

Н.Г. Бузган¹, А.Е. Доросевич^{1,2}

Роль сосудистого микроокружения в становлении и развитии опухолей головного мозга

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России» Минздрава России,
²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», г. Смоленск

Процессы неоваскуляризации являются ключевыми для роста и распространения опухолевых клеток. В данной статье описаны уникальные паттерны ангиогенеза, которые считаются специфическими исключительно для опухолей головного мозга.

В настоящее время все большее значение в глазах исследователей приобретает роль специализированных периваскулярных ниш в развитии онкологических процессов головного мозга. Периваскулярные ниши играют решающую роль в межклеточных взаимодействиях между резидентными клеточными линиями при развитии опухолевого процесса, а также являются источником опухолевых стволовых клеток.

Ключевые слова: ангиогенез, периваскулярная ниша, опухолевое микроокружение, глиальные стволовые клетки

Раньше считалось, что роль ангиогенеза в опухолях ограничивается необходимостью поставки питательных веществ и кислорода в активно делящиеся клетки. В новом свете процесс ангиогенеза увидели Folkman и его последователи [11], обнаружив, что это также способствует созданию специализированной ниши, необходимой для поддержки, роста и распространения субпопуляции опухолевых стволовых клеток (cancer stem cells, CSCs). Периваскулярная ниша, в частности, в головном мозге — это сложная система, которая обеспечивает взаимодействие между опухолевыми клетками, эндотелиоцитами, перицитами, астроцитами, иммунными клетками (макрофаги/микроглия) и компонентами внеклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM), а также необходима для прогрессии опухоли. Это открытие придало ангиогенезу доселе недооцененное значение, и исследователи всего мира начали искать ключ к лечению опухолей головного мозга [11].

Зачастую многим опухолям центральной нервной системы свойственна расширенная и пролиферирующая сосудистая сеть. Были описаны некоторые механизмы неоваскуляризации опухолей головного мозга. Они включают рост опухолевых клеток вокруг существующих кровеносных сосу-

дов (кооперация сосудов), прорастание сосудов (ангиогенез) и васкулогенез, опосредованный миграцией эндотелиальных прогениторных клеток (endothelial progenitor cells, EPCs) [59]. Еще один механизм неоваскуляризации заключается в дифференциации опухолевых стволовых клеток в эндотелиальные, которые затем трансформируются в опухолевую сосудистую сеть [11]. Более того, свыше 60% всех эндотелиоцитов опухоли — производные глиальных стволовых клеток (glial stem cells, GSCs). Интересно, что различные механизмы могут сосуществовать в пределах одной опухоли. Показано, что экспериментальные метастазы в головной мозг, а также первичные опухоли головного мозга сначала растут путем кооперации сосудов головного мозга и переключаются на индуцированный ангиогенез уже в процессе прогрессирования опухоли [43]. Ангиогенез регулируется протеазами (MMP), которые разрушают базальную мембрану сосудов [15], ангиогенными факторами роста (Ang-2, VEGF) [23, 43, 49], ингибиторами ангиогенеза (Ang-1) [15], факторами регулирования стабилизирующих взаимодействий между эндотелиальными и опухолевыми стволовыми клетками (HIF-1 α) [38]. Микроскопические очаги, объемом не более 10 клеток, продолжительное время могут обеспечиваться питанием за счет кооперации сосудов. Когда объем опухоли значительно увеличивается, а питание становится недостаточным, гипоксия индуцирует VEGF-зависимый ангиогенез [49].

Считается, что ESCs мобилизуются из костного мозга за счет секретлируемых глиальными стволовыми клетками проангиогенных факторов [54]. Это хемокины, факторы роста и другие плазменные факторы, включая фактор производный из стромальных клеток-1 (stromal-derived factor-1, SDF-1) [2,20], фактор роста производный из гепатомы (hepatoma-derived growth factor, HDGF), фактор роста эндотелия сосудов (vessel endothelial growth factor, VEGF) [59] и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) [24]. У пациентов с глиомой степень мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга коррелирует с повышенным уровнем VEGF и GM-CSF в сыво-

ротке [1], а также с высокой плотностью сосудов в опухоли [14]. Кроме того, в опухолевом узле отмечается локальное увеличение митотической активности эндотелиальных клеток и увеличение проницаемости сосудистой стенки, в том числе за счет ГБМ-ассоциированного отека [24].

Опухоли также могут увеличить плотность васкуляризации с помощью ремоделирования сосудов [27]. Одиночные клетки глиомы, мигрировавшие из кровеносных сосудов, и одиночные метастатические клетки могут способствовать образованию сосудистых петель и гломерулоидных тел [38, 54]. Опухолевые клетки, прикрепленные к базальной мембране сосудистой стенки, как бы тянут капилляры к себе, петляя и извивая их, что приводит к образованию микрососудистых структур, внешний вид которых напоминает почечные клубочки. Молекулярный механизм, лежащий в основе формирования гломерулоидных тел, не вполне понятен. Ангиопоэтин-1 (Ang-1) является одним из важнейших факторов, влияющих на этот процесс в опухолях головного мозга [62].

Существовавшие ранее капилляры мозга также могут быть приумножены при помощи, так называемого, внутрипросветного роста (intussusceptive angiogenesis, IA). Это происходит путем разделения просвета сосуда, начиная с формирования транслуминального эндотелиального моста, реорганизации эндотелиального покрова и заканчивая развитием соединительнотканной перегородки через просвет сосуда. Внутрипросветный микрососудистый рост и формирование сосудистой петли происходит гораздо быстрее, чем прораствание новых сосудов, поэтому буквально за несколько часов после первоначального контакта между опухолевыми клетками и ECs кровотоки возобновляются [4].

Интересным фактом является открытие свойств фактора роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2). Секреция данного фактора клетками глиальной базальной мембраны увеличивает барьерную функцию эндотелиальных клеток (EC), тем самым увеличивая резистентность глиобластомы (ГБМ) к проводимой терапии [13]. Сурвивин (survivin), белок-промотор ангиогенеза, способен активировать секрецию FGF-2 вместе с VEGF, способствуя тем самым росту опухоли [53]. В то же время аутокринная секреция FGF-2 вкпе с эпидермальным фактором роста (epidermal growth factor, EGF) помогает сохранить потенциал самообновления GSC на должном уровне [26].

Эндотелиальные клетки

Популяция опухолевых стволовых клеток (GSCs) в первичных опухолях головного мозга также зависит от наличия так называемой

периваскулярной ниши. GSCs глиом более склонны к ассоциации с кровеносными сосудами, чем основная клеточная масса опухоли, и считается, что эндотелиальные клетки увеличивают пул GSCs за счет секреции растворимых факторов [10].

Взаимодействие между GSCs и ECs является ключевым для Notch сигнального пути [6]. Nestin-позитивные GSCs экспрессируют на своей поверхности рецепторы Notch-1 и Notch-2 [2], которые взаимодействуют с продуктами деятельности EC — DLL4 (Notch ligands Delta-like 4) и lagged-1 [66]. Выключение из оборота этих лигандов в результате нокдауна генов в ECs приводит практически к полной остановке роста ГБМ из этой клеточной линии [6].

Обратная связь достигается выработкой DLL4 на поверхности эндотелиальных клеток в ответ на повышенную секрецию VEGF глиальными стволовыми клетками [30].

Недавнее исследование предполагает, что выделение оксида азота (NO) эндотелиальными клетками активирует Notch сигнализацию соседних опухолевых клеток посредством NO/cGMP/PKG сигнального пути, и тем самым повышает GSC фенотип глиомы [5]. Остеопонтин — еще один растворимый фактор, способствует активации CD44 (один из маркеров опухолевых стволовых клеток), что также повышает GSC фенотип глиомы [16, 36]. В свою очередь, GSCs способствуют опухолевому ангиогенезу путем секреции VEGF [30].

Интегрины $\alpha\beta$ 1 играют роль цитопротекторов для ECs путем увеличения экспрессии антиапоптотических белков, таких как cFLIP, таким образом, как бы «обрывая» сигнальный путь TNF- α [17]. Кроме того, нейрональные стволовые клетки (neuron stem cell, NSC) взрослого человека, экспрессирующие $\alpha\beta$ 1 интегрин, соединены с ламинин-содержащим внеклеточным матриксом прилежащих клеток эндотелия сосудов [1, 42]. Блокада $\alpha\beta$ 1 интегрин подавляет нейронные адгезии стволовых клеток к эндотелиальным клеткам, что придает стволовой клетке опухолевый фенотип [6].

Перициты

Перициты — периваскулярные клетки, которые поддерживают кровеносные сосуды и способствуют созреванию сосудистой стенки. Перицитарные прогениторные клетки (pericyte progenitor cell, PPC) экспрессируют рецептор к тромбоцитарному фактору роста β (platelet-derived growth factor- β receptor, PDGFR- β) и набираются в сосуды с помощью PDGF- β , который секретруется эндотелиальными клетками [47]. У мышей с дефицитом PDGFR- β на поверх-

ности PPCs или снижением выработки PDGFR- β эндотелиальными клетками резко снижается перичитарный покров кровеносных сосудов, и, соответственно, возрастает микрососудистая проницаемость [55]. Более того, истощение пула перицитов путем воздействия анти-PDGFR- β антител приводит к расширению и дилатации опухолевой сосудистой сети в мышечной модели рака поджелудочной железы, что сопровождается массивным апоптозом эндотелиальных клеток [3]. В дополнение к PDGFR- β , нервный/глиальный антиген 2 протеогликан (neural/glial antigen-2, NG2), экспрессируемый на перицитах, имеет решающее значение для их «вербовки» к кровеносным сосудам, а также для взаимодействия с эндотелиальными клетками с последующим созреванием. NG2 также взаимодействует с β 1-интегрином на поверхности эндотелиальных клеток, способствуя их морфогенезу [47].

Перициты характеризуются экспрессией различных маркеров, в том числе PDGFR- β , α -гладкомышечного актина (α -ГМА), десмина, и NG2. Ни один из этих маркеров не специфичен только для перицитов. Обычно не все маркеры экспрессируются одновременно, так как экспрессия того или иного маркера может быть связана с различными этапами дифференцировки клетки или особенностью ткани [47]. PDGFR- β экспрессируется на поверхности PPCs, в то время как α -ГМА, десмин и NG2 экспрессируются зрелыми перицитами. Перициты могут развиваться из MSCs, а также из гемопоэтических стволовых клеток (hematopoietic stem cells, HSCs) [40].

Роль перицитарно—эндотелиального взаимодействия клеток в процессе роста опухоли головного мозга недавно была исследована в NG2 дефицитных мышцах. Дефицит NG2 в ткани хозяина значительно замедляет рост опухоли, однако, уменьшается в том числе и экспрессия β 1-интегрина на поверхности перицитов, что приводит к снижению пролиферативных возможностей этих клеток. Кроме того, дефицит β 1-интегрина в конечном счете снижает барьерную функцию слоя эндотелия [60].

Дефицит NG2 в ткани хозяина приводит к нарушению созревания перицитов и препятствует отложению коллагена IV и VI в эндотелиальной базальной пластинке [46]. Дефицит коллагена VI типа также нарушает созревание перицитов и увеличивает проницаемость сосудов в опухолевых моделях [60].

Глиальные и миелоидные клетки

Нейроглия, также известная как глия, формируется в нервной системе млекопитающих, способствует поддержанию гомеостаза, формированию миелина, обеспечивает поддержку и

защиту нейронов. Глиальные клетки головного мозга подразделяются на три типа: астроциты, олигодендроциты и клетки микроглии (моноциты и макрофаги) [18]. И совсем недавно был идентифицирован еще один класс глиальных клеток, экспрессирующих NG2 (интегральный белок хондроитинсульфат протеогликана), а также известных как клетки-предшественники олигодендроцитов (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) [19].

В развивающемся мозге мышей NG2 клетки возникают в трех различных регионах в различные моменты времени (3 волны). Клетки предшественники первой волны, характеризующиеся экспрессией фактора транскрипции Nkx2.1, возникают в переднем медиальном ганглионарном возвышении и передней энтопедункулярной области на 12.5 эмбриональный день (ЭД), затем эти клетки мигрируют и распространяются по всей коре головного мозга, но в организме взрослого человека не встречаются. OPCs второй волны появляются примерно на 16 ЭД в боковом и заднем ганглионарных возвышениях. В отличие от OPCs первой волны, эти клетки экспрессируют Gsh2, мигрируют в передний мозг, в дальнейшем тоже выводятся из организма, но в единичном количестве могут встречаться и в зрелом возрасте [21]. Emx1+ NG2 клетки, образующиеся во время третьей волны в постнатальном периоде, выживают и распространяются по головному мозгу [34]. В мозге взрослой крысы NG2-продуцирующая глия главным образом найдена в области мозолистого тела и серого вещества мозга [21].

Клетки глиомы, как известно, вырабатывают хемоаттрактанты, которые способствуют курсовой миграции макрофагов и микроглии в область развивающейся опухоли. Среди этих важных факторов: CX3CL1 (fractalkine), GM-CSF и макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP1 или CCL2) [27,63]. Было замечено, что экспрессия CX3CL1 у пациентов с глиомой увеличивает клеточную адгезию и препятствует инвазии и дальнейшему прогрессированию опухоли [9]. Рецептор к колониестимулирующему фактору-1 (CSF-1R) отвечает за «вербовку» глиома-ассоциированной микроглии, которая, в свою очередь, имеет решающее значение для клеточной инвазии и последующей прогрессии ГБМ [7]. MCP1 — представитель семейства хемокинов, регулируемых экспрессией провоспалительного гена NF- κ B, индуцирует массивную инфильтрацию микроглией, что приводит к увеличению роста опухоли за счет формирования надежного микроокружения [29].

Глиома-ассоциированные микроглия и макрофаги вырабатывают большое количество цитокинов, интерлейкинов и факторов роста, которые либо создают микроокружение для

опухоли (“стромогены”), либо непосредственно стимулируют рост и инвазию клеток ГБМ (“глиомогены”). Таким образом, «стромогены» могут действовать на внеклеточные (например, матриксные металлопротеиназы — MMP) и клеточные (например, VEGF) элементы в микроокружении опухоли в пользу роста и инфильтрации последней. Аналогичным образом, опухоль-ассоциированные макрофаги и микроглия вырабатывают большое количество «глиомогенов» (например, ИЛ-6, TGFβ), которые стимулируют клеточную митотическую активность и инвазию глиомы [64].

Моноциты и макрофаги

Моноциты происходят из костного мозга от миелоидного прародителя общего с нейтрофилами [16]. Согласно современной классификации, моноциты крови подразделяются, по крайней мере, на три подмножества: классические (CD14+CD16⁻), промежуточные (CD14⁺⁺CD16⁺) и неклассические моноциты (CD14⁺ CD16⁺⁺ или CD16⁺) [67].

Классические моноциты также называют резидентными, они в большом количестве экспрессируют факторы адгезии (CCR2, CD62L и CD11b), провоспалительные факторы (например, ИЛ-8), а также гены, стимулирующие ангиогенез и заживление ран [14, 56]. Кроме того, этот класс моноцитов характеризуется экспрессией ИЛ-8, CD93 (белка, опосредующего фагоцитоз), C1q1R (рецептора к компонентам комплимента) и MBL2 (манноза-связывающего лектина). Резидентные CD14⁺ моноциты проникают в различные ткани, чтобы пополнить популяцию резидентных макрофагов в нормальных условиях [35].

Воспалительные CD16⁺ моноциты являются предшественниками макрофагов и дендритных клеток, которые «вербуются» в местах воспаления. Популяция CD16⁺ (неклассических) моноцитов участвует в антиген-представляющей функции, а также в защите организма от микробных агентов, в чем помогает экспрессия дефенсинов (defensins) и лизосомальных протеаз (катепсины и эластаза) [33].

Промежуточные моноциты (CD14⁺⁺ CD16⁺) обеспечивают экспрессию Tie-2, эндоголина, и VEGF-R2, а также обладают высоким активирующим потенциалом CD4⁺ Т-хелперов. Эта популяция также экспрессирует факторы, участвующие в антиген-презентирующем взаимодействии клеточных популяций: MCH-2, CD40 и CD47, CD40 и CD54, HLA-DR, и MARCO (macrophage receptor with collagenous structure, макрофагальный рецептор с коллагеновой структурой) [50].

CD16⁺ моноциты характеризуются большей экспрессией хемокиновых рецепторов,

таких как CX3CR1, CX3CR2, а также CSF1R (colony-stimulating a higher levels of TNF- factor 1 receptor) и M-CSFR (receptor for macrophage colony-stimulating factor), чем классические моноциты. Кроме того, у воспалительных моноцитов отмечается высокая экспрессия факторов фагоцитоза, таких как HCK (hematopoietic cell kinase), LYN (tyrosine protein kinase), ITAM of FCRs, C1QA, C1QB и SLAN [65].

При патологических состояниях, включая опухолевые процессы, резко возрастает количество CD16⁺ моноцитов в крови. В гипоксической нише глиомы отмечается повышенная экспрессия CD163 (scavenger receptors, рецепторы «мусорщики»), MARCO, stabilin-1 (STAB1), MSR1 (macrophage scavenger receptor-1, макрофагальный рецептор «мусорщик»-1) [33], TLR7 (Toll like receptor-7), иммунорегуляторных, адгезивных молекул: CD32, CD64, CD69, CD89, интегрин-5 (ITGB5), хемокиновых/цитокиновых рецепторов (CCL/CCR, RDC1, IL-23A, IL-6ST) [8].

Tie-2 экспрессирующие моноциты (ТЭМ) представляют собой часть циркулирующих и опухоль-инфильтрирующих моноцитов (ОАМ), которые экспрессируют рецептор к эндотелиальной тирозинкиназе [50]. ТЭМ экспрессируют также bFGF (basal fibroblast growth factor, основной фактор роста фибробластов), также известный как FGF-2 [13], который способствует проангиогенной активности опухолевых инфильтрирующих миелоидных клеток (как моноцитов, так и макрофагов) в глиомах. Следовательно, истощение ТЭМ должно привести к снижению ангиогенеза и уменьшению злокачественности глиомы. Последние данные свидетельствуют о том, что ТЭМ являются производными от промежуточных моноцитов крови [8] и сильно поляризованы в сторону M2 активации макрофагов с повышенной проангиогенной и пониженной провоспалительной активностями [50]. Хотя ОАМ также поляризованы в сторону M2 фенотипа, эта поляризация у ТЭМ более выражена [39].

Макрофаги являются полифункциональными клетками, и их фенотип может изменяться в зависимости от микроокружения, в частности, за счет сочетания различных цитокинов, хемокинов и факторов роста. M1/M2 поляризационная парадигма делит макрофаги на те, которые активируются Th1-типом цитокинов (ИФН-γ и ЛПС), в результате чего выделяется оксид азота синтаза 2 (Nos2) и запускается провоспалительный и противоопухолевый фенотип (классическая активация, M1 макрофаги); а также на макрофаги, активирующиеся Th2-типом цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-13), в результате стимуляции аргиназы 1 (Arg1) активируется проангиогенная и проопухолевая деятельности (альтернативная актива-

ция, M2 макрофаги). В большинстве опухолей макрофаги имеют M2-подобный фенотип [32].

В последнее время исследователи выделяют отдельный тип поляризации ОАМ. Считается, что опухоль-ассоциированные миелоидные клетки глиомы частично поляризуются и по M1, и по M2 пути, однако, будет нечестно сказать, что локализация опухолевой ткани изменяет фенотип миелоидных клеток [48]. Обсуждается возможность существования так называемого “M3” пути [52].

ЦНС содержит различные подмножества макрофагов, среди которых выделяют паренхиматозную микроглию и периваскулярные макрофаги. Периваскулярные макрофаги участвуют в антигенной презентации в гематоэнцефалическом барьере. Их пул постоянно обновляется и пополняется за счет циркулирующих моноцитов. Паренхиматозная микроглия, наоборот, является популяцией высокодифференцированных тканевых макрофагов, которые могли заселиться в мозг во время эмбрионального развития в виде фетальных макрофагов [31]. Однако эта точка зрения была поставлена под сомнение несколькими исследованиями, показывающими, что моноциты могут проникать в мозг взрослого человека в течение всей жизни с последующей дифференциацией в паренхиматозную микроглию. Но стоит заметить, что в условиях здорового мозга речь идет о незначительном количестве клеток. Такое пополнение паренхиматозной микроглии из костного мозга считается возможным только в определенных областях мозга. Микроглия может пролиферировать *in situ* при патологических состояниях нервной ткани головного мозга, и это может быть основным источником микроглии у взрослых [58].

Огромное количество ОАМ в периваскулярных нишах глиальных стволовых клеток указывает на значительный вклад иммунного компонента в прогрессию ГБМ, а также выявляется корреляция между количеством макрофагов и степенью злокачественности [56]. В большинстве своем ОАМ локализуются вблизи CD133+ GSCs, вокруг микрососудов и в ишемизированных областях [2]. В гипоксических нишах с GSCs была обнаружена повышенная секреция провоспалительных генов RAGE, COX2 и NF-κB. Кроме того, GSCs секретируют периостин (POSTN) — хемокин, привлекающий и «вербующий» периферические моноциты [58].

Так называемые сосудистые модулирующие клетки миелоидной линии (CD11b+CD45+) вербуются глиомой благодаря активации SDF-1/CXCR4 пути при гипоксической стимуляции SDF-1 и HIF-1α в опухоли [31]. Эти клетки экспрессируют MMP-9, которая высвобождает матрично-связанный VEGF и этим способствует

ангиогенезу опухоли. Аналогичный молекулярный механизм был описан касательно проонкогенной активности CD11b+ миеломоноцитов, которые также набираются в опухолевый пул экспериментальной глиомы после лучевой терапии [22]. Эти клетки имеют важное значение для опухолевого рецидивирования после облучения за счет увеличения количества функциональных кровеносных сосудов благодаря HIF-1α и SDF-1-зависимым путям, тем самым, обеспечивая лучшее кровоснабжение опухоли [31].

Миелоид-производные супрессорные клетки (MDSC) — смешанная популяция миелоидных клеток с иммунодепрессивной активностью, характеризуется как CD11b+CD14+CD15+HLA-DR-CD33+ клетки человека [63]. MDSCs представлены двумя основными популяциями: полиморфноядерными клетками (polymorphonuclear, PMN-MDSCs) и одноядерными (monocytic, M-MDSCs) клетками. PMN-MDSCs состоят из группы незрелых и патологически активированных нейтрофилов, в то время как M-MDSC — группа патологически активированных моноцитов. В ортотопической модели глиомы MDSCs являются основным источником иммуносупрессивных молекул TGF-β, поляризующих T-клеточную популяцию в сторону иммуносупрессии [35]. Недавнее исследование показало, что большинство популяции MDSC могут быть идентичными с воспалительными моноцитами [34, 61].

АСТРОЦИТЫ

Астроциты представляют собой крупнейшую клеточную популяцию в человеческом мозге. Было даже сделано предположение, что повышенная сложность человеческих астроцитов сильно добавляет вычислительную мощность человеческого мозга [52]. Однако точная функция астроцитов в сигнальных путях мозга лишь частично понятна. Астроциты играют ключевую роль в гомеостазе мозга. Например, они перераспределяют избыток внеклеточного калия (K⁺), который выделяется при высокой нейрональной активности, а также поддерживают в мозге водный баланс вне- и внутриклеточно благодаря экспрессии AQP4 (water channel aquaporin 4) [37]. Однако помимо этих жизненно важных гомеостатических функций недавние исследования показали, что астроциты обеспечивают двунаправленное взаимодействие с нейронами. Исследования на грызунах в последние два десятилетия выявили множество способов взаимодействия астроцитов с нейронами [10,27]. Реактивные астроциты характеризуются повышенной экспрессией глиального фибриллярного кислого белка (glial fibrillar acid protein, GFAP), что часто наблюдается в непосредственной бли-

зости от очага повреждения ткани головного мозга различного генеза [48].

Основным классом рецепторов, которые могут быть найдены на отростках астроцитов, являются G-белки (G protein coupled receptors, GPCRs). Их активация приводит к внутриклеточной активации фосфолипазы C (PLC) с последующей продукцией вторичного мессенджера инозитол трифосфата (IP3), который впоследствии вызывает выход Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулама астроцитов [57].

Следует отметить, что Ca²⁺ сигнализация не единственная форма “возбуждения” астроцитов. Астроциты экспрессируют целый ряд других каналов, включающих транспортеры для K⁺, Na⁺ и глюкозы. Увеличение концентрации Na⁺ во внеклеточной жидкости стимулирует работу Na⁺/K⁺-АТФазы, увеличивая гидролиз АТФ с последующим гликолизом [14]. Существует тесная связь между возбудимостью нейронов, транспортом глутамата, Na⁺ сигнализацией и утилизацией глюкозы [25].

Исследования *in vitro* показали, что различные факторы, секретируемые астроцитами, могут поддержать рост как первичных, так и метастатических опухолевых клеток головного мозга. Они включают ряд нейротрофических факторов, таких как TGF- α , CXCL12, S1P-B, GDNF (фактор роста, производный из глиомы), IL-6, TGF- β и ИФР (инсулиноподобный фактор роста). Более того, астроциты участвуют в иммуносупрессии за счет индукции апоптоза инфильтрирующих Т-клеток в головном мозге через сигнальный путь FAS-L/CD95L [12].

Недавнее исследование показывает, что астроциты «защищают» клетки меланомы в мозге от апоптоза, индуцированного химиотерапией, за счет секвестрации внутриклеточного Ca⁺ [28]. К сожалению, точный механизм этого явления еще не изучен, однако, это открытие способствует дальнейшему исследованию роли астроцитов в фармакорезистентности глиом.

Несмотря на то, что астроциты рассматриваются как антиген-презентирующие клетки центральной нервной системы, их роль в этом процессе доказана лишь в случаях тяжелого, затяжного воспаления [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждая клеточная популяция микрососудистого окружения вносит свой вклад в развитие терапевтической резистентности и формирование агрессивного фенотипа глиобластом. Знание молекулярных паттернов поведения клеточных популяций дает исследователям различных областей медицины шанс на понимание процесса онкогенеза и поисков методов борьбы с ним.

Было показано, что значительное количество эндотелиальной выстилки опухолевых сосудов представлено производными опухолевых стволовых клеток. Последние данные свидетельствуют, что сосудистое микроокружение способствует продукции многочисленных сигнальных путей, поддерживающих функционирование опухолевых стволовых клеток. Клетки глиомы, как известно, вырабатывают хемоаттрактанты, которые способствуют курсовой миграции макрофагов и микроглии в область развивающейся опухоли. Реактивная микроглия же способна вербовать иммунные клетки в опухоль-ассоциированные.

Суть исследования молекулярных основ онкогенеза представляет собой поиск новых методов таргетного лечения опухолей. Нынешние терапевтические подходы к лечению злокачественных опухолей головного мозга не позволяют увеличить медиану выживаемости пациентов. Дальнейшее исследование гипоксия-опосредованной протекции клеток глиомы необходимо для разработки более эффективной терапии онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюховецкий И.С., Брюховецкий А.С., Кумейко В.В. и др. Стволовые клетки в канцерогенезе мультиформной глиобластомы // *Гены и клетки*. — 2013. — Т. 2. — С. 13-19.
2. Никифорова З.Н., Кудрявцев И.А., Арноцкая Н.Е. и др. Опухолевые стволовые клетки мультиформной глиобластомы // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2016. — Т. 2. — С. 26-33.
3. Bergers G., Song S., Meyer-Morse N. et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 111. — P. 1287-1295.
4. Bugyik E., Renyi-Vamos F., Szabo V. et al. Mechanisms of vascularization in murine models of primary and metastatic tumor growth // *Chin J. Cancer*. — 2016. — Vol. 35. — P. 19-27.
5. Charles N., Ozawa T., Squatrito M. et al. Perivascular nitric oxide activates notch signaling and promotes stem-like character in PDGF-induced glioma cells // *Cell Stem Cell*. — 2010. — Vol. 6. — P. 141-152.
6. Codrici E., Enciu A.-M., Popescu I.-D. et al. Glioma Stem Cells and Their Microenvironments: Providers of Challenging Therapeutic Targets // *Stem Cells Int.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 1-20.
7. Coniglio S.J., Eugenin E., Dobrenis K. et al. Microglial Stimulation of Glioblastoma Invasion Involves Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Colony Stimulating Factor 1 Receptor (CSF-1R) Signaling // *Molecular Medicine*. — 2012. — Vol. 18(1). — P. 519-527.
8. Doseff A., Parihar A. Monocyte subsets and their role in tumor progression // Biswas D. S. (Ed.). *Tumor Microenvironment and Myelomonocytic Cells*. Intech. — 2012. — P. 43-62. — doi: 10.5772/32615.
9. Ferretti E., Pistoia V., Corcione A. Role of Fractalkine/CX3CL1 and Its Receptor in the Pathogenesis of Inflammatory and Malignant Diseases with Emphasis on B Cell

- Malignancies // *Mediators Inflamm.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 480941. —doi:10.1155/2014/480941.
10. Fidoamore A., Cristiano L., Antonosante A. et al. Glioblastoma stem cells microenvironment: the paracrine roles of the niche in drug and radioresistance // *Stem Cells International.* — 2016. — Vol. 2016. — 17 p.
 11. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // *N. Engl. J. Med.* — 1971. — Vol. 285. — P. 1182–1186.
 12. Gimsa U., Mitchison N.A., Brunner-Weinzler M.C. Immune Privilege as an Intrinsic CNS Property: Astrocytes Protect the CNS against T-Cell-Mediated Neuroinflammation // *Mediators Inflamm.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 320519. — doi: 10.1155/2013/320519.
 13. Haley E.M., Kim Y. The role of basic fibroblast growth factor in glioblastoma multiforme and glioblastoma stem cells and in their in vitro culture // *Cancer Lett.* — 2014. — Vol. 346 (1). — P. 1-5.
 14. Hertz L., Gerkau N.J., Xu J. et al. Roles of astrocytic Na(+),K(+)-ATPase and glycogenolysis for K(+) homeostasis in mammalian brain // *J. Neurosci. Res.* — 2015. — Vol. 93(7). — P. 1019-1030.
 15. Hjelmeland A.B., Wu Q., Heddleston J.M. et al. Acidic stress promotes a glioma stem cell phenotype // *Cell Death Differ.* — 2011. — Vol. 18(5). — P. 829-840.
 16. Ho I.A.W., Shim W.S.N. Contribution of the Microenvironmental Niche to Glioblastoma Heterogeneity // *Biomed Res Int.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 9634172. —doi:10.1155/2017/9634172.
 17. Huang P., Rani M. R. S., Ahluwalia M. S. et al. Endothelial expression of TNF receptor-1 generates a proapoptotic signal inhibited by integrin $\alpha 6\beta 1$ in glioblastoma // *Cancer Research.* — 2012. — Vol. 72(6). — P. 1428–1437.
 18. Jkel S., Dimou L. Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation // *Frontiers in Cellular Neuroscience.* — 2017. — Vol. 11. — P. 24. — doi:10.3389/fncel.2017.00024.
 19. Kang S.H., Fukaya M., Yang J.K. et al. NG2+ CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration // *Neuron.* — 2010. — Vol. 68(4). — P. 668-681.
 20. Kenig S., Alonso M.B., Mueller M.M., Lah T.T. Glioblastoma and endothelial cells cross-talk, mediated by SDF-1, enhances tumour invasion and endothelial proliferation by increasing expression of cathepsins B, S, and MMP-9 // *Cancer Lett.* — 2010. — Vol. 289. — P. 53–61.
 21. Kessaris N., Fogarty M., Iannarelli P. et al. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage // *Nat. Neurosci.* — 2006. — Vol. 9(2). — P. 173–179.
 22. Kioi M., Vogel H.; Schultz G. et al. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120. — P. 694–705.
 23. Klemm F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer // *Trends Cell Biol.* — 2015. — Vol. 25(4). — P. 198–213.
 24. Kohanbash G., McKaveney K., Sakaki M. et al. GM-CSF promotes the immunosuppressive activity of glioma-infiltrating myeloid cells through interleukin-4 receptor- α // *Cancer Res.* — 2013. — Vol. 73(21). — P. 6413-6423.
 25. Langer J., Rose C.R. Synaptically induced sodium signals in hippocampal astrocytes in situ // *The Journal of Physiology.* — 2009. — Vol. 587(24). — P. 5859-5877.
 26. Li G., Chen Z., Hu Y.D. et al. Autocrine factors sustain glioblastoma stem cell self-renewal // *Oncol. Rep.* — 2009. — Vol. 21. — P. 419-424.
 27. Liebelt, B. D., Shingu, T., Zhou, X. et al. Glioma Stem Cells: Signaling, Microenvironment, and Therapy // *Stem Cells Int.* — 2016. — 2016. — P. 7849890. — doi: 10.1155/2016/7849890.
 28. Lin Q., Balasubramanian K., Fan D. et al. Reactive Astrocytes Protect Melanoma Cells from Chemotherapy by Sequestering Intracellular Calcium through Gap Junction Communication Channels // *Neoplasia.* — 2010. — Vol. 12(9). — P. 748-754.
 29. Lindemann C., Marschall V., Weigert A. et al. Smac Mimetic-Induced Upregulation of CCL2/MCP-1 Triggers Migration and Invasion of Glioblastoma Cells and Influences the Tumor Microenvironment in a Paracrine Manner // *Neoplasia.* — 2015. — Vol. 17(6). — P. 481-489.
 30. Lobov I.B., Renard R.A., Papadopoulos N. et al. Delta-like ligand 4 (Dll4) is induced by VEGF as a negative regulator of angiogenic sprouting // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2007. — Vol. 104(9). — P. 3219-3224.
 31. Lorgier M. Tumor Microenvironment in the Brain // *Cancers.* — 2012. — Vol. 4(1). — P. 218-243.
 32. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment // *F1000Prime Reports.* — 2014. — Vol. 6. — 13 p. — doi:10.12703/P6-13.
 33. Mobley J.L., Leininger M., Madore S. et al. Genetic evidence of a functional monocyte dichotomy // *Inflammation.* — 2007. — Vol. 30. — P. 189-197.
 34. Nagaraj S., Youn J., Gabrilovich D.I. Reciprocal relationship between myeloid-derived suppressor cells and T cells // *Journal of immunology.* — 2013. — Vol. 191(1). — P. 17-23.
 35. Perng P., Lim M. Immunosuppressive Mechanisms of Malignant Gliomas: Parallels at Non-CNS Sites // *Frontiers in Oncology.* — 2015. — Vol. 5. — P. 153. — doi: 10.3389/fonc.2015.00153.
 36. Pietras A., Katz A.M., Ekström E.J. et al. Osteopontin-CD44 signaling in the glioma perivascular niche enhances cancer stem cell phenotypes and promotes aggressive tumor growth // *Cell Stem Cell.* — 2014. — Vol. 14(3). — P. 357-369.
 37. Potokar M., Jorgacevski J., Zorec R. Astrocyte aquaporin dynamics in health and disease // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — Vol. 17(7). — P. 1121. —doi:10.3390/ijms17071121.
 38. Qiang L., Wu T., Zhang H.W. et al. HIF-1 α is critical for hypoxia-mediated maintenance of glioblastoma stem cells by activating Notch signaling pathway // *Cell Death Differ.* — 2012. — Vol. 19(2). — P. 284-294.
 39. Riabov V., Gudima A., Wang N. et al. Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis // *Frontiers in Physiology.* — 2014. — Vol. 5. — P. 75. — doi: 10.3389/fphys.2014.00075.
 40. Sakuma R., Kawahara M., Nakano-Doi A. et al. Brain pericytes serve as microglia-generating multipotent vascular stem cells following ischemic stroke // *J. Neuroinflammation.* — 2016. — Vol. 13(1). — 57 p. — doi: 10.1186/s12974-016-0523-9.
 41. Sciumè G., Soriani A., Piccoli M. et al. CX3CR1/CX3CL1 axis negatively controls glioma cell invasion and is modulated by transforming growth factor- $\beta 1$ // *Neuro-Oncology.* — 2010. — Vol. 12(7). — P. 701-710.

42. Shen Q., Wang Y., Kokovay E. et al. Adult SVZ stem cells lie in a vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions // *Cell Stem Cell*. — 2008. — Vol. 3(3). — P. 289-300.
43. Simon M.P., Tournaire R., Pouyssegur J. The angiopoietin-2 gene of endothelial cells is up-regulated in hypoxia by a HIF binding site located in its first intron and by the central factors GATA-2 and Ets-1 // *J. Cell Physiol*. — 2008. — Vol. 217. — P. 809-818.
44. Snigireva A.V., Vrublevskaya V.V., Afanasyev V.N., Morenkov O.S. Cell surface heparan sulfate proteoglycans are involved in the binding of Hsp90 α and Hsp90 β to the cell plasma membrane // *Cell Adh Migr*. — 2015. — Vol. 9(6). — P. 460-468.
45. Soulas C., Donahue R.E., Dunbar C.E. et al. Genetically Modified CD34+ Hematopoietic Stem Cells Contribute to Turnover of Brain Perivascular Macrophages in Long-Term Repopulated Primates // *Am J. Pathol*. — 2009. — Vol. 174(5). — P. 1808-1817.
46. Stallcup W.B., You W.-K., Kucharova K. et al. NG2 proteoglycan-dependent contributions of pericytes and macrophages to brain tumor vascularization and progression // *Microcirculation*. — 2016. — Vol. 23(2). — P. 122-133.
47. Stapor P.C., Sweat R.S., Dashti D.C. et al. Pericyte Dynamics during Angiogenesis: New Insights from New Identities // *J. Vasc. Res*. — 2014. — Vol. 51(3). — P. 163-174.
48. Szulzewsky F., Pelz A., Feng X. et al. Glioma-associated microglia/macrophages display an expression profile different from M1 and M2 polarization and highly express Gpmb and Spp1 // *PLoS ONE*. — 2015. — Vol. 10(2). — P. 0116644. — doi: 10.1371/journal.pone.0116644.
49. Thomas M., Augustin H.G. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis // *Angiogenesis*. — 2009. — Vol. 12(2). — P. 125-137.
50. Turrini R., Pabois A., Xenarios I. et al. TIE-2 expressing monocytes in human cancers // *Oncoimmunology*. — 2017. — Vol. 6(4). — P. e1303585. — doi: 10.1080/2162402X.2017.1303585.
51. Vasile F., Dossi E., Rouach N. Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain // *Brain Struct Funct*. — 2017. — Vol. 222(5). — P. 2017-2029.
52. Walker D.G., Lue L.-F. Immune phenotypes of microglia in human neurodegenerative disease: challenges to detecting microglial polarization in human brains // *Alzheimers Res Ther*. — 2015. — Vol. 7(1). — P. 56. — doi: 10.1186/s13195-015-0139-9.
53. Wang P., Zhen H., Zhang J. et al. Survivin promotes glioma angiogenesis through vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in vitro and in vivo // *Molecular Carcinogen*. — 2012. — Vol. 51. — P. 586-595.
54. Wang R., Chadalavada K., Wilshire J. et al. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium // *Nature*. — 2010. — Vol. 468. — P. 829-833.
55. Winkler E.A., Bell R.D., Zlokovic B.V. Pericyte-specific expression of PDGF beta receptor in mouse models with normal and deficient PDGF beta receptor signaling // *Mol. Neurodegener*. — 2010. — Vol. 5. — P. 1-32.
56. Wu T., Luo Q., Ouyang G. Periostin: a potent chemotactic factor for recruiting tumor-associated macrophage // *Protein Cell*. — 2015. — Vol. 6(4). — P. 235-237.
57. Xie A.X., Petravic J., McCarthy K.D. Molecular approaches for manipulating astrocytic signaling in vivo // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. — 2015. — Vol. 9. — P. 144. — doi: 10.3389/fncel.2015.00144.
58. Yi L., Xiao H., Xu M. et al. Glioma-initiating cells: a predominant role in microglia/macrophages tropism to glioma // *J. Neuroimmunol*. — 2011. — Vol. 232(12). — P. 75-82.
59. Yi Y., Hsieh I.-Y., Huang X. et al. Glioblastoma Stem-Like Cells: Characteristics, Microenvironment, and Therapy // *Front Pharmacol*. — 2016. — Vol. 7. — P. 477. — doi: 10.3389/fphar.2016.00477.
60. You W.-K., Yotsumoto F., Sakimura K. et al. NG2 proteoglycan promotes tumor vascularization via integrin-dependent effects on pericyte function // *Angiogenesis*. — 2014. — Vol. 17(1). — P. 61-76.
61. Youn J.-I., Gabrilovich D.I. The biology of myeloid-derived suppressor cells: The blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity // *Eur. J. Immunol*. — 2010. — Vol. 40(11). — P. 2969-2975.
62. Zadeh G., Reti R., Koushan K. et al. Regulation of the Pathological Vasculature of Malignant Astrocytomas by Angiopoietin-1 // *Neoplasia*. — 2005. — Vol. 7(12). — P. 1081-1090.
63. Zhang B., Wang Z., Wu L. et al. Circulating and Tumor-Infiltrating Myeloid-Derived Suppressor Cells in Patients with Colorectal Carcinoma // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8(2). — P. e57114. — doi:10.1371/journal.pone.0057114.
64. Zhang J., Sarkar S., Cua R. et al. A dialog between glioma and microglia that promotes tumor invasiveness through the CCL2/CCR2/interleukin-6 axis // *Carcinogenesis*. — 2012. — Vol. 33(2). — P. 312-319.
65. Zhao J., Zhao J., Van Rooijen N., Perlman S. Evasion by stealth: inefficient immune activation underlies poor T cell response and severe disease in SARS-cov-infected mice // *Plos Pathog*. — 2009. — Vol. 5. — P. e1000636. — doi: 10.1371/journal.ppat.1000636.
66. Zhu T.S., Costello M.A., Talsma C.E. et al. Endothelial Cells Create a Stem Cell Niche in Glioblastoma by Providing NOTCH Ligands That Nurture Self-Renewal of Cancer Stem-Like Cells // *Cancer Res*. — 2011. — Vol. 71(18). — P. 6061-6072.
67. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S. et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood // *Blood*. — 2010. — Vol. 116. — P. e74. — doi: 10.1182/blood-2010-02-258558.

Поступила в редакцию 06.03.2018 г.

N.G. Buzgan¹, A.E. Dorosevich^{1,2}

The role of vascular microenvironment in the formation and development of brain tumors

¹Smolensk State Medical University
²Smolensk Regional Institute of Pathology
 Smolensk

Processes of neovascularization are key for the growth and spread of tumor cells. This article describes unique patterns of angiogenesis, which are considered as specific exclusively for brain tumors. At present the role of specialized perivascular niches in the development of oncological processes of the brain acquires a growing importance in the eyes of researchers. Perivascular niches play a crucial role in intercellular interactions between resident cell lines in the development of the tumor process and are also a source of tumor stem cells.

Key words: angiogenesis, perivascular niche, tumor microenvironment, glial stem cells