, старение и продолжительность жизни: потенциал трансформированных клеток и торможение старения (гипотеза). Успехи современной биологии, 1998, т.118, вып.4, с.421-439
2. Волошин А.И. и Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье – две стороны адаптации. М.: Медицина. 1998.

3. Baramiya M.G. Aging and carcinogenesis: insufficient metabolic cell repair as the common link. *Gerontology*. 2000, V.46, N.6, P.328-332.
4. Bok S.W. Cancer: a reactive mechanism in order to save life. *Med. Hypotheses*, 1989, V.30, P.259-263.
5. Gilbert S.F. *Developmental biology*. Sinauer associates, inc. publishers. Sunderland. Massachusetts. 1988.