

РОЛЬ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Можейко Л. А. (*mozhejko-hist@yandex.ru*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В настоящем обзоре проанализированы литературные сведения о взаимоотношениях звездчатых и раковых клеток поджелудочной железы и их возможной роли в прогрессировании опухолевого процесса. В присутствии раковых клеток панкреатические звездчатые клетки активируются, что выражается в усилении их пролиферации и миграции, стимуляции синтеза компонентов внеклеточного матрикса и формировании плотной фиброзной ткани вокруг опухоли. В свою очередь панкреатические звездчатые клетки способствуют росту опухоли, её химио- и радиорезистентности. Они индуцируют пролиферацию и распространение раковых клеток, образование отдаленных метастазов.

Ключевые слова: поджелудочная железа, звездчатые клетки, рак поджелудочной железы.

Панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) открыты сравнительно недавно – в 1982 г. [1]. Установлено, что они могут существовать в двух состояниях – покоящемся и активированном [2, 3]. Покоящиеся (неактивные) звездчатые клетки составляют 4-7% от всей популяции клеток здорового органа [1]. Под влиянием разных факторов они способны трансформироваться в активный, миофибробластоподобный фенотип [4, 5]. В последние годы интерес к исследованию активного фенотипа ПЗК резко возрос. Предполагается, что изменение их структуры и функции может играть существенную роль в патогенезе заболеваний поджелудочной железы, в частности протоковой аденокарциномы [4]. Протоковая аденокарцинома – наиболее распространенный и агрессивный тип злокачественной опухоли поджелудочной железы. Большинство пациентов умирают в течение первых нескольких лет после установления диагноза, и только около 5% доживают до 5-летнего рубежа [6]. Аденокарцинома поджелудочной железы – одна из значимых причин смерти от рака во всем мире и, как ожидается американскими учеными, в следующем десятилетии в США станет второй среди причин смерти от онкологических заболеваний [7]. Эти прогнозы связаны с особенностями развития рака поджелудочной железы, который характеризуется поздней диагностикой в связи с длительным скрытым течением, склонностью к метастазированию и трудно поддающимся лечением. Ведется поиск новых эффективных подходов для борьбы с этим заболеванием. Одним из перспективных направлений считается изучение роли микроокружения в процессе прогрессирования опухоли [6, 8]. Микроокружение опухоли представляет собой среду сложного состава, включающую клеточные и внеклеточные элементы. Кроме

звездчатых клеток здесь находятся эндотелиальные клетки, перициты, фибробласты, липоциты, клетки воспаления и другие. Основными составляющими внеклеточного, или экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) являются волокнистые белки, гликопротеины, протеогликаны, вода. Развитие опухоли во многом зависит от этой среды, но и опухоль в свою очередь оказывает влияние на своё микроокружение. Это обязательно двунаправленный процесс. Каждый тип опухоли имеет особенности микроокружения, и выявление этих особенностей имеет большое значение для определения свойств и прогноза течения заболевания.

Цель обзора – проанализировать взаимодействие раковых клеток и звездчатых клеток микроокружения опухоли поджелудочной железы и предполагаемые механизмы участия ПЗК в её прогрессировании.

В здоровой поджелудочной железе звездчатые клетки локализуются преимущественно вокруг основания ацинусов, а также около выводных протоков и кровеносных сосудов, охватывая их длинными цитоплазматическими отростками (рисунок).

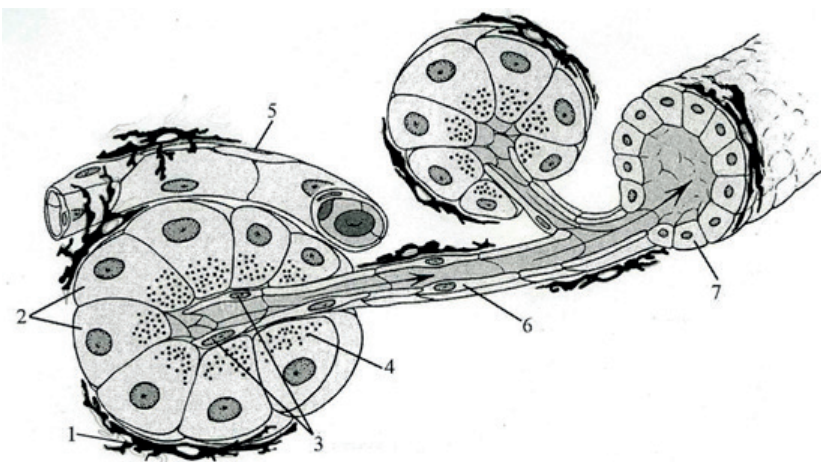


Рисунок. – Схематическое изображение панкреатических звездчатых клеток (ПЗК) в поджелудочной железе

1. ПЗК. 2. Ацинарные клетки. 3. Центрацинарные клетки. 4. Зимогенные гранулы.
5. Капилляр. 6. Вставочный проток. 7. Внутридолевый проток

Основные отличительные признаки покоящихся ПЗК – наличие в цитоплазме витамин А-содержащих липидных капель и экспрессия глиального фибриллярного кислого белка, благодаря чему эти клетки были идентифицированы гистохимическими и иммуногистохимическими методами с применением флуоресцентной и электронной микроскопии [9, 10, 11]. Резидентные ПЗК обладают низкой способностью к пролиферации и миграции. Они секретируют белки экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) – коллаген, фибронектин, ламинин и другие, а также ферменты, их разрушающие – матриксные металлопротеиназы (ММП) 1, 2, 9 и 13, и тканевые ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2 [4, 10, 12]. В условиях нормального протекания физиологических процессов ПЗК поддерживают определенное равновесие между активностью ММПs и их ингибиторами, обеспечивая гомеостаз ЭЦМ и сохранение структуры органа [12, 13]. При раке поджелудочной железы в результате активного взаимодействия ПЗК стромы и раковых клеток происходит их трансформация в миофибробластоподобный фенотип, отличающийся от покоящегося фенотипа рядом морфологических признаков, среди которых основные – отсутствие витамин А-содержащих капель и разная экспрессия белков ЭЦМ. Экспрессия α -гладкомышечного актина, который не экспрессируется покоящимися ПЗК, используется в качестве главного маркера активированных ПЗК. Избыточный синтез фибриллярных белков ЭЦМ активированными ПЗК приводит к образованию плотной соединительной ткани вокруг опухоли. С одной стороны, она ограждает здоровые ткани от инвазии злокачественных клеток, а с другой, – участвует в прогрессировании опухоли [14, 15]. Предполагается, что ПЗК содействуют распространению раковых клеток, формированию метастазов и возникновению боли [16, 17, 18]. Идентификация, изолирование и описание панкреатических клеток [9] послужило толчком для их изучения *in vitro* и *in vivo*. Использование гистохимических и иммуногистохимических методов исследования с применением моноклональных антител, спектрофотометрии, флуоресцентной и электронной микроскопии легло в основу большого количества исследований, проведенных с целью выяснения роли ПЗК в прогрессировании рака поджелудочной железы.

С помощью изучения взаимодействия ПЗК и клеток опухоли *in vitro* установлено, что совместное культивирование ПЗК с раковыми клетками приводит к активации функций ПЗК, что выражается в усилении их способности к пролиферации, миграции и синтезу внеклеточного матрикса [10]. В свою очередь ПЗК стимулируют пролиферацию раковых клеток и угнетают их апоптоз, посредством чего эффективно повышают выживаемость раковых клеток и индуцируют миграцию. Возможные факторы, опосредующие эффекты ПЗК на раковые клетки, еще требуют более точной характеристики. Предполагается, что ПЗК-индуцированная пролиферация раковых клеток опосредована, по крайней мере, ча-

стично, тромбоцитарным фактором роста [19]. Другие ростовые факторы, которые требуют дальнейшего изучения как возможные посредники, включают инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста гепатоцитов, трансформирующий фактор роста β -1 и другие цитокины. Считается, что ПЗК-индуцируемая миграция раковых клеток может быть связана с эпителиально-мезенхимальным превращением клеток, на что указывает уменьшенная экспрессия маркера адгезии эпителиальных клеток – E-cadherin (epithelial cadherin), и увеличенная экспрессия мезенхимальных маркеров, таких как vimentin и Snail в раковых клетках [20]. Известно, что E-cadherin-catenin комплекс играет ключевую роль в адгезии клеток и снижение этой функции облегчает их миграцию. В недавнем исследовании N. Ikenaga и соавт. [21] указали, что ПЗК функционально гетерогенны: те, которые экспрессируют CD10 (иммуногистохимический маркер ММП), вызывают инвазию и пролиферацию раковых клеток значительно больше, чем CD10-негативные ПЗК, что обуславливает их разный эффект на прогрессирование опухоли. В целом, по заключению авторов, наблюдаемое взаимодействие между ПЗК и раковыми клетками облегчает как локальный рост опухоли, так и образование регионарных и отдаленных метастазов [21].

Для подтверждения стромально-опухолевых взаимодействий, установленных *in vitro*, проведен ряд экспериментов *in vivo*. Используя модель рака поджелудочной железы, вызванного подкожной инъекцией суспензии одних панкреатических раковых клеток или смеси раковых клеток и ПЗК мышам, M.G. Vachem с соавт. [22] показали значительное ускорение роста опухоли в последней группе. Это происходило не только за счет предполагаемого фиброза, но также и пролиферации самих раковых клеток, что свидетельствовало об их стимуляции ПЗК. Более предпочтительны экспериментальные модели, где раковые клетки инъецировались/имплантировались прямо в интересующий орган. В этих моделях опухоли развивались в обычной анатомической локализации, поэтому имплантированные раковые клетки находились в том же микроокружении, которое предполагается у человека. Кроме того, ортотопические опухоли способны к метастазированию, что дает возможность изучить прогрессирование опухоли. В недавних работах на ортотопических моделях были инъецированы раковые клетки человека отдельно или с ПЗК прямо в поджелудочную железу [19, 23]. В присутствии ПЗК рост опухоли и образование регионарных и отдаленных метастазов значительно ускорялись. Опухоли, вызываемые смесью раковых и звездчатых клеток, окружались поясом фиброзной ткани. Связанная с раком поджелудочной железы фибротическая строма включает в себе ПЗК и продукты их секреции и может занимать существенную часть объема опухоли [24]. Такое значительное формирование стромального компонента называется десмоплазией, или десмопластической реакци-

ей. Сложные взаимодействия между раковыми клетками и ПЗК укрепляют десмопластическую реакцию [25, 26]. Десмоплазия стимулируется целенаправленными сигналами, поступающими из опухолевых клеток и изменяющими метаболизм ПЗК и внеклеточного матрикса. Как уже указывалось, ЭЦМ состоит из волокнистых белков, полисахаридов (гиалуроновая кислота), гликопротеинов и воды. Предполагается, что индуцированное увеличение синтеза коллагена I, V типов, фибронектина и ламинина звездчатыми клетками происходит с помощью фактора некроза опухоли, фактора роста фибробластов 2, трансформирующего фактора роста $\beta 1$, интерлейкинов [12, 27]. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ также индуцирует продукцию ММП 2. Роль фактора роста гепатоцитов остается не до конца выясненной и может заключаться в усилении активности других ростовых факторов [28]. Считается, что пролиферация ПЗК опосредуется фактором роста тромбоцитов. В последних работах показано также участие циклоксигеназы 2 и треfoil-фактора 1 в пролиферации ПЗК. Важно, что не только раковые клетки являются источником агентов, триггирующих активацию ПЗК, но и сами звездчатые клетки способны секретировать определенные ростовые факторы (например тромбоцитарный фактор роста) или цитокины и способствовать своей активации ауто- или паракринным способом [29, 30].

Таким образом, исследования *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что панкреатическая протоковая аденокарцинома отличается от других опухолей сильной десмопластической реакцией или стромальным фиброзом, в создании которого принимают участие ПЗК [25, 31]. В последнее время эта десмопластическая реакция находится в центре внимания нескольких исследований, авторы которых придают особое значение комплексу природных стромальных компонентов и их связи с прогрессированием заболевания [32, 33, 34]. У пациентов, страдающих раком, трансформация ПЗК из неактивного липид-витамин А-депонирующего фенотипа в активный миофибробластоподобный фенотип сопровождается изменениями их цитоскелета и сократительной активности, способности к миграции и синтезу внеклеточного матрикса, что изменяет не только гомеостаз, но и биомеханические свойства микроокружения опухоли. В дальнейшем ремоделирование стромального микроокружения повышает инвазивность раковых клеток и способствует акселерации опухолевого процесса [26]. Кроме того, установлено, что плотное фиброзное микроокружение вокруг опухолевых клеток способствует устойчивости рака поджелудочной железы к химио- и радиотерапии. Химиорезистентность опухоли поджелудочной железы убедительно показана при лечении гемцитабином – широко употребляемым химиотерапевтическим средством [35]. Проблема химиорезистентности – одна из основных проблем онкологии. Причинные факторы и механизмы развития устойчивости многообразны и полностью не выяснены. Формирование

плотной соединительной ткани, окружающей опухоль поджелудочной железы, – только один из факторов, затрудняющих противоопухолевую терапию. Об участии ПЗК в этом сложном процессе свидетельствует выявление в соединительной ткани коллагена I типа, который относится к фибриллообразующим коллагенам. Коллаген I типа не секретируется ПЗК в здоровой поджелудочной железе, но усиленно секретируется при их активации раковыми клетками [36]. T. S. Manton и соавт. продемонстрировали защитный эффект ПЗК от облучения раковых клеток, осуществляемый через $\beta 1$ -интегрированный сигнальный путь [37]. В опухолях без ПЗК, леченых облучением, они наблюдали замедление роста и уменьшение объема опухоли по сравнению с опухолями, содержащими раковые клетки и ПЗК.

Микроокружение опухоли может также ограничивать кровоснабжение, доставку кислорода и питательных веществ. В этих условиях мишенью для ПЗК являются не только раковые, но и эндотелиальные клетки, что ведет к ангиогенезу. Неоангиогенез – один из факторов злокачественных опухолей, влияющий на метастазирование рака. Экспериментально установлено, что ПЗК значительно повышают ангиогенез в ортотопических опухолях, вызываемых смесью раковых и звездчатых клеток, по сравнению с опухолями, вызванными инъекцией только одних раковых клеток. В условиях гипоксии выявляется повышенная экспрессия ангиогенезрегулирующих молекул ПЗК [19, 38]. В наблюдениях *in vitro* продемонстрировано, что формирование трубочек из эндотелиальных клеток опосредуется васкулярным эндотелиальным фактором роста, секретиремым ПЗК [19]. Процессы ангиогенеза при раке поджелудочной железы у человека могут быть более сложными, чем у моделей мышей. Изучение срезов рака поджелудочной железы человека показало, что ангиогенез ограничен фронтом опухоли, и центральные поля опухоли имеют мало кровеносных сосудов [10]. Требуется дальнейшие исследования, чтобы установить роль формирования новых кровеносных сосудов при раке поджелудочной железы человека. Одна из особенностей ПЗК, сообщенная недавно, это способность клеток мигрировать через эндотелиальный слой сосудов *in vitro*. Допускается, что *in vivo* ПЗК также имеют возможность проникать внутрь сосуда, перемещаться и выходить из него в места перемещения. Предположительно, в присутствии раковых клеток трансэндотелиальная миграция может быть опосредована фактором роста тромбоцитов, секретиремым раковыми клетками [19]. Особый интерес представляют результаты исследований, использующие современные гендерные подходы. Они свидетельствуют, что из первичной опухоли, вызванной имплантацией женских панкреатических раковых клеток и мужских ПЗК в поджелудочную железу самок мышей хозяев, в местах отдаленных метастазов обнаруживались ПЗК как Y-хромосом-положительные клетки. Эксперимент позволил авторам

употребить Y-хромосому как маркер ПЗК, идентифицированных флуоресцентной гибридизацией *in situ*, и обнаружить присутствие экзогенно введенных ПЗК не только в первичных опухолях поджелудочной железы, но также в её метастазах [19]. Эти наблюдения подтверждают, что ПЗК могут сопровождать панкреатические раковые клетки и перемещаться в области отдаленных метастазов, где они содействуют размещению, выживанию и росту раковых клеток. В настоящее время активно исследуется вопрос о степени выраженности десмопластической реакции в метастазах. С. J. Whatcott с соавт. при исследовании уровня маркеров десмоплазии при раке поджелудочной железы отметили их повышение как в первичной опухоли, так и в отдаленных метастазах [39]. Эти работы подвергают сомнению концепцию, что в метастазах содержатся только раковые клетки, и представляют убедительное доказательство активной роли ПЗК в прогрессировании рака.

Современные исследования показали, что ПЗК не только обеспечивают идеальную среду для развития опухоли, защищая от противоопухолевой терапии и содействуя её распространению, но также могут поддерживать опухоль с помощью секреции неэфирных аминокислот, особенно аланина. Чтобы проследить путь аминокислоты, молекулы аланина метили тяжелыми изотопами углерода. Постулировано, что в опухолевых клетках аланин в первую очередь поступает в митохондрии, где подвергается трансаминированию. Образовавшийся пируват является альтернативным источником углерода для цикла трикарбоновых кислот, обеспечивая клетки аденокарциномы энергией и липидами [15]. Глюкоза в условиях ограниченного поступления из окружающей стромы может использоваться опухолевыми клетками в других обменных процессах, в частности для образования серина, необходимого для биосинтеза нуклеиновых кислот. Интересно, что секреция аланина ПЗК зависит от аутофагии, стимулируемой раковыми клетками. Исследования С. М. Sousa и

соавт. [15] убеждают, что процесс аутофагии в условиях дефицита питательных веществ может воздействовать на окружающие ткани. Полученные данные свидетельствуют о том, что утилизация внеклеточных белков, в частности альбумина, помогает поддерживать обменные процессы в клетках панкреатической аденокарциномы.

На основании представленных доказательств влияния ПЗК на поведение раковых клеток стромы вокруг опухоли в настоящее время рассматривается как важная альтернативная мишень для терапевтических интервенций [10, 34, 40]. Предложен новый подход к лечению опухоли поджелудочной железы, который заключается в том, чтобы вернуть активированные звездчатые клетки в неактивный фенотип, тем самым уменьшить фиброз и перепрограммировать микроокружение опухоли в здоровое состояние, подавляя сигналы, которые стимулируют рост рака [41]. На органотипичных моделях показано, что ретиноидная кислота (АТРА) – активный метаболит витамина А – снижает способность ПЗК к сократимости и угнетает ремоделирование внеклеточного матрикса, что подавляет местную инвазию раковых клеток [40]. Наиболее перспективным считается комплексное терапевтическое воздействие на опухоль – как на её паренхиму, так и на строму [42].

Выводы

Таким образом, литературные сведения, полученные в последнее десятилетие в результате интенсивных исследований микроокружения опухоли поджелудочной железы, позволили лучше понять взаимоотношения раковых и звездчатых клеток. Установлено, что ПЗК, активированные раковыми клетками, приобретают способность к усиленной пролиферации, миграции и синтезу внеклеточного матрикса. Структурные и функциональные изменения внеклеточного матрикса способствуют прогрессированию опухоли. ПЗК содействуют пролиферации и распространению раковых клеток, формированию метастазов, химио- и радиорезистентности.

Литература

1. Watari, N. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration / N. Watari, Y. Hotta, Y. Mabuchi // *Okajimas Folia Anat. Jpn.* – 1982. – Vol. 58, iss. 6-4. – P. 837-858.
2. Stellatum: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research / M. Erkan [et al.] // *Gut.* – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 172-178. – doi: 10.1136/gutjnl-2011-301220.
3. Ferdek, P. E. Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer / P. E. Ferdek, M. A. Jakubowska // *Pflugers Arch.* – 2017. – Vol. 469, iss. 9. – P. 1039-1050. – doi: 10.1007/s00424-017-1968-0.
4. Сіренко, О. Ю. Панкреатичні зірчасті клітини як морфологічна основа розвитку фіброзу підшлункової залози / О. Ю. Сіренко // *Морфологія.* – 2010. – Т. IV, № 1. – С. 5-12.
5. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology / R. R. Bynigeri [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, № 3. – P. 382-405.
6. Warshaw, A. L. Pancreatic carcinoma / A. L. Warshaw, C. Fernandez-del Castillo // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326, iss. 7. – P. 455-465. – doi: 10.1056/NEJM199202133260706.
7. Targeting cancer cell metabolism in pancreatic adenocarcinoma / R. Cohen [et al.] // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, № 19. – P. 16832-16847. – doi: 10.18632/oncotarget.4160.
8. Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too! / M. V. Apte [et al.] // *Pancreatol.* – 2015. – Vol. 15, suppl. 4. – P. 32-38. – doi: 10.1016/j.pan.2015.02.013.
9. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M. G. Bachem [et al.] // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115, iss. 2. – P. 421-432.
10. Apte, M. V. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells / M. V. Apte, J. S. Wilson //

- J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 27, suppl. 2. – P. 69-74. – doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07000.x.
11. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover / P. A. Phillips [et al.] // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, iss. 2. – P. 275-282.
 12. Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory / Z. Xu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, iss. 32. – P. 11216-11229. – doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11216.
 13. Advance in the biology of pancreatic of cancer / L. Buscail [et al.] // *Bull. Cancer*. 2015. – Vol. 102, iss. 6 (suppl. 1). – P. 53-61. – doi: 10.1016/S0007-4551(15)31218-2.
 14. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression / R. F. Hwang [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, iss. 3. – P. 918-926. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5714.
 15. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion / C. M. Sousa [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 536. – P. 479-483. – doi: 10.1038/nature19084.
 16. Primary outgrowth cultures are a reliable source of human pancreatic stellate cells / S. Han [et al.] // *Lab. Invest.* – 2015. – Vol. 95, iss. 11. – P. 1331-1340. – doi: 10.1038/labinvest.2015.117.
 17. Pancreatic stellate cells contribute pancreatic cancer pain via activation of sHH signaling pathway / L. Han [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, iss. 14. – P. 18146-18158. – doi: 10.18632/oncotarget.7776.
 18. Chronic pancreatitis / J. M. Braganza [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – P. 1184-1197.
 19. Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis / Z. Xu [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 177, iss. 5. – P. 2585-2596. – doi: 10.2353/ajpath.2010.090899.
 20. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells / K. Kikuta [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 403, iss. 3-4. – P. 380-384.
 21. CD10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer / N. Ikenaga [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, iss. 3. – P. 1041-1051. – doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.084.
 22. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells / M. G. Bachem [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, iss. 4. – P. 907-921.
 23. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells / A. Vonlaufen [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, iss. 7. – P. 2085-2093. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2477.
 24. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications / M. Erkan [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 9, iss. 8. – P. 454-467. – doi: 10.1038/nrgastro.2012.115.
 25. Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells / M.V. Apte [et al.] // *Pancreas*. – 2004. – Vol. 29, iss. 3. – P. 179-187.
 26. Pancreatic stellate cells are an important source of MMP-2 in human pancreatic cancer and accelerate tumor progression in a murine xenograft model and CAM assay / W. Schneiderhan [et al.] // *J. Cell. Sci.* – 2007. – Vol. 120, pt. 3. – P. 512-519. – doi: 10.1242/jcs.03347.
 27. Collagen type V promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma / S. Berchtold [et al.] // *Cancer Lett.* – 2015. – Vol. 356, pt. 2. – P. 721-732. – doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.020.
 28. Rizwani, W. Hepatocyte growth factor from a clinical perspective: a pancreatic cancer challenge / W. Rizwani, A. E. Allen, J. G. Trevino // *Cancers (Basel)*. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 1785-1805. – doi: 10.3390/cancers7030861.
 29. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis / T. Luttenberger [et al.] // *Lab. Invest.* – 2000. – Vol. 80, iss. 1. – P. 47-55.
 30. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells / E. Schneider [et al.] // *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 281, iss. 2. – P. 532-543. – doi: 10.1152/ajpcell.2001.281.2.C532.
 31. Wilson, J. S. Stars and stripes in pancreatic cancer: role of stellate cells and stroma in cancer progression / J. S. Wilson, R. C. Pirola, M. V. Apte // *Front. Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 52. – doi: 10.3389/fphys.2014.00052.
 32. Emerging concepts in pancreatic cancer medicine: targeting the tumor stroma / A. Neesse [et al.] // *Oncotargets Ther.* – 2013. – Vol. 7. – P.33-43. – doi: 10.2147/OTT.S38111.
 33. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma / A. D. Rhim [et al.] // *Cancer Cell*. – 2014. – Vol. 25, iss. 6. – P. 735-747. – doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
 34. Genotype tunes pancreatic ductal adenocarcinoma tissue tension to induce matricellular fibrosis and tumor progression / H. Laklai [et al.] // *Nat. Med.* – 2016. – Vol. 22, iss. 5. – P. 497-505. – doi: 10.1038/nm.4082.
 35. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer / K. Olive [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 324, iss. 5933. – P. 1457-1461. – doi: 10.1126/science.1171362.
 36. Three-dimensional collagen I promotes gemcitabine resistance in vitro in pancreatic cancer cells through HMG2A-dependent histone acetyltransferase expression / S. Dangi-Garimella [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – e64566. – doi: 10.1371/journal.pone.0064566.
 37. Pancreatic stellate cells radioprotect pancreatic cancer cells through beta1-integrin signaling / T. S. Mantoni [et al.] // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71, iss. 10. – P. 3453-3458. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1633.
 38. Hypoxia stimulates pancreatic stellate cells to induce fibrosis and angiogenesis in pancreatic cancer / A. Masamune [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 295, iss. 4. – P. 709-717. – doi: 10.1152/ajpgi.90356.2008.
 39. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer / C. J. Whatcott [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21, № 15. – P. 3561-3568. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1051.
 40. Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt-beta-catenin signaling to slow tumor progression / F. E. Froeling [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141, iss. 4. – P. 1486-1497. – doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.047.
 41. ATRA mechanically reprograms pancreatic stellate cells to suppress matrix remodeling and inhibit cancer cell invasion / A. Chronopoulos [et al.] // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 12630-12641. – doi: 10.1038/ncomms12630.
 42. Ельникова, А. А. Микроокружение опухоли – тёмная лошадка в противоопухолевой терапии /

A. A. Ельникова // Здоровье образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 84-86.

References

1. Watari N, Hotta Y, Mabuchi Y. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 1982;58(4-6):837-858.
2. Erkan M, Adler G, Apte MV, Bachem MG, Buchholz M, Detlefsen S, Esposito I, Friess H, Gress TM, Habisch HJ, Hwang RF, Jaster R, Kleeff J, Kloppel G, Kordes C, Logsdon CD, Masamune A, Michalski CW, Oh J, Phillips PA, Pinzani M, Reiser-Erkan C, Tsukamoto H, Wilson J. Stellatum: current consensus and discussion on pancreatic stellate cell research. *Gut.* 2012;61(2):172-178. doi:10.1136/gutjnl-2011-301220.
3. Ferdek PE, Jakubowska MA. Biology of pancreatic stellate cells - more than just pancreatic cancer. *Pflugers Arch.* 2017;469(9):1039-1050. doi: 10.1007/s00424-017-1968-0.
4. Sirenko O.Yu. Pankreatichni zirchasti klitini yak morfologichna osnova rozvitku fibrozu pidshlunkovoi zalozhi [Pancreatic stellate cells as a morphological basis for the development of pancreatic fibrosis]. *Morfologiya.* 2010;IV(1):5-12. (Ukrainian).
5. Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R, Subramanyam C, Sasikala M, Rao GV, Reddy D.N, Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(3):382-405.
6. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992;326(7):455-465. doi: 10.1056/NEJM199202133260706.
7. Cohen R, Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Faivre S, de Gramont A, Raymond E. Targeting cancer cell metabolism in pancreatic adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2015;6(19):16832-16847. doi: 10.18632/oncotarget.4160.
8. Apte MV, Xu Z, Pothula S, Goldstein D, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too! *Pancreatol.* 2015;15(1):32-38. doi: 10.1016/j.pan.2015.02.013.
9. Bachem MG, Schneider E, Gross H, Weidenbach H, Schmid RM, Menke A, Siech M, Beger H, Grünert A, Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology.* 1998;115:421-432.
10. Apte MV, Wilson JS. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27(2):69-74. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07000.x.
11. Phillips PA, McCarroll JA, Park S, Wu MJ, Pirola R, Korsten M, Wilson JS, Apte MV. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut.* 2003;52(2):275-282.
12. Xu Z, Pothula SP, Wilson JS, Apte MV. Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(32):11216-11229. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11216.
13. Buscaill L, Bournet B, Dufresne M, Torrisani J, Cordelier P. [Advance in the biology of pancreatic of cancer]. *Bull. Cancer.* 2015;102(6 Suppl. 1):53-61. doi: 10.1016/S0007-4551(15)31218-2. (French).
14. Hwang RF, Hwang RF, Moore T, Arumugam T, Ramachandran V, Amos KD, Rivera A, Ji B, Evans DB, Logsdon CD. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression. *Cancer Res.* 2008;68:918-926. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5714.
15. Sousa CM, Biancur DE, Wang X, Halbrook CJ, Sherman MH, Zhang L, Kremer D, Hwang RF, Witkiewicz AK, Ying H, Asara JM, Evans RM, Cantley LC, Lyssiotis CA, Kimmelman AC. Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion. *Nature.* 2016;536:479-483. doi: 10.1038/nature19084.
16. Han S, Delitto D, Zhang D, Sorenson HL, Sarosi GA, Thomas RM, Behrns KE, Wallet SM, Trevino JG, Hughes SJ. Primary outgrowth cultures are a reliable source of human pancreatic stellate cells. *Lab. Invest.* 2015;95(11):1331-1340. doi: 10.1038/labinvest.2015.117.
17. Han L, Ma J, Duan W, Zhang L, Yu S, Xu Q, Lei J, Li X, Wang Z, Wu Z, Huang JH, Wu E, Ma Q, Ma Z. Pancreatic stellate cells contribute pancreatic cancer pain via activation of sHH signaling pathway. *Oncotarget.* 2016;7(14):18146-18158. doi: 10.18632/oncotarget.7776.
18. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2011;377:1184-1197.
19. Xu Z, Vonlaufen A, Phillips P A, Fiala-Ber E, Zhang X, Yang L, Biankin AV, Goldstein D, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis. *Am. J. Pathol.* 2010;177(5):2585-2596. doi: 10.2353/ajpath.2010.090899.
20. Kikuta K, Masamune A, Watanabe T, Ariga H, Itoh H, Hamada S, Satoh K, Egawa S, Unno M, Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells promote epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;403(3-4):380-384.
21. Ikenaga N, Ohuchida K, Mizumoto K, Cui L, Kayashima T, Morimatsu K, Moriyama T, Nakata K, Fujita H, Tanaka M. CD10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2010;139(3):1041-1051.
22. Bachem MG, Schunemann M, Ramadan M, Siech M, Beger H, Buck A, Zhou S, SchmidKotsas A, Adler G. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells. *Gastroenterology.* 2005;128(4):907-921.
23. Vonlaufen A, Joshi S, Qu C, Phillips PA, Xu Z, Parker NR, Toi CS, Pirola RC, Wilson JS, Goldstein D, Apte MV. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells. *Cancer Res.* 2008;68(7):2085-2093. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2477.
24. Erkan M, Hausmann S, Michalski CW, Fingerle AA, Dobritz M, Kleeff J, Friess H. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;9(8):454-467. doi: 10.1038/nrgastro.2012.115.
25. Apte MV. Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells. *Pancreas.* 2004;29(3):179-187.
26. Schneiderhan W, Diaz F, Fundel M, Zhou S, Siech M, Hasel C, Moller P, Gschwend JE, Seufferlein T, Gress T, Adler G, Bachem MG. Pancreatic stellate cells are an important source of MMP-2 in human pancreatic cancer and accelerate tumor progression in a murine xenograft model and CAM assay. *J Cell Sci.* 2007;120(3):512-519. doi: 10.1242/jcs.03347.
27. Berchtold S, Grünwald B, Krüger A, Reithmeier A, Hähl T, Cheng T, Feuchtinger A, Born D, Erkan M, Kleeff J, Esposito I. Collagen type V promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Lett.* 2015;356(2 Pt.):721-732. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.020.

28. Rizwani W, Allen AE, Trevino JG. Hepatocyte growth factor from a clinical perspective: a pancreatic cancer challenge. *Cancers (Basel)*. 2015;7(3):1785-1805. doi: 10.3390/cancers7030861.
29. Luttenberger T, Schmid-Kotsas A, Menke A, Siech M, Beger H, Adler G, Grunert A, Bachem MG. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Lab. Invest.* 2000;80(1):47-55.
30. Schneider E, Schmid-Kotsas A, Zhao J, Weidenbach H, Schmid R.M, Menke A, Adler G, Waltenberger J, Grunert A, Bachem MG. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells. *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* 2001;281(2):532-543. doi: 10.1152/ajpcell.2001.281.2.C532.
31. Wilson JS, Pirola RC, Apte MV. Stars and stripes in pancreatic cancer: role of stellate cells and stroma in cancer progression. *Front. Physiol.* 2014;5:52. doi: 10.3389/fphys.2014.00052.
32. Neesse A, Krug S, Gress TM, Tuveson DA, Michl P. Emerging concepts in pancreatic cancer medicine: targeting the tumor stroma. *Onco Targets Ther.* 2013;7:33-43. doi: 10.2147/OTT.S38111.
33. Rhim AD, Oberstein PE, Thomas DH, Mirek ET, Palermo CF, Sastra SA, Decleva EN, Saunders T, Becerra CP, Tattersall IW, Westphalen CB, Kitajewski J, Fernandez-Barrena MG, Fernandez-Zapico ME, Lacobuzio-Donahue C, Olive KP, Stanger BS. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell.* 2014;25:735-747. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
34. Laklai H, Miroshnikova YA, Pickup MW, Collisson EA, Kim GE, Barrett AS, Hill RC, Lakins JN, Schlaepfer DD, Mouw JK, LeBleu VS, Roy N, Novitskiy SV, Johansen JS, Poli VO, Kalluri R, Iacobuzio-Donahue CA, Wood LD, Hebrok M, Hansen K, Moses HL, Weaver VM. Genotype tunes pancreatic ductal adenocarcinoma tissue tension to induce matricellular fibrosis and tumor progression. *Nat. Med.* 2016;22(5):497-505. doi: 10.1038/nm.4082.
35. Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, Madhu B, Goldgraben MA, Caldwell ME, Allard D, Frese KK, Denicola G, Feig C, Combs C, Winter SP, Ireland Zecchini H, Reichelt S, Howat WJ, Chang A, Dhara M, Wang L, Ruckert F, Grutzmann R, Pilarsky C, Izeradjene K, Hingorani SR, Huang P, Davies S E, Plunkett W, Egorin M, Hruban RH, Whitebread N, McGovern K, Adams J, Iacobuzio-Donahue C, Griffiths J, Tuveson DA. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science*. 2009;324(5933):1457-1461. doi: 10.1126/science.1171362.
36. Dangi-Garimella S, Sahai V, Ebine K, Kumar K, Munshi H.G. Three-dimensional collagen I promotes gemcitabine resistance in vitro in pancreatic cancer cells through HMG2-dependent histone acetyltransferase expression. *PLoS One*. 2013;8(5):e64566. doi: 10.1371/journal.pone.0064566.
37. Mantoni TS, Lunardi S, Al-Assar O, Masamune A, Brunner TB. Pancreatic stellate cells radioprotect pancreatic cancer cells through beta1-integrin signaling. *Cancer Res.* 2011;71(10):3453-3458. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1633.
38. Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, Satoh K, Hirota M, Shimosegawa T. Hypoxia stimulates pancreatic stellate cells to induce fibrosis and angiogenesis in pancreatic cancer. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295(4):709-717. doi: 10.1152/ajpgi.90356.2008.
39. Whatcott CJ, Diep CH, Jiang P, Watanabe A, LoBello J, Sima C, Hostetter G, Shepard HM, Von Hoff DD, Han H. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(15):3561-3568. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1051.
40. Froeling FE, Feig C, Chelala C, Dobson R, Mein CE, Tuveson DA, Clevers H, Hart I R Kocher HM. Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt-beta-catenin signaling to slow tumor progression. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1486-1497. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.047.
41. Chronopoulos A, Robinson B, Sarper M, Cortes E, Auernheimer V, Lachowski D, Attwood S, Garcia R, Ghassemi S, Fabry B, Del Rio HA. ATRA mechanically reprograms pancreatic stellate cells to suppress matrix remodelling and inhibit cancer cell invasion. *Nat. Commun.* 2016;7:12630. doi: 10.1038/ncomms12630.
42. Elnikova AA. Mikrookruzhenie opuholi – tyomnaya loshadka v protivopuholevoy terapii [Tumor micro environment – a dark horse in anticancer chemotherapy]. *Zdorove obrazovanie v XXI veke*. 2015;17(1):84-86. (Russian).

ROLE OF PANCREATIC STELLATE CELLS IN PROGRESSION OF PANCREATIC CANCER

Mozheiko L. A.

Education Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The present review analyzes literature data about the relationship between stellate and cancer cells of the pancreas and their possible role in the progression of cancer. In the presence of cancer cells pancreatic stellate cells are activated which is expressed in the enhancement of their proliferation and migration, stimulation of synthesis of extracellular matrix components and the formation of a dense fibrous tissue around the tumor. In turn, pancreatic stellate cells contribute to the growth of the tumor, its chemo- and radioresistance. They induce proliferation and spread of cancer cells as well as the formation of distant metastases.

Keywords: pancreas, stellate cells, cancer of the pancreas.

Поступила: 27.10.2017

Отрецензирована: 05.01.2018