

РОЛЬ ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

М.В. Киселевский¹, Н.Ю. Анисимова¹, И.О. Чикилева¹, Р.Я. Власенко¹, Ю.И. Должикова¹,
С.М. Ситдикова¹, Ф.С. Сенатов², К.С. Янг³, Д.С. Янг⁴

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24;

²НИТУ «МИСиС»; Россия, 119991 Москва, Ленинский проспект, 4;

³School of Dental Technology, College of Oral Medicine, Taipei Medical University, Taipei 11031, Taiwan

⁴Graduate Institute of Nanomedicine and Medical Engineering College of Biomedical Engineering,
Taipei Medical University, Taipei 11031, Taiwan

Контакты: Сурия Мансуровна Ситдикова suriyasitdikova@yandex.ru

Мезенхимальные стволовые (мультипотентные) клетки (МСК) считаются стабильным, безопасным и доступным источником клеток-предшественников для целей регенеративной медицины. Однако МСК не только могут участвовать в процессах репарации тканей, но и при воздействии триггеров и медиаторов воспаления способны к трансформации, приобретая при этом свойства опухолевых клеток. Настоящий обзор посвящен роли МСК в патогенезе ревматоидного артрита. Высокая скорость пролиферации, отсутствие контактного торможения и инвазивный рост трансформированных МСК является важным механизмом деструкции хряща при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: мультипотентные стволовые клетки, ревматоидный артрит, деструкция, хрящ

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-3-21-23

ROLE OF TUMOR-LIKE MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

M.V. Kiselevskiy¹, N.Yu. Anisimova¹, I.O. Chikileva¹, R.Ya. Vlasenko¹, Yu.I. Dolzhikova¹,
S.M. Sitdikova¹, F.S. Senatov², K.C. Yang³, J.C. Yang⁴

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashyrskoe shosse, Moscow, 115478, Russia;

²National University of Science and Technology "MISIS"; 4 Leninsky Prospekt, Moscow 119991, Russia;

³School of Dental Technology, College of Oral Medicine, Taipei Medical University, Taipei 11031, Taiwan;

⁴Graduate Institute of Nanomedicine and Medical Engineering College of Biomedical Engineering, Taipei Medical University,
Taipei 11031, Taiwan

Multipotent mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) are regarded as a stable, safe and easily available source of precursor cells for purposes of regenerative medicine. However, under repeated replication in tissue reparation processes and action of inflammatory mediators, aged MSCs may be transformed and obtain certain tumor-cell characteristics. The present review deals with the MSCs role in pathogenesis of rheumatoid arthritis. High proliferation speed, lack of contact inhibition and invasive growth of transformed MSCs is an important mechanism of cartilage destruction in rheumatoid arthritis.

Key words: mesenchymal stem cells, rheumatoid arthritis, destruction, cartilage

Введение

В последние годы во всем мире активно исследуют стволовые (мультипотентные) клетки как стабильный, безопасный и доступный источник клеток-предшественников для целей регенеративной медицины. Эти клетки из-за их способности дифференцироваться в специализированные, развивающиеся из мезодермы, были названы мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). МСК, также известные

как мультипотентные стромальные мезенхимальные клетки, существуют в тканях, развивающихся из различных источников. Эти клетки являются самовосстанавливающимися, мультипотентными, легкодоступными и обладают способностью к пролиферации *in vitro*, сохраняя при этом геномную стабильность. Однако известно, что МСК под воздействием воспалительных факторов подвержены трансформации и могут проявлять свойства, подобные опухолевым клеткам.

Перспективы применения МСК

Клиническое применение МСК сопряжено с минимальными этическими проблемами, т. е. отсутствуют реальные препятствия для их использования в клеточной терапии, регенеративной медицине и восстановлении тканей [1]. Поэтому, в отличие от стволовых эмбриональных клеток, МСК активно исследуются в качестве терапевтических средств для различного клинического применения.

МСК присутствуют не только в тканях плода и костном мозге, но также во многих тканях взрослых. Так, клетки, обладающие характеристиками МСК, были выделены из жировой ткани, амниотической жидкости, амниотической мембраны, тканей зубов, эндометрия, зачатков лимба, менструальной и периферической крови, слюнной железы, кожи, синовиальной жидкости [2].

Одно из определяющих свойств МСК — их способность к дифференцировке в мезодермальные линии: адипоциты, остециты и хондроциты. МСК также могут дифференцироваться в другие клетки мезодермального происхождения, в частности в миоциты [3]. Несмотря на мезодермальное происхождение, МСК показали способность к трансдифференцировке в нейронные клетки эктодермального происхождения, а также клетки, происходящие из энтодермы, такие как гепатоциты и панкреоциты [4–6].

В современную эпоху клеточной и регенеративной терапии МСК представляют большой интерес, о чем свидетельствуют многочисленные клинические исследования. Из-за иммуномодулирующих свойств МСК использовали не только для целей регенеративной медицины, но и для терапии аутоиммунных заболеваний человека, в частности остеоартрита. Вместе с тем проблемы безопасности применения МСК до конца не решены. Хотя МСК вызывают лишь слабые неблагоприятные эффекты, предполагается, что при длительном культивировании эти клетки могут приобретать свойства, способствующие росту и метастазированию опухоли [2]. Очевидно, несмотря на данные доклинических испытаний, свидетельствующих об отсутствии у МСК туморогенных свойств [7], существует вероятность их трансформации в процессе длительного культивирования.

Трансформированные МСК при ревматоидном артрите

МСК могут не только участвовать в репаративных процессах органов и тканей, но и играть важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности в развитии ревматоидного артрита (РА). При РА отмечается выраженное морфологическое изменение синовиальной оболочки, включая формирование агрессивной опухолеподобной структуры,

называемой паннусом, который захватывает и разрушает хрящ, а также субхондральную костную ткань [8]. Паннус состоит из различных типов клеток, включая воспалительные, иммунные и мезенхимальные. Последние, называемые фибробластоподобными синовиоцитами ревматоидного артрита (РАФПС), играют важную роль в инвазивной деструкции ткани за счет высвобождения большого количества ферментов, разрушающих суставную матрицу. РАФПС морфологически характеризуются как незрелые, трансформированные фибробласты и по сравнению с обычным фибробластоподобным синовиоцитом (ФПС) имеют более высокую скорость пролиферации и высокую инвазивность, вторгаясь в хрящ и разрушая его [9, 10]. Механизмы, лежащие в основе опухолеподобного фенотипа РАФПС, могут быть обусловлены дедифференцировкой нормальных ФПС, по-видимому, путем накопления генетических и эпигенетических аномалий, сходных с таковыми при онкологических заболеваниях [11]. В поддержку этой гипотезы свидетельствует гиперэкспрессия РАФПС ряда протоонкогенов, в том числе *myc*, *ras* и *fos* [12]. Другая точка зрения, отвергающая гипотезу «трансформации», основана на замедлении пролиферации РАФПС после нескольких пассажей в культуре [13].

Происхождение РАФПС также является предметом дискуссий. Предполагают, что РАФПС могут происходить из нормальных ФПС или представлять собой субинтимальные фибробласты, мигрировавшие в область поражения и приобретшие измененную морфологию. Недавно было обнаружено, что часть гетерогенной популяции обладает свойствами, которые обычно ассоциируются с МСК. При стимуляции в культуре часть РАФПС подобно МСК может дифференцироваться в хондроциты, остеобласты, адипоциты и миоциты [14]. Псевдотрансформация нормальных ФПС бывает обусловлена хроническим воздействием на эти клетки воспалительной среды суставов при РА. В соответствии с такой теорией РАФПС представляют собой дедифференцированные предшественники резидентных ФПС, индуцированные артритопатогенными стимулами, например хронической вирусной или бактериальной инфекцией.

Хроническое воспаление в суставе может вызывать стабильно повышенные уровни сигналов повреждения, что обеспечивает постоянный приток в сустав МСК. В то же время воспалительная среда в артритных суставах, способствуя рекрутированию МСК из костного мозга, блокирует сигналы дифференцировки, исходящие из микроокружения, поддерживая клетки в недифференцированном состоянии. Поэтому РАФПС могут рассматриваться как МСК, арестованные на разных стадиях дифференцировки. Кроме того, РАФПС могут рассматриваться

как недифференцированные прекурсоры, а не как дифференцированные предшественники резидентных ФПС [15]. Вместе с тем накопленные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что синовиальные МСК обладают свойствами трансформированных клеток, в частности, у них отсутствует контактное торможение. Нормальные культивируемые фибробласты размножаются в культуре до тех пор, пока не достигнут слияния, после чего синтез ДНК прекращается. Трансформированные МСК теряют этот механизм контроля.

Наиболее убедительные свидетельства трансформации синовиоцитов РА *in vivo* были продемонстрированы на модели иммунодефицитных (SCID) мышей. Клетки синовиальной ткани больных РА были имплантированы в область хряща мышей SCID, проникали в хрящевую матрицу и вызывали изменения, похожие на деструктивный паннус [16]. Это явление наблюдается даже при использовании чистой популяции долговременно культивируемых РАФПС [17]. Поэтому понятие о том, что ревматоидный синовиум является локально-инвазивной

опухолью, имеет право на существование. Синовиоциты больных с остеоартритом и нормальные дермальные фибробласты неспособны к инвазии в хрящ. Эти признаки указывают на то, что данный вид активности уникален для РАФПС и является убедительным доказательством их необратимой трансформации, которая позволяет оставаться им активными даже после удаления из воспалительной суставной среды. Культивируемые РАФПС при введении в суставную полость мышей продолжают мигрировать и вторгаться в хрящ без дополнительной экзогенной стимуляции.

Заключение

Таким образом, МСК не только могут участвовать в процессах репарации тканей, но и при воздействии триггеров и медиаторов воспаления способны к трансформации, приобретая при этом свойства опухолевых клеток. Высокая скорость пролиферации, отсутствие контактного торможения и инвазивный рост трансформированных МСК служат важным механизмом деструкции хряща при РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M. et al. International Society for Cellular Therapy. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2005;7:393–5. DOI: 10.1080/14653240500319234.
- Ullah I., Subbarao R.B., Rho G.J. Human mesenchymal stem cells – current trends and future prospective. *Biosci Rep* 2015/35/art:e00191. DOI: 10.1042/BSR20150025.
- Wakitani S., Saito T., Caplan A.I. Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine. *Muscle Nerve* 1995;18: 1417–26. DOI: 10.1002/mus.880181212.
- Xu W., Zhang X., Qian H. et al. Mesenchymal stem cells from adult human bone marrow differentiate into a cardiomyocyte phenotype *in vitro*. *Exp Biol Med* 2004;229:623–31.
- Tang D.Q., Wang Q., Burkhardt B.R. et al. *In vitro* generation of functional insulin-producing cells from human bone marrow-derived stem cells, but long-term culture running risk of malignant transformation. *Am J Stem Cells* 2012;1:114–27.
- Gabr M.M., Zakaria M.M., Refaie A.F. et al. Insulin-producing cells from adult human bone marrow mesenchymal stem cells control streptozotocin-induced diabetes in nude mice. *Cell Transplant* 2013;22:133–45. DOI: 10.3727/096368912X647162.
- Rengasamy M., Gupta P.K., Kolkundkar U. et al. Preclinical safety & toxicity evaluation of pooled, allogeneic human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Indian J Med Res* 2016;6:852–64. DOI: 10.4103/ijmr. IJMR_1842_15.
- Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423:356–61. DOI: 10.1038/nature01661.
- Pap T., Muller-Ladner U., Gay R.E., Gay S. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:361–7. DOI: 10.1186/ar113.
- Edwards J.C. Fibroblast biology. Development and differentiation of synovial fibroblasts in arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:344–47. DOI: 10.1186/ar110.
- Firestein G.S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 1996;39:1781–90. DOI: 10.1002/art.1780391103.
- Muller-Ladner U., Kriegsmann J., Gay R.E., Gay S. Oncogenes in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:675–90.
- Lafyatis R., Remmers E.F., Roberts A.B. et al. Anchorage-independent growth of synoviocytes from arthritic and normal joints. Stimulation by exogenous platelet-derived growth factor and inhibition by transforming growth factor-beta and retinoids. *J Clin Invest* 1989;83:1267–76.
- Yamasaki S., Nakashima T., Kawakami A. et al. Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:448–52.
- Li X., Makarov S.S. An essential role of NF- κ B in the tumor-like phenotype of arthritic synoviocytes. *PNAS* 2006;103(46):17437. DOI: 10.1007/s10753-015-0220-3.
- Geiler T., Kriegsmann J., Keyszer G.M. et al. A new model for rheumatoid arthritis generated by engraftment of rheumatoid synovial tissue and normal human cartilage into SCID mice. *Arthritis Rheum* 1994;37:1664–71.
- Müller-Ladner U., Kriegsmann J., Franklin B.N. et al. Synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis attach to and invade normal human cartilage when engrafted into SCID mice. *Am J Pathol* 1996;49:1607–15.