

Институт нейрохирургии  
им. акад. А.П. Ромоданова  
НАМН Украины, Киев,  
Украина

**Ключевые слова:**

мезенхимальные стволовые клетки, рост опухолей, метастазирование, ангиогенез, микроокружение опухоли, стимуляция/торможение опухолевого процесса.

## МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

*В обзоре проанализированы результаты экспериментального изучения влияния мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на опухолевые клетки in vitro и на рост и метастазирование опухолей in vivo. Подчеркнута противоречивость имеющихся данных: согласно одним исследованиям МСК стимулируют опухоли, согласно другим, наоборот, МСК угнетают опухолевый рост. Установлен ряд механизмов такого взаимодействия: цитокиновая и/или хемокиновая сигнализация, модуляция апоптоза, активация роста сосудов, иммунная модуляция и др. В обзоре также представлена информация об условиях, при которых МСК могут усиливать рост опухолей и метастазов, который является важным как для понимания роли опухолевой стромы в канцерогенезе, так и при разработке методов клинического использования МСК.*

Интенсивные исследования последних 10 лет показали, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) не только обладают плюрипотентными свойствами и способностью дифференцироваться в различные прогениторные типы клеток, но и имеют тропизм к опухолям, а также дифференцируются в опухолеассоциированные фибробласты, формируют в их строме фибробластную сеть [1–4]. Сегодня существует много противоречивых данных, указывающих, что МСК могут быть как промоторами опухолевого роста, так и подавлять его. Причины такого расхождения научных фактов до конца не выяснены; они могут быть самыми разнообразными. Наиболее часто указывают на различия использованных опухолевых моделей, гетерогенность МСК, вариабельность доз и времени введения МСК, видовые особенности животных, на которых проводились исследования, а также многие другие, хотя основная причина остается еще не установленной. Известно, что МСК могут быть получены как из фетальных тканей, так и различных органов и тканей взрослого организма, но наиболее часто их выделяют из костного мозга (КМ) и жировой ткани (ЖТ). Тканевые МСК отличаются по ряду признаков от МСК, полученных из КМ, и это также может быть одной из причин существующих противоречий в данных о биологических свойствах этих клеток [1].

Тропизм МСК к опухолям признают практически все исследователи; эти клетки предлагают использовать в качестве транспортеров к опухолям различных противоопухолевых агентов, таких как интерфероны, цитокины, химиопрепараты, индукторы рецепторного апоптоза, онколитические вирусы [5–7]. Препараты на основе МСК уже проходят предклиническую апробацию на различных опухолевых моделях [8]. Количество подобных исследований существенно доминирует над числом работ, посвященных изучению стимулирующих опухолевый рост свойств МСК. Между тем чрезвычайно важно

определить условия, при которых МСК могут стимулировать рост опухолей (или индуцировать их), установить, как МСК взаимосвязаны с метастазированием. То есть до конца понять роль стромальных клеток в онкогенезе.

Наиболее полно изучены МСК, полученные из КМ, установлен спектр их поверхностных маркеров, изучены адгезивные свойства, способность дифференцироваться в другие клетки мезенхимального ряда (в ЖТ, мышцах, хрящах и костях) при действии факторов дифференцировки [1, 5, 8]. Показан также их тропизм к опухолям и превращение в последних в дифференцированные фибробласты [9, 10].

МСК в организме, в частности в КМ, поддерживают регенерацию и гемопоэз, хотя до конца функции нативных МСК КМ не известны. Когда какой-либо орган поврежден, МСК способны дифференцироваться в тканевые элементы, поддерживать образование новых сосудов, синтезировать цитокины и факторы роста, тем самым стимулируя регенерацию и восстановление поврежденной ткани. Восстановительный потенциал МСК установлен при многих нозологических формах, включая такие сложные заболевания, как диабет, инсульт и паркинсонизм [11]. Подобную роль играют МСК и в опухоли, где они выполняют свои восстановительные функции, дифференцируясь в опухолевые фибробласты и перициты и, возможно, в эндотелиоподобные или эндотелиальные клетки. Помимо перечисленного, МСК обладают иммуносупрессивным действием. Иммуносупрессивные свойства МСК многократно доказаны, их применяют в клинической практике для подавления реакций «трансплантат против хозяина» при пересадке КМ [12, 13].

**МСК и стимуляция роста опухолей.** Имеются убедительные данные об индукции и стимуляции МСК опухолевых процессов в организме. А.Е. Karnoub и соавторы [14] показали, что меченые МСК кост-

номозгового происхождения, введенные совместно с клетками рака легкого (в соотношении 1:3) иммунодефицитным мышам, вызывали ускорение роста трансплантированных опухолей и увеличение числа метастазов. Однако стимулирующий эффект МСК оказали на рост лишь одной из четырех линий опухолевых клеток рака легкого. Объяснений этому феномену пока что нет. Установлено также, что МСК костномозгового происхождения усиливают рост и других типов опухолей: лимфом, рака толстого кишечника, меланомы [15–17]. Костномозговые МСК (выделенные из взрослого организма и фетальные), введенные совместно с клетками рака толстого кишечника (линии SW480 и F-6), усиливали не только рост опухолевых узлов, но и увеличивали количество сосудов и очагов некроза в них, что свидетельствует о большей агрессивности таких опухолей. Оба вида МСК (и «взрослые», и фетальные) оказывали примерно одинаковое влияние на опухолевый процесс, хотя биологическая активность «взрослых» МСК была несколько выше [15]. Клетки меланомы В-16, введенные аллогенным мышам вместе с МСК, вызывали большее число опухолевых очагов, чем без МСК, что указывает на наличие у МСК иммуносупрессивного эффекта, который способствовал росту перевивных модельных опухолей в этих экспериментах [16]. Аналогичные данные получены и с В-клеточной лимфомой человека, что объясняется продукцией МСК лимфотоксина и фактора некроза опухолей, способных тормозить иммунные реакции [17].

МСК, полученные из ЖТ, по своей функциональной активности подобны МСК костномозгового происхождения [40]. Клетки рака молочной железы, введенные вместе с «жировыми» МСК, вызывали у сингенных мышей рост больших по размеру опухолей и более быстрое их развитие [18]. «Жировые» МСК человека, введенные вместе с клетками линий глиомы человека (h-460 и U87MG) иммунокомпрометированным мышам, стимулировали быстрый рост опухолей, увеличивали их размер [19]. Подобные результаты получены и с линиями клеток рака легкого и саркомы Капоши [20]. Увеличение размера опухолей может быть связано с тем, что МСК в присутствии опухолевых клеток (ОК) способны пролиферировать и тем самым увеличивать размер опухолевого узла [21], тогда как без ОК они не пролиферируют. Следовательно, пока что открытым остается вопрос о механизмах увеличения массы опухоли — это результат увеличения числа ОК или МСК, или тех и других вместе взятых [1]. Нет также однозначного ответа на вопрос, способны ли МСК превращаться в ОК. Так, показано, что МСК могут спонтанно трансформироваться в саркомные клетки при совместном культивировании с клетками линии саркомы HT-1080 [22, 23], в то время как при комбинации с другими клеточными линиями подобный феномен не отмечен. Превращение МСК в ОК наблюдали также в клеточной ли-

нии U-2OS [24, 25]. В то же время следует подчеркнуть, что прямых доказательств трансформации МСК в ОК пока что мало. Как отмечают ряд авторов, при применении МСК в клинической практике более чем у 1000 пациентов не было зарегистрировано ни одного случая развития опухоли из этих клеток [1].

**Ингибиторные эффекты МСК.** МСК ингибировали рост клеток карциномы толстого кишечника при культивировании *in vitro* и при введении животным (соотношение МСК/ОК — 1:1 и 1:10) [26]. В этих опухолях выявляли интенсивную макрофагальную и нейтрофильную инфильтрацию, которая свидетельствует о наличии воспалительной реакции в опухолевом очаге. В исследовании с клетками саркомы Капоши показано, что МСК, но не другие клетки (например эндотелиальные), ингибируют рост этой опухоли при введении животным [27]. Использование бестимусных мышей не отменяло подавляющего рост опухоли действия МСК, что свидетельствует о наличии неиммунных механизмов торможения опухолевого процесса. Фетальные человеческие МСК, полученные из кожи, ингибировали активность клеток различных линий рака печени: снижали их пролиферацию, колониеобразование, экспрессию онкогенов *in vitro* и *in vivo* [28]. МСК также тормозили рост клеток рака молочной железы, угнетали экспрессию бета-катенина, с-Мус, сурвивина. Установлено, что ростингибирующий эффект связан с действием секретируемого МСК протеина Dickkopf 1 (DKK-1) — растворимого ингибитора сигнального пути WNT/бета-катенин. Нейтрализация этого протеина антителами или другими факторами отменяла тормозящее действие МСК на опухоль [29]. МСК из ЖТ ингибировали пролиферацию первичных культур лейкозных клеток также путем секреции DKK-1 [30]. МСК ингибировали пролиферацию и клеток опухоли поджелудочной железы, останавливая клеточный цикл в фазе G-1 [31]; при совместном введении названных клеток животным наблюдали торможение роста опухоли. Костномозговые МСК, введенные в подкожную меланомную опухоль, ингибировали ее рост, индуцируя апоптоз ОК. Если МСК помещали в специальную камеру, чтобы не было их контакта с опухолью, то токсического эффекта МСК на ОК не наблюдали. Супернатанты прогретых МСК оказывали блокирующее действие на культуру ОК рака яичка [32].

Таким образом, существуют достаточно противоречивые данные о влиянии МСК на рост ОК как *in vivo* так и *in vitro*; механизмы супрессорных и стимулирующих эффектов пока что до конца не ясны.

Одним из механизмов, реализующихся *in vivo*, может быть стимуляция МСК ангиогенеза в опухоли, а также их дифференциация в перициты [33]. Перициты, выделенные из опухолевых узлов, содержат много маркеров МСК (CD10, CD13, CD90), способны дифференцироваться в ткани мезенхимального

ряда [34–36]. МСК также секретируют различные проангиогенные факторы: роста эндотелия сосудов (VEGF), фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PGF). Эти факторы, как известно, усиливают миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток в опухоль, стимулируют их пролиферацию и таким образом способствуют неоангиогенезу в опухоли [37, 38]. Усиление продукции VEGF доказано на ксенотрансплантатах опухоли поджелудочной железы [39]. Однако рекомбинантный VEGF не оказывал влияние на рост сосудов в опухоли, что позволило считать, что и другие ангиогенные факторы, продуцируемые МСК, имеют значение [38]. Показано, что синтез ангиогенных факторов происходит, когда МСК находятся в виде сфероидов, а не в монослое [37]. В противоположность этим данным есть и сообщения, что МСК могут подавлять рост сосудов, выделяя супероксид азота, который индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток [40]. Указанные феномены отмечали лишь при определенном соотношении: эндотелиальная клетка / МСК — 1/1 или 1/3; если МСК составляли лишь 10%, влияния на эндотелиальные клетки не зарегистрировано. Противоопухолевый эффект МСК, опосредованный через их влияние на апоптоз эндотелиоцитов, наблюдали также и *in vivo*: МСК тормозили рост ксенотрансплантатов меланомы и уменьшали плотность сосудов в этих опухолях [40].

Помимо указанного, МСК в опухолевом очаге под влиянием опухолевого микроокружения могут превращаться в фибробласты или же взаимодействовать с уже существующими опухолеассоциированными фибробластами и включаться в ангиогенез за счет усиления синтеза последними проангиогенных факторов [4, 41–43]. Опухолеассоциированные фибробласты обладают и другими механизмами стимуляции роста опухоли, наиболее изученные — подавление апоптоза ОК, стимуляция пролиферации этих клеток [1].

Иммуносупрессивные свойства МСК изучены достаточно хорошо [44–46], и нельзя исключить, что подавляя иммунные реакции и активность различных типов иммунных клеток (включая Т- и В-лимфоциты, дендритные и киллерные клетки), они тем самым стимулируют рост опухоли. Возможно, в процессе взаимодействия МСК и ОК играют роль и Toll-подобные рецепторы (TLR), которые распознают «сигналы опасности» и запускают реакции врожденного и приобретенного иммунитета, индуцируют как про-, так противовоспалительные цитокины. В то же время показано, что МСК, подавляя реакцию «трансплантат против хозяина», отмечаемую при пересадке КМ, тормозят прогрессию лейкемии у больных, возможно, за счет задержки и подавления лейкемических клеток в «нишах», которые расположены в КМ [47].

МСК могут влиять на метастатический потенциал ОК: введение клеток рака молочной железы совместно с МСК приводило к 7-кратному увеличе-

нию числа метастазов в легких [14]. Причем усиление метастазирования происходило при совместном введении этих клеток и отсутствовало при раздельном, что указывает на паракринный или контактный характер взаимодействия. Показано, что МСК синтезируют хемокин CCL5, для которого существует рецептор (CCLR-5) на опухолевых прометастатических клетках; после их взаимодействия происходит его активация и усиление метастазирования клеток рака молочной железы. Способность МСК к синтезу CCL5 является уникальной, так как другие мезенхимальные клетки его не выделяют [4].

МСК могут модулировать так называемый эпителио-мезенхимальный переход, который, как считают многие исследователи, способствует приобретению опухолью более злокачественного, более инвазивного типа роста. Совместное культивирование клеток рака молочной железы и МСК приводило к усилению экспрессии на ОК специфических маркеров этого перехода (таких как виментин, N-кадгерин, Twist, Snail) и снижению экспрессии E-кадгерина [48], что дополняет описанные выше механизмы влияния МСК на метастазирование. Имеются единичные сообщения, что МСК влияют и на метастатические ниши и способствуют раннему метастазированию [49].

В целом известно, что МСК секретируют целый ряд полипептидных факторов, которые способны влиять как на пролиферацию и миграцию ОК, так и на ангиогенез в опухоли. В обзоре [1] приведена информация о 30 биологически активных соединениях, которые секретируют МСК: это, в первую очередь, интерлейкины 6; 8; 13; трансформирующий фактор роста бета (TGF $\beta$ ), факторы роста фибробластов (FGF), VEGF, инсулиноподобный (IGF) и тромбоцитарный (PDGF); ингибиторы металлопротеиназ 1-го и 2-го типа; коллагены 1; 5; 6; 12; фибронектин и ряд хемокинов. Такое большое количество цитокинов, которые МСК способны синтезировать, указывает на широкое взаимодействие этих клеток с клетками организма, в том числе и с ОК.

Кроме того, МСК способны секретировать экзосомы или микрочастицы размером < 1,0 мкм в диаметре, состоящие из липидных оболочек и содержащихся внутри их протеинов и РНК, посредством которых МСК могут регулировать внутриклеточные сигнальные пути в других клетках в том числе и ОК [50, 51]. Считается, что в этих микрочастицах содержится микроРНК в прекурсорной форме, которая активируется и таким образом оказывает регулирующее влияние на окружающие клетки [51].

Обобщая приведенные данные, можно сказать, что МСК могут взаимодействовать с ОК с помощью разных механизмов: напрямую или опосредованно через гуморальные факторы; через процессы ангиогенеза в опухоли, а также путем модификации микроокружения опухоли. МСК могут взаимодействовать с резидентными клетками опухолей — с Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами и ма-



крофагами, эндотелиальными клетками сосудов. Не исключено, что и сами МСК являются не однородной фракцией, а гетерогенны по своей природе, на что указывают данные о широком спектре синтезируемых ими цитокинов и многообразии фенотипических признаков, которые выявляют с помощью моноклональных антител. Исходя из приведенных выше данных, можно сказать, что МСК могут подавлять и стимулировать опухолевый процесс в зависимости от многих обстоятельств. Важным вопросом является «возраст» МСК: если первоначально связывали стимуляцию опухолевого роста с эмбриональными клетками, то в настоящее время склонны считать, что МСК взрослых имеют больший онкогенный потенциал. Кроме того, показано, что на одних и тех же линиях ОК можно с помощью МСК как стимулировать, так и подавлять рост опухолей. Совместное и раздельное введение МСК и ОК вызывает разное по направленности действие на рост опухоли. И наконец, важное значение в ряде случаев играет доза МСК, а точнее — соотношение между ними и ОК: большие дозы МСК тормозят рост опухолей, вызывают апоптоз эндотелиальных клеток, тогда как малые, наоборот, стимулируют ангиогенез и быстрый рост опухоли.

Таким образом, сегодня единого представления о механизме действия МСК на опухолевый процесс еще нет. Можно лишь отметить, что в этом механизме как минимум три ведущих фактора: МСК, опухоль (включая микроокружение), состояние макроорганизма. Последний фактор, например наличие онковирусов в организме, действие на организм химических канцерогенов (типа табачного дыма), практически не учитывают, что может создавать условия для опухолестимулирующего действия МСК [1]. Отсутствие простой парадигмы о взаимодействии МСК и опухоли заставляет сдержанно относиться из-за опасности стимуляции опухолевого процесса к тем многочисленным исследованиям, в которых МСК пытаются использовать в качестве переносчиков в опухоль различных противоопухолевых средств химической и биологической природы. По-видимому, без решения фундаментальной первой проблемы нельзя ожидать успешного решения практической второй.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Klopp AN, Gupta A, Spaeth E, *et al.* Concise Review: dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? *Stem Cells* 2011; **29** (1): 11–9.
- Hata N, Shinojima N, Gumin J, *et al.* Platelet-derived growth factor BB mediates the tropism of human mesenchymal stem cells for malignant gliomas. *Neurosurgery* 2010; **66**: 144–56. Discussion: 156–7.
- Kidd S, Spaeth E, Dembinski JL, *et al.* Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding micro-environments using *in vivo* bioluminescent imaging. *Stem Cells* 2009; **27**: 2614–23.
- Spaeth EL, Dembinski JL, Sasser AK, *et al.* Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *Plos One* 2009; **4**: e4992.
- Yong RL, Shinojima N, Fueyo J, *et al.* Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells for intravascular delivery of oncolytic adenovirus Delta24-RGD to human gliomas. *Cancer Res* 2009; **69**: 8932–40.
- Kidd S, Caldwell L, Dietrich M, *et al.* Mesenchymal stromal cells alone or expressing interferon-beta suppress pancreatic tumors *in vivo*, an effect countered by anti-inflammatory treatment. *Cytotherapy* 2010; **12**: 615–25.
- Studeniy M, Marini FC, Dembinski JL, *et al.* Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 1593–603.
- Dwyer RM, Khan S, Barry FP, *et al.* Advances in mesenchymal stem cell-mediated gene therapy for cancer. *Stem Cell Res Ther* 2010; **1**: 2010–25.
- Nakamizo A, Marini F, Amano T, *et al.* Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 2005; **65**: 3307–18.
- Bieback K, Kluter H. Mesenchymal stromal cells from umbilical cord blood. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007; **2**: 310–23.
- Brooke G, Cook M, Blair C, *et al.* Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells. *Semin Cell Dev Biol* 2007; **18**: 846–58.
- Wolff D, Steiner B, Hildebrandt G, *et al.* Pharmaceutical and cellular strategies in prophylaxis and treatment of graft-versus-host disease. *Curr Pharm Des* 2009; **15**: 1974–97.
- Ringden O, Le Blanc K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: State of the art and new perspectives. *APMIS* 2005; **113**: 813–30.
- Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; **449**: 557–63.
- Zhu W, Xu W, Jiang R, *et al.* Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth *in vivo*. *Exp Mol Pathol* 2006; **80**: 267–74.
- Djouad F, Plence P, Bony C, *et al.* Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003; **102**: 3837–44.
- Ame-Thomas P, Maby-El Hajjami H, Monvoisin C, *et al.* Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. *Blood* 2007; **109**: 693–702.
- Muehlberg FL, Song YH, Krohn A, *et al.* Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis. *Carcinogenesis* 2009; **30**: 589–97.
- Yu JM, Jun ES, Bae YC, Jung JS. Mesenchymal stem cells derived from human adipose tissues favor tumor cell growth *in vivo*. *Stem Cells Dev* 2008; **17**: 463–73.
- Zhang Y, Daquinag A, Traktuev DO, *et al.* White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models. *Cancer Res* 2009; **69**: 5259–66.
- Studeniy M, Marini FC, Champlin RE, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res* 2002; **62**: 3603–8.
- Garcia S, Bernad A, Martin MC, *et al.* Pitfalls in spontaneous *in vitro* transformation of human mesenchymal stem cells. *Exp Cell Res* 2010; **316**: 1648–50.
- Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, *et al.* Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005; **65**: 3035–9.
- Torsvik A, Rosland GV, Svendsen A, *et al.* Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: Putting the research field on track-letter. *Cancer Res* 2010; **70**: 6393–6.
- Rosland GV, Svendsen A, Torsvik A, *et al.* Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells fre-

quently undergo spontaneous malignant transformation. *Cancer Res* 2009; **69**: 5331–9.

26. Ohlsson LB, Varas L, Kjellman C, *et al.* Mesenchymal progenitor cell-mediated inhibition of tumor growth *in vivo* and *in vitro* in gelatin matrix. *Exp Mol Pathol* 2003; **75**: 248–55.

27. Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, *et al.* Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006; **203**: 1235–47.

28. Qiao L, Xu Z, Zhao T, *et al.* Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. *Cell Res* 2008; **18**: 500–7.

29. Qiao L, Xu ZL, Zhao TJ, *et al.* Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling. *Cancer Lett* 2008; **269**: 67–77.

30. Zhu Y, Sun Z, Han Q, *et al.* Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1. *Leukemia* 2009; **23**: 925–33.

31. Cousin B, Ravet E, Poglio S, *et al.* Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both *in vitro* and *in vivo*. *Plos One* 2009; **4**: e6278.

32. Cho JA, Park H, Kim HK, *et al.* Hyperthermia-treated mesenchymal stem cells exert antitumor effects on human carcinoma cell line. *Cancer* 2009; **115**: 311–23.

33. Rajantie I, Imonen M, Alminaitte A, *et al.* Adult bone marrow-derived cells recruited during angiogenesis comprise precursors for periendothelial vascular mural cells. *Blood* 2004; **104**: 2084–6.

34. Crisan M, Yap S, Casteilla L, *et al.* A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell* 2008; **3**: 301–13.

35. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, *et al.* A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res* 2008; **102**: 77–85.

36. Kang SG, Shinjima N, Hossain A, *et al.* Isolation and perivascular localization of mesenchymal stem cells from mouse brain. *Neurosurgery* 2010; **67**: 711–20.

37. Potapova IA, Gaudette GR, Brink PR, *et al.* Mesenchymal stem cells support migration, extracellular matrix invasion, proliferation, and survival of endothelial cells *in vitro*. *Stem Cells* 2007; **25**: 1761–8.

38. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, *et al.* Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote *in vitro* and *in vivo* arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 2004; **94**: 678–85.

39. Beckermann BM, Kallifatidis G, Groth A, *et al.* VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 2008; **99**: 622–31.

40. Otsu K, Das S, Houser SD, *et al.* Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. *Blood* 2009; **113**: 4197–205.

41. Mishra PJ, Humeniuk R, Medina DJ, *et al.* Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer Res* 2008; **68**: 4331–9.

42. Ostman A, Augsten M. Cancer-associated fibroblasts and tumor growth — bystanders turning into key players. *Curr Opin Genet Dev* 2009; **19**: 67–73.

43. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, *et al.* Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005; **121**: 335–48.

44. Krampera M, Glennie S, Dyson J, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. *Blood* 2003; **101**: 3722–9.

45. Plumas J, Chaperot L, Richard MJ, *et al.* Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells. *Leukemia* 2005; **19**: 1597–604.

46. Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, *et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood* 2005; **106**: 1755–61.

47. Zeng Z, Shi YX, Samudio IJ, *et al.* Targeting the leukemia microenvironment by CXCR4 inhibition overcomes resistance to kinase inhibitors and chemotherapy in AML. *Blood* 2008; **113**: 6215–6224.

48. Klopp AH, Lacerda L, Gupta A, *et al.* Mesenchymal stem cells promote mammosphere formation and decrease e-cadherin in normal and malignant breast cells. *PLoS One* 2010; **5**: e12180.

49. Corcoran KE, Trzaska KA, Fernandes H, *et al.* Mesenchymal stem cells in early entry of breast cancer into bone marrow. *Plos One* 2008; **3**: e2563.

50. Kozanoglu I, Boga C, Ozdogu H, *et al.* Human bone marrow mesenchymal cells express NG2: possible increase in discriminative ability of flow cytometry during mesenchymal stromal cell identification. *Cytotherapy* 2009; **11**: 527–33.

51. Walter MN, Wright KT, Fuller HR, *et al.* Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: An *in vitro* study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. *Exp Cell Res* 2010; **316**: 1271–81.

## MESENCHYMAL STEM CELLS AND CARCINOGENESIS

N.I. Lisyanyi

**Summary.** *In review are analyzed the results of the experimental study of the effect of mesenchymal stem cells (MSC) on tumor cells in vitro and tumor growth and metastasis in vivo. The inconsistency of available data are stressed: according to some studies MSCs stimulate tumor, according to others, MSC inhibit tumor growth. A number of mechanisms for such interactions: cytokine and/or chemokine signaling, modulation of apoptosis, activation of vascular growth, immune modulation, etc. The survey also provides information about the conditions under which the MSC may enhance tumor growth and metastasis that are important for understanding the role of the tumor stroma in carcinogenesis and the development of methods for the clinical use of MSC.*

**Key words:** mesenchymal stem cells, tumor growth, metastasis, angiogenesis, tumor microenvironment, stimulation/inhibition of tumor growth.

### Адрес для переписки:

Лисяный Н.И.

04050, Киев, ул. П. Майбороды, 32

Институт нейрохирургии НАМН Украины

E-mail: nimun.neuro@gmail.com