

Раковые стволовые и мезенхимальные стволовые клетки в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы

В. А. Туманский*^{A,C,E,F}, И. С. Коваленко^{B-E}

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАПЖ) – один из наиболее агрессивных видов рака, устойчивый к лучевой и химиотерапии, в его развитии большое значение имеют плохо изученные раковые стволовые клетки (РСК) и мезенхимальные стволовые клетки (МСК).

Цель работы – анализ данных современной научной литературы о роли стволовых клеток в прогрессии ПАПЖ.

Пул стволовых клеток ПАПЖ гетерогенен, состоит из РСК и МСК, которые формируют в опухоли ниши стволовых клеток. В самообновлении и дифференцировке панкреатических РСК важную роль играют три сигнальных молекулярных пути: Wnt, Sonic hedgehog и Notch. РСК обладают способностью к самообновлению, симметричному и асимметричному делению, частичной дифференцировке, а также к существованию, самообновлению и дифференцировке вне первичной опухоли. РСК обеспечивают рост и прогрессию опухоли, инвазивность и метастазирование ПАПЖ, а также поддерживают ее химиорезистентность. МСК костномозгового происхождения в поджелудочной железе не участвуют в эпителиальном канцерогенезе, но при взаимодействии с другими клетками микроокружения оказывают на опухоль как стимулирующее, так и ингибирующее влияние. МСК могут выступать в роли промоторов онкогенеза посредством трансформации в канцер-ассоциированные фибробласты, местной иммуносупрессии, стимуляции опухолевого неоангиогенеза, блокады апоптоза раковых клеток, участия в эпителиально-мезенхимальном переходе и метастазировании. МСК могут выступать в роли супрессоров онкогенеза посредством стимуляции иммунноклеточной инфильтрации опухолевой ткани, подавления функции АКТ- и Wnt-сигнальных путей, индукции остановки клеточного цикла и запуска апоптоза раковых клеток, угнетения опухолевого неоангиогенеза.

Выводы. РСК играют ключевую роль в реализации агрессивных свойств ПАПЖ; МСК воздействуют как на РСК, так и на собственно раковые клетки ПАПЖ, оказывая на опухоль и стимулирующее, и ингибирующее влияние. Данные о роли МСК в прогрессии ПАПЖ пока неоднородны, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения этого вопроса.

Ключевые слова:

протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, новообразования поджелудочной железы, неопластические стволовые клетки.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 1(45). – С. 131–138

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.1.166476

*E-mail: v.tumanskiy@gmail.com

Ракові стовбурові та мезенхімальні стовбурові клітини у протоковій аденокарциномі підшлункової залози

В. О. Туманський, І. С. Коваленко

Протокова аденокарцинома підшлункової залози (ПАПЗ) – один із найбільш агресивних видів раку, стійкий до променевої та хіміотерапії, в його розвитку велике значення мають погано вивчені ракові стовбурові клітини (РСК) і мезенхімальні стовбурові клітини (МСК).

Мета роботи – аналіз даних сучасної фахової літератури про роль стовбурових клітин у прогресії ПАПЗ.

Пул стовбурових клітин ПАПЗ гетерогенний, складається з РСК і МСК, які формують у пухлині ніші стовбурових клітин. У самооновленні та диференціюванні панкреатичних РСК важливу роль відіграють три сигнальні молекулярні шляхи: Wnt, Sonic hedgehog і Notch. РСК мають здатність до самовідновлення, симетричного та асиметричного поділу, часткового диференціювання, а також до існування, самооновлення та диференціювання поза первинною пухлиною. РСК забезпечують розвиток і прогресію пухлини, інвазивність і метастазування ПАПЗ, а також підтримують її хіміорезистентність. МСК кістковомозкового походження в підшлунковій залозі не беруть участі в епітеліальному канцерогенезі, але при взаємодії з іншими клітинами мікрооточення надають пухлині як стимулювальний, так і гальмувальний ефект. МСК можуть відігравати роль промоторів онкогенезу шляхом трансформації в канцер-асоційовані фібробласти, місцевої імуносупресії, стимуляції пухлинного неоангіогенезу, блокади апоптозу ракових клітин, участі в епітеліально-мезенхімальному переході і метастазуванні. МСК можуть також виступати як супресори онкогенезу шляхом стимуляції імунноклітинної інфільтрації пухлинної тканини, пригнічення функції АКТ- і Wnt-сигнальних шляхів, індукції зупинки клітинного циклу та запуску апоптозу ракових клітин, пригнічення пухлинного неоангіогенезу.

Висновки. РСК відіграють ключову роль у реалізації агресивних властивостей ПАПЗ; МСК впливають як на ракові стовбурові клітини, так і на власне ракові клітини ПАПЗ, надаючи пухлині і стимулювальний, і гальмувальний ефект. Відомості про роль МСК у прогресії ПАПЗ поки неоднорідні, що зумовлює актуальність вивчення цього питання надалі.

Ключові слова:

протокова аденокарцинома підшлункової залози, новоутворення підшлункової залози, неопластичні стовбурові клітини.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 1(45). – С. 131–138

Cancer stem cells and mesenchymal stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma

V. O. Tumanskyi, I. S. Kovalenko

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the most aggressive types of cancer and chemotherapy resistant cancer, in the development of which poorly studied cancer stem cells (CSC) and mesenchymal stem cells (MSC) are of great importance.

Key words:

pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreatic neoplasms, neoplastic stem cells.

Pathologia

2019; 16 (1), 131–138

The purpose of the work is the analysis of the current literature data on the role of stem cells in the progression of PDAC.

The stem cell pool of PDAC is heterogenic, consists of CSC and MSC, which form stem cell niches in the tumor. Three signaling molecular pathways play an important role in self-renewal and differentiation of pancreatic CSCs: Wnt, Sonic hedgehog and Notch. RSCs have the ability for self-renewal, for symmetric and asymmetric division, for partial differentiation, as well as for existence, self-renewal and differentiation outside the primary tumor. CSCs ensure growth and progression of the tumor, invasiveness and metastasis of PDAC, and also support its chemoresistance. MSCs of bone marrow origin in the pancreas are not involved in epithelial carcinogenesis, but when interacting with other cells of the microenvironment, exert a stimulating and inhibiting influence on the tumor. MSCs can act as promoters of oncogenesis through transformation into cancer-associated fibroblasts, local immunosuppression, stimulation of tumor neoangiogenesis, blockade of apoptosis of cancer cells, participation in the epithelial-mesenchymal transition and metastasis. MSCs can also act as suppressors of oncogenesis by stimulating the immuno-cellular infiltration of tumor tissue, suppressing the function of the AKT and Wnt signaling pathways, inducing cell cycle arrest and triggering cancer cell apoptosis, and suppressing tumor neoangiogenesis.

Conclusion. CSCs play a key role in the implementation of the aggressive properties of PDAC; MSCs have an effect on both cancer stem cells and the actual cancer cells of PDAC, exerting both stimulating and inhibiting influence on the tumor. The available data on the role of MSCs in the progression of PDAC are still heterogeneous, which determines the relevance of further study of the issue.

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАПЖ) – один из наиболее агрессивных видов рака, устойчивый к лучевой и химиотерапии; отличается неутешительными результатами лечения, а также высокой смертностью больных. Среди причин смерти населения земного шара в 2018 г. рак поджелудочной железы занимает 12 место у мужчин и 13 место у женщин [1]. Несмотря на огромные усилия по лечению этого заболевания, в США 5-летняя выживаемость больных раком поджелудочной железы составляет 8 %, у половины пациентов опухоль диагностируют на отдаленной стадии, когда 5-летняя выживаемость составляет 3 % [2]. Развитие рака сегодня объясняют две модели: стохастическая и иерархическая [3]. В соответствии со стохастической (клональной) моделью, при онкогенной мутации любые соматические клетки могут трансформироваться в опухолевые клетки, которые становятся потенциально клоногенными и дают начало опухолевому зачатку, а опухолевая прогрессия осуществляется в результате появления агрессивных клонов, приобретающих преимущество благодаря онкогенным мутациям или эпигенетической модификации ДНК, гистонов или негистоновых белков хроматина. По иерархической модели опухоль развивается из ниши нормальных стволовых клеток, в которой появляются клетки, инициирующие опухоль, и раковые стволовые клетки (РСК). Эти два типа клеток формируют нишу раковых стволовых клеток, из которой развивается субпопуляция размножающихся опухолевых клеток, обеспечивающих рост и развитие опухоли [4]. Для ПАПЖ характерны высокочастотные мутации в основных генах, вызывающих рак, включая *KRAS* (95 %), *CDKN2A* (95 %), *TP53* (75 %) и *SMAD4* (55 %), а также избыточная экспрессия факторов роста, высокоаффинных рецепторов тирозинкиназы, изоформ трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и сигнального пути Sonic hedgehog (Shh) [5].

Пул стволовых клеток в структуре первичной опухоли составляет от 1 % до 5 % общей клеточной массы [3]. РСК обладают способностью к самообновлению, симметричному и асимметричному делению, частичной дифференцировке, а также к существованию, самообновлению и дифференцировке вне первичной опухоли [5]. Популяции клеток, инициирующих опухоль, также обнаруживают как в первичных, так и в метастатических опухолях [3]. Гетерогенную популяцию стволовых

клеток опухоли составляют РСК и мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые представляют собой негемопоэтический пул костномозговых стволовых клеток, обнаруживаемых практически во всех органах и тканях человека [6]. Другой типологией стволовых клеток, отличных от МСК, являются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, из которых происходят только специализированные клетки мезодермальной линии: адипоциты, миоциты, остеоциты и хондроциты [6]. МСК могут циркулировать в периферической крови и мигрировать из кровообращения в разные ткани в ответ на различные сигналы (например, на место заживления ран для восстановления поврежденных тканей) [6]. Известно, что МСК мигрируют в зону роста первичной опухоли и формируют так называемые «ниши» МСК. Они являются важным компонентом микроокружения опухоли, взаимодействуя как с опухолевыми клетками, так и с другими клетками микроокружения [4], оказывая тумор-промоторные и тумор-супрессорные влияния [7,8]. Получены убедительные данные о роли МСК как промоторов опухолевого роста при глиобластоме, миеломной болезни, раке молочной железы и гепатоцеллюлярной карциноме [9–12]. В ряде исследований показано, что пул МСК формирует основу для рецидивирования и метастазирования рака, а также способствует химиорезистентности отдельных опухолей [7,13]. Результаты немногочисленных исследований, посвященных роли РСК и МСК в прогрессии ПАПЖ [14–16,20,25,29,39,43], носят противоречивый характер.

Цель работы

Анализ данных современной научной литературы о роли стволовых клеток в прогрессии протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Раковые стволовые клетки в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. В работе S. Valle et al. (2018) [14] показано, что увеличение популяции опухолевых клеток в ПАПЖ возможно за счет как асимметричного, так и симметричного деления РСК, запускаемого воздействием неблагоприятных внешних факторов, которые провоцируют появление генетических и/или эпигенетических аномалий (абберрантное метилирование ДНК, ремоделирование

хроматина и др.). Для идентификации РСК в ПАПЖ используют антитела против определенных антигенов клеточной поверхности, таких как CD44, CD90, CD24, CD133, Lgr5, EpCam и/или CXCR4, а также экспрессии 26S протеасом, альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1), рецептора фактора роста гепатоцитов с-MET [14], эпителиально-специфический антиген (ESA) и двойная кортин-подобная киназа 1 (DclK1) (*pus. 1*) [15].

Приемлемость использования этих маркеров доказана в ряде экспериментальных работ, базирующихся на изучении ксенотрансплантатов [16]. X. Li et al. (2015) показали, что CD44+, CD24+ и CD133+ клетки ПАПЖ отличаются повышенной пролиферативной активностью, свойственной РСК [17]. Кокспрессия панкреатическими РСК CD133 и рецепторов CXCR4 позволяет определить зону инвазии ПАПЖ [16]. Доказано, что коэкспрессия CD24+/CD44+/EpCAM и CD133+ обуславливает химио- и радиорезистентность протокового рака. Отмечено также, что коэкспрессия CD44 и с-Met ассоциируется с ускоренными темпами роста опухоли, большей склонностью к рецидивам [15]. По данным I. Ohtsubo et al. [18] экспрессия ALDH1 обуславливает возрастание опухолевого потенциала РСК и формирование резистентности к химиоиндуцированной гибели клеток ПАПЖ. Анализ данных научной литературы показал, что экспрессия маркеров РСК в эпителиальных неоплазиях поджелудочной железы прямо коррелирует со стадией их развития, возрастая от панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN 1-2-3) к инвазивной протоковой карциноме [14].

В самообновлении и дифференцировке панкреатических РСК важную роль играют три сигнальных молекулярных пути: Wnt, Sonic hedgehog и Notch, гиперактивация которых ведет к прогрессии опухоли (*pus. 2*) [15].

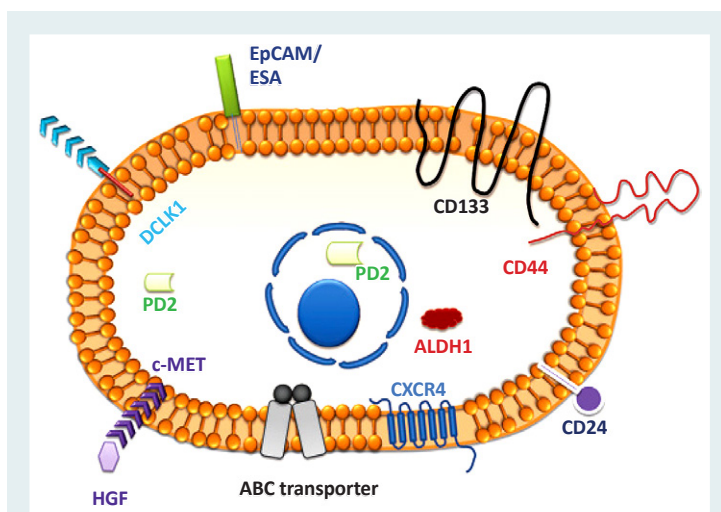


Рис. 1. Схематическая презентация молекулярных структур, маркерных для панкреатических раковых стволовых клеток (из работы А. P. Vaz et al., 2014 [15]).

Сигнальный путь Wnt (*pus. 2a*, [15]). Белки Wnt представляют собой секретируемые клетками во внеклеточную среду гликопротеины, которые передают внеклеточный сигнал во внутриклеточный сигнальный каскад путем связывания через трансмембранные завитые (frizzled) рецепторы и корецепторы (липопротеиды LRP5/LRP6). В отсутствие Wnt-белка (в выключенном состоянии Wnt-пути) β-катенин секвестрируется так называемым деструктивным комплексом, состоящим из белков Axin1,2, белков-супрессоров опухолей APC, казеинкиназы CK1a и протеинкиназы GSK-3b). Фосфорилирование в этом комплексе β-катенина приводит к его убиквитин-опосредованной деградации в протеосомах. Во включенном состоянии Wnt-пути

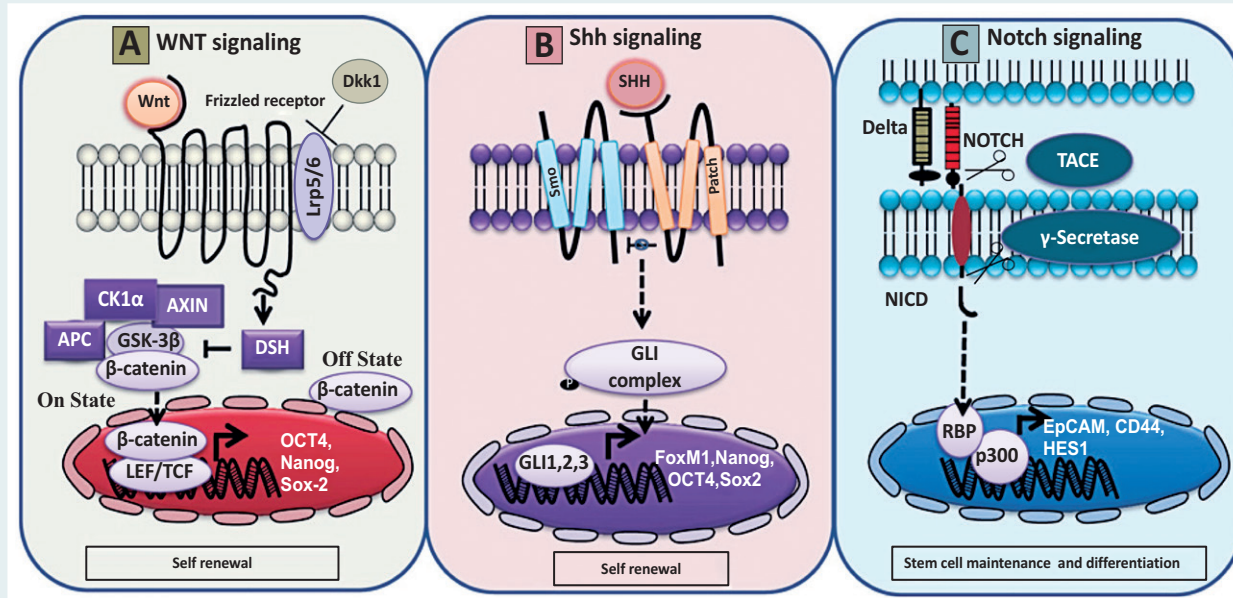


Рис. 2. Схематическая презентация сигнальных путей, поддерживающих самообновление и дифференцировку панкреатических раковых стволовых клеток (из работы А. P. Vaz et al., 2014 [15]).

A, B: самообновление стволовых клеток; C: поддержание и дифференцировка стволовых клеток.

белок WNT вместе со своими корцепторами LRP5/6 связывается с frizzled рецепторами, активирует цитозольный фосфопротеин Dishevelled (DSH), который подавляет активность GSK-3 β протеинкиназы путем ее связывания в мультивезикулярных тельцах цитоплазмы и прекращает действие деструктивного комплекса. Вследствие этого β -катенин накапливается в цитозоле, перемещается в клеточное ядро и активирует гены-мишени: *OCT4*, *Nanog* и *Sox-2*, – которые поддерживают самообновление РСК. При ингибировании Wnt-пути его растворимым ингибитором Dickkopf 1 (DKK1) популяция РСК уменьшается.

Сигнальный путь Sonic hedgehog (Shh) (рис. 2b, [15]). Sonic hedgehog – липидно-модифицированный белок или лиганд, секретируемый клетками во внеклеточную среду; его связывание с трансмембранным охватывающим Patch-рецептором приводит к передаче внеклеточного сигнала во внутриклеточный сигнальный каскад. В отсутствие Shh-лиганда Patch конститутивно репрессирует другой трансмембранный сглаженный (smo) белок, который гомологичен G-протеин-связывающему рецептору (GPCR). При связывании Shh-лиганда с Patch-рецептором ингибирование патчем smo-белка прекращается, что приводит к активации в панкреатических РСК транскрипционных факторов семейства Gli (Gli 1,2,3), активирующих гены-мишени Shh, такие как *FoxM1*, *Nanog*, *OCT4* и *Sox2*, белки которых играют главную роль в самообновлении стволовых клеток рака поджелудочной железы.

Сигнальный путь Notch (рис. 2с, [15]). Каскад передачи сигналов Notch играет жизненно важную роль в поддержании и дифференцировке панкреатических РСК. Notch-рецептор состоит из внеклеточного лиганд-связывающего домена, одного трансмембранного охватывающего региона и внутриклеточного домена. Активация передачи сигналов Notch между соседними клетками происходит посредством связывания дельта-лиганда на одной клетке с рецептором Notch на соседней клетке. При связывании лиганда с рецептором Notch он претерпевает конформационные изменения, и внеклеточный домен Notch расщепляет металлопротеазо-превращающий фермент (TACE). Далее внутриклеточная часть Notch расщепляется внутримембранной g-секретазой, высвобождая часть внутриклеточного домена (NICD), содержащего Notch. В панкреатических РСК NICD транспозируется в ядро и взаимодействует с его транскрипционным фактором RBP и коактиватором p300, что приводит к активации генов *Ersat*, *CD44* и *Hes1*, белки которых играют важную роль в дифференцировке РСК.

По данным F. Wang et al. (2016) [19], Sonic hedgehog сигнальный путь играет решающую роль в прогрессии и метастазировании рака поджелудочной железы, а также в поддержании химиорезистентности панкреатических РСК. В обзоре L. N. Abdullah, E. K-H. Chow [20] приведены данные, что РСК способны уклоняться от цитотоксических эффектов химиотерапевтических препаратов с помощью различных врожденных и приобретенных механизмов, таких как сверхэкспрессия АТФ-связывающих транспортеров (ABC транспортеров), белков семейства В-клеточной лимфомы-2

(BCL-2), изоформ ALDH1, а также активации сигнальных путей, включая MYC, AKT1, WNT/ β -catenin, Notch и Shh.

При тесном взаимодействии РСК с клетками стромы опухоли и МСК в ПАПЖ развивается реакция десмоплазии [21]. По данным M. Reichert et al. (2016), в десмопластических изменениях стромы ПАПЖ ключевую роль играет ген *KRAS*, мутации которого способны активировать Hedgehog-, Wnt-, PI3K/AKT-, Notch- и PTEN- сигнальные каскады [22]. Десмопластические изменения в строме ПАПЖ становятся «барьером» для химиотерапии, они ассоциированы с ухудшением васкуляризации опухоли [21], что препятствует поступлению химиопрепаратов в ткань опухоли.

Стромальный компонент и мезенхимальные стволовые клетки в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Микроскопической особенностью ПАПЖ является обилие выраженной десмопластической стромы, которая включает фибробласты, миофибробласты, панкреатические звездчатые клетки, иммунциты, а также микрососуды и внеклеточный молекулярно-волоконистый матрикс [5]. Вопрос об источнике развития клеток стромы ПАПЖ остается дискуссионным. На смену мнению о том, что они развиваются из резидентных клеток, формирующих строму нормальной поджелудочной железы, появились результаты исследований, указывающих, что источником формирования клеток стромы ПАПЖ являются МСК [14]. Среди клеток опухолевой стромы ПАПЖ преобладают панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) – резидентные миофибробластоподобные клетки периацинарной локализации. В здоровой поджелудочной железе пул ПЗК составляет до 4 % от общей клеточной массы, однако при ПАПЖ численность ПЗК резко возрастает [23]. ПЗК взаимодействуют с клетками ПАПЖ, повышая пролиферацию и уменьшая их апоптоз, а также усиливая миграцию и инвазию раковых клеток [24]. Не менее важными клетками опухолевой стромы ПАПЖ являются канцер-ассоциированные фибробласты и тумор-ассоциированные макрофаги [14]. МСК подвергаются дифференцировке в канцер-ассоциированные фибробласты под влиянием трансформирующего фактора роста β (TGF β), секретируемого клетками ПАПЖ в экзосомах во внеклеточное пространство. При этом уменьшается число дифференцированных миофибробластов, усиливается ангиогенез в опухоли и подавляется иммунный ответ, повышается инвазивность рака и ухудшается выживаемость экспериментальных мышей [25]. На мышиных генно-инженерных моделях показано, что для высокодесмопластических ПАПЖ характерен избыток факторов роста и цитокинов, а также активированных канцер-ассоциированных фибробластов [5]. В таких модельных карциномах обнаруживаются хорошо, умеренно или плохо дифференцированные раковые клетки. Генно-инженерное истощение стромальных миофибробластов и канцер-ассоциированных фибробластов приводит к развитию недифференцированной ПАПЖ с усиленным эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT), ослабленным ангиогенезом, увеличенной пролиферацией панкреатических РСК и

измененным профилем иммуноклеточного инфильтрата опухоли [5].

По решению международного общества по клеточной трансплантации (ISCT), принятому в 2006 г., мезенхимальные стволовые клетки должны соответствовать таким минимальным критериям: это клетки, позитивные по CD73, CD90, CD105, CD146 маркерам, и негативные по гемопоэтическим маркерам, таким как CD14 или CD45 [26]. В большом числе работ доказано, что МСК костномозгового происхождения в поджелудочной железе не участвуют в эпителиальном канцерогенезе, но при взаимодействии с другими клетками микроокружения оказывают на опухоль как стимулирующее, так и ингибирующее воздействие [7,8,23]. МСК «привлекаются» в опухолевую ткань факторами роста: тромбоцитарным (PDGF), эндотелиальным (EGF), васкулоэндотелиальным (VEGF) и фактором роста фибробластов (FGF), – которые секретируются раковыми клетками ПАПЖ [7,27] или индуцируются гипоксией при недостаточной гемомикроциркуляции опухоли [21,28]. Выделяют 3 основных механизма взаимодействия МСК с другими клетками: модификация межклеточных контактов, секреция биологически активных веществ, обладающих паракринным эффектом, а также формирование и выделение экзосом, являющихся «транспортными» для биологически активных молекул [7].

МСК могут выступать в роли промоторов онкогенеза путем трансформации в канцер-ассоциированные фибробласты, местной иммуносупрессии, стимуляции опухолевого неопластического канцерогенеза, блокады апоптоза раковых клеток, участия в эпителиально-мезенхимальном переходе и метастазировании [7,8,28]. Согласно данным E. Mathew et al. (2016) [29], МСК из микроокружения ПАПЖ обладают более выраженными тумор-промоторными свойствами в сравнении с МСК, которые обнаруживаются в ткани нормальной поджелудочной железы.

Трансформация МСК в канцер-ассоциированные фибробласты происходит под влиянием фактора роста фибробластов (FGF), при этом канцер-ассоциированные фибробласты в значительном количестве обнаруживаются в инвазивных формах ПАПЖ [21].

Местная иммуносупрессия. Иммуноклеточный инфильтрат – один из важнейших компонентов опухолевого микроокружения. Количественно в его составе обычно преобладают тумор-ассоциированные макрофаги двух типов – M1 и M2. Лишь тумор-ассоциированные МСК обладают способностью индуцировать поляризацию макрофагов, что приводит к выработке ими противовоспалительных цитокинов, способствуя таким образом местной иммуносупрессии [29]. Считается, что канцер-ассоциированные макрофаги и тумор-ассоциированные нейтрофилы могут выполнять проонкогенные функции, усиливая инвазию и метастазирование опухолевых клеток, ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса, одновременно подавляя противоопухолевый иммунный надзор [30]. M1 макрофаги обладают преимущественно тумор-супрессорными свойствами, продуцируют провоспалительные цитокины – IFN- γ , TNF- β , PGE $_2$, IL-1 β , IL-6, IL-10 и др. В противовес им M2 макрофаги

способствуют опухолевой прогрессии путем секреции ростовых факторов EGF, PDGF, FGF, VEGF, TGF- β [31]. Активированные МСК оказывают иммуносупрессивное воздействие в опухолевой ткани за счет угнетения пролиферации иммунных клеток, секреции медиаторов воспаления, эффекта клеточной цитотоксичности, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для пролиферации новых поколений раковых клеток [31].

Стимуляция опухолевого неопластического канцерогенеза. В ряде исследований показано, что МСК способны к дифференцировке в эндотелиоподобные клетки, в зрелые эндотелиоциты и перicytes, участвуя таким образом в сложном процессе опухолевого неопластического канцерогенеза [28,32,33]. Кроме этого, МСК продуцируют проангиогенные факторы роста, включая васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), которые усиливают миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток в опухоль, стимулируют их пролиферацию, способствуя неопластическому канцерогенезу [34]. По данным Ge Q. et al. (2018), VEGF, секретируемый МСК, способствует созреванию предшественников эндотелиальных клеток в зрелые эндотелиоциты [35]. Условия гипоксии, характерные для ткани ПАПЖ способствуют усилению секреции VEGF раковыми клетками [36,37]. В ряде работ показано, что опухолевый неопластический канцерогенез запускается секрецией раковыми клетками лигандов хемокинов (CXС), которые связываются с рецепторами хемокинов CXCR2, CXCL5 и CXCL8 МСК, стимулируя их пролиферацию и дифференцировку в эндотелиоциты [34,35]. Опубликованы также другие данные, согласно которым добавление МСК в культуру эндотелиальных клеток запускает апоптоз эндотелиоцитов, что свидетельствует об антиангиогенной активности МСК [38]. Mizukami et al. (2012) предположили, что Sonic Hedgehog-ассоциированный путь является вариантом VEGF-независимой неоваскуляризации ПАПЖ, которая лежит в основе резистентности к анти-VEGF таргетной терапии [39].

Участие в эпителиально-мезенхимальном переходе и метастазировании. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – процесс, в ходе которого эпителиальные клетки приобретают свойства мезенхимальных. ЭМП характеризуется снижением экспрессии E-кадгерина, γ -катенина, цитокератинов, ламинина, ZO-1 на фоне повышения экспрессии клетками маркеров мезенхимального фенотипа, включая N-кадгерин, виментин, фибронектин, α -SMA [40]. Известно, что многие МСК секретируют ЭМП-индуцирующие факторы, а именно цитокины (IL-1, IL-6), хемокины (CCL5, CXCL1, CXCL5, CXCL7, CXCL8) и факторы роста (EGF, HGF, PDGF, TGF- β) [41,42]. Эти молекулы оказывают паракринное воздействие на раковые клетки, «оркестрируя» программу ЭМП посредством активации факторов транскрипции Twist, Snail, Slug, ZEB1 и ZEB2. Последние, в свою очередь, отвечают за угнетение активности генов, кодирующих белки адгезии, десмосом и плотных контактов, а также за повышение активности генов, кодирующих N-кадгерин, фибронектин и виментин.

ЭМП в ПАПЖ индуцирует активация гена ZEB1 на фоне инактивации miR200, что приводит к увеличению подвижности клеток, их большей склонности к

диссемінації, а також к піддержанию сохранности стволового фенотипа РСК [43]. Активную роль в развитии ЭМП панкреатических РСК играет Sonic hedgehog сигнальный путь [19]. По данным S. Wang et al. (2017), посредством ЭМП РСК панкреатической протоковой карциномы приобретают агрессивный мезенхимальный фенотип, обеспечивающий возможность быстрого распространения трансформированных клеток [43], а также способность к миграции и метастазированию раковых клеток [28]. По данным D. M. Gilkes et al. (2014), активация МСК в строме ПАПЖ ассоциирована с возрастанием экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типа, что является неотъемлемым компонентом реализации инвазивных свойств опухоли [37].

Согласно данным современной научной литературы, МСК могут также выступать в роли супрессоров онкогенеза посредством стимуляции иммуноклеточной инфильтрации опухолевой ткани, остановки клеточного цикла и запуска апоптоза раковых клеток, угнетения опухолевого неоангиогенеза, подавления функции АКТ- и Wnt-сигнальных путей [8].

Стимуляция иммуноклеточной инфильтрации. Несмотря на то, что МСК обладают выраженными иммуносупрессорными свойствами [44], в литературе сообщается, что они также способны привлечь гранулоциты и моноциты в опухолевую ткань посредством паракринных стимулов [8] и стимулировать таким образом иммуноклеточную инфильтрацию опухоли и местный иммунный ответ [21].

Остановка клеточного цикла и запуск апоптоза. МСК секретируют ряд цитокинов (CyclinA, CyclinE, CyclinD2, p27KIP1), которые, хоть и временно, но способны останавливать клеточный цикл в фазе G₁ [8]. Механизм такой остановки пока не выяснен. В некоторых работах показано, что МСК, выделенные из жировой ткани, стимулируют гибель раковых клеток путем некроза после остановки их цикла в G₁-фазе и при отсутствии апоптоза; введение этих клеток в ткань ПАПЖ приводит к остановке роста опухоли [8]. По данным S. Zhang et al. (2018), МСК способны запускать каспаза-3 опосредованный путь апоптоза посредством формирования и выделения экзосом, содержащих проапоптотические ферменты [45].

Угнетение опухолевого неоангиогенеза. МСК способны запускать апоптоз не только раковых, но и эндотелиоцитов, что дает основание для вывода об анти-ангиогенной активности МСК [38]. По мнению X. Wei et al. (2016), основной механизм угнетения опухолевого неоангиогенеза – выделение МСК микровезикул с антиангиогенными факторами [46].

Выводы

Раковые стволовые клетки играют ключевую роль в реализации агрессивных свойств панкреатической протоковой аденокарциномы; мезенхимальные стволовые клетки воздействуют как на раковые стволовые клетки, так и на собственно раковые клетки панкреатической протоковой аденокарциномы. Данные о роли МСК в прогрессии ПАПЖ пока неоднородны, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения вопроса.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Раннє молекулярно-генетичне та імуногістохімічне прогнозування схильності до прогресування раку легень та органів травлення» № держреєстрації 0117U002580 (2017–2019).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 11.03.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.03.2019

Сведения об авторах:

Туманский В. А., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, проректор по научной работе, Запорожский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Коваленко И. С., канд. мед. наук, ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Туманський В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, проректор з наукової роботи, Запорізький державний медичний університет, заслужений діяч науки і техніки України.

Коваленко І. С., канд. мед. наук, асистент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Tumanskyi V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research, Zaporizhzhia State Medical University, Professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Honorary Scientist and Engineering Worker of Ukraine.

Kovalenko I. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, et al. // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68. – Issue 6. – P. 394–424.
- [2] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. – Atlanta: American Cancer Society, 2018. – 76 p.
- [3] Cancer stem cell niche models and contribution by mesenchymal stroma/stem cells / C. Melzer, J. von der Ohe, H. Lehnert, et al. // Mol. Cancer. – 2017. – Vol. 16. – Issue 1. – P. 1–15.
- [4] Plaks V. The Cancer Stem Cell Niche: How Essential is the Niche in Regulating Stemness of Tumor Cells? / V. Plaks, N. Kong, Z. Werb // Cell Stem Cell. – 2015. – Vol. 16. – Issue 3. – P. 225–238.
- [5] Gore J. Pancreatic Cancer Stroma: Friend or Foe? / J. Gore, M. Korc // Cancer Cell. – 2014. – Vol. 25. – P. 711–712.
- [6] Concise Review: Cancer Cells, Cancer Stem Cells, and Mesenchymal Stem Cells: Influence in Cancer Development / F. Papaccio, F. Paino, T. Regad, et al. // Stem Cells Transl Med. – 2017. – Vol. 6. – Issue 12. – P. 2115–2125.
- [7] Lee H.Y. Double-edged sword of mesenchymal stem cells: Cancer-promoting versus therapeutic potential / H.Y. Lee, I.S. Hong // Cancer Sci. – 2017. – Vol. 108. – Issue 10. – P. 1939–1946.
- [8] Rhee K.J. Mesenchymal stem cell-mediated effects of tumor support or suppression / K.J. Rhee, J.I. Lee, Y.W. Eom // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – Issue 12. – P. 30015–30033.
- [9] Research on human glioma stem cells in China / Y.D. Zhao, Q.B. Zhang, H. Chen, et al. // Neural Regen Res. – 2017. – Vol. 12. – Issue 11. – P. 1918–1926.
- [10] Mesenchymal stem cells in multiple myeloma: a therapeutic tool or target? / S. Xu, K. De Veirman, A. De Becker, et al. // Leukemia. – 2018. – Vol. 2018. – P. 235–248.

- [11] Expression of stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers in circulating tumor cells of breast cancer patients / N. Krawczyk, F. Meier-Stiegen, M. Banys, et al. // *BioMed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 432–436.
- [12] Castelli G. Liver Cancer: Molecular Characterization, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells / G. Castelli, E. Pelosi, U. Testa // *Cancers. Basel.* – 2017. – Vol. 20. – Issue 9. – P. 111–125.
- [13] Graham N. Mesenchymal Stromal Cells: Emerging Roles in Bone Metastasis / N. Graham, B.Z. Qian // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – Issue 4. – P. E1121.
- [14] The Ever-Evolving Concept of the Cancer Stem Cell in Pancreatic Cancer / S. Valle, L. Martin-Hijano, S. Alcalá et al. // *Cancers.* – 2018. – Vol. 10. – Issue 33. – P. 1–26.
- [15] A concise review on the current understanding of pancreatic cancer stem cells / A.P. Vaz, M.P. Ponnusamy, P. Seshacharyulu, S.K. Batra // *J. Cancer Stem Cell Res.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 312–325.
- [16] Rao C. New insights into pancreatic cancer stem cells / C. Rao, A. Mohammed // *World J. Stem Cells.* – 2015. – Vol. 7. – Issue 3. – P. 547–555.
- [17] Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): a systematic review and meta-analysis / X. Li, H. Zhao, J. Gu, L. Zheng // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8. – Issue 10. – P. 12084–12092.
- [18] Distinctive expression of CD133 between intraductal papillary neoplasms of the bile duct and bile duct adenocarcinomas / I. Ohtsubo, T. Ajiki, Y. Hori, S. Murakami // *Hepatology Research.* – 2012. – Vol. 42. – Issue 6. – P. 574–582.
- [19] Hedgehog Signaling Regulates Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer Stem-Like Cells / F. Wang, L. Ma, Z. Zhang, et al. // *J. Cancer.* – 2016. – Vol. 7. – Issue 4. – P. 408–417.
- [20] Abdullah L.N. Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells / L.N. Abdullah, E.K.H. Chow // *Clin. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 2. – Issue 1. – P. 3.
- [21] Desmoplasia and chemoresistance in pancreatic cancer / M. Schober, R. Jesenofsky, R. Faissner, et al. // *Cancers. Basel.* – 2014. – Vol. 6. – P. 2137–2154.
- [22] Developmental Pathways Direct Pancreatic Cancer Initiation from Its Cellular Origin / M. Reichert, K. Blume, A. Kleger, et al. // *Stem Cells Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 135–146.
- [23] Scarlett C.J. Contribution of bone marrow derived cells to the pancreatic tumor microenvironment / C.J. Scarlett // *Front. Physiol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 56–62.
- [24] Pancreatic stellate cells and pancreas cancer: current perspectives and future strategies / J. Haqq, L.M. Howells, G. Garcea, et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 50. – Issue 15. – P. 2570–2582.
- [25] Exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into proangiogenic and proinvasive myofibroblasts / R. Chowdhury, J.P. Webber, M. Gurney, et al. // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – P. 715–731.
- [26] Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller, et al. // *Cytotherapy.* – 2006. – Vol. 8. – P. 315–317.
- [27] Bianco P. «Mesenchymal» stem cells / P. Bianco // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 677–703.
- [28] Tumor-educated mesenchymal stem cells promote pro-metastatic phenotype / B.S. Hill, A. Pelagalli, N. Passaro, A. Zannetti // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – Issue 42. – P. 73296–73311.
- [29] Mesenchymal stem cells promote pancreatic tumor growth by inducing alternative polarization of macrophages / E. Mathew, A.L. Brannon, A.C. Del Vecchio, et al. // *Neoplasia.* – 2016. – Vol. 18. – Issue 3. – P. 142–151.
- [30] Kim J. Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment / J. Kim, J.-S. Bae // *Mediators Inflamm.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 6058147.
- [31] Netea-Maier R.T. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: A mutual relationship / R.T. Netea-Maier, J.W. Smit, M.G. Netea // *Cancer Lett.* – 2018. – Vol. 28. – P. 102–109.
- [32] A systematic review: differentiation of stem cells into functional pericytes / J. Xu, T. Gong, B.C. Heng, C.F. Zhang // *FASEB J.* – 2017. – Vol. 31. – Issue 5. – P. 1775–1786.
- [33] Mesenchymal stem cells and vascular regeneration / W. Gu, X. Hong, C. Potter, et al. // *Microcirculation.* – 2017. – Vol. 24. – P. e12324.
- [34] Wang M. Multiple mechanisms of SDF-1 promoting VEGF-induced endothelial differentiation of mesenchymal stem cells / M. Wang, Z. Zou // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 177. – Issue 3. – P. 1098–1099.
- [35] VEGF secreted by mesenchymal stem cells mediates the differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells via paracrine mechanisms / Q. Ge, H. Zhang, J. Hou, et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17. – Issue 1. – P. 1667–1675.
- [36] Schito L. Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression / L. Schito, G.L. Semenza // *Trends Cancer.* – 2016. – Vol. 2. – Issue 12. – P. 758–770.
- [37] Gilkes D.M. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumor metastasis / D.M. Gilkes, G.L. Semenza, D. Wirtz // *Nat. Rev. Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – Issue 6. – P. 430–439.
- [38] Cell Toxicity in Fibroblasts, Tenocytes, and Human Mesenchymal Stem Cells-A Comparison of Necrosis and Apoptosis-Inducing Ability in Ropivacaine, Bupivacaine, and Triamcinolone / A.Z. Zhang, A. Fickscherer, M.F. Gülecüyü, et al. // *Arthroscopy.* – 2017. – Vol. 25. – Issue 2. – P. 465–479.
- [39] Mizukami Y. Bone marrow-derived proangiogenic cells in pancreatic cancer / Y. Mizukami // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 27. – Suppl. 2. – P. 23–26.
- [40] Lamouille S. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition / S. Lamouille, J. Xu, R. Derynck // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 15. – Issue 3. – P. 178–196.
- [41] Lazennec G. Recent discoveries concerning the tumor-mesenchymal stem cell interactions / G. Lazennec, P.Y. Lam // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1866. – Issue 2. – P. 290–299.
- [42] Tumor specific recruitment and reprogramming of mesenchymal stem cells in tumorigenesis / L. Berger, Y. Shamai, K.L. Skorecki, M. Tzukerman // *Stem Cells.* – 2016. – Vol. 34. – Issue 4. – P. 1011–1026.
- [43] Wang S. Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer: A Review / S. Wang, S. Huang, Y.L. Sun // *BioMed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1025–1033.
- [44] Tumor-Derived Mesenchymal Stem Cells Use Distinct Mechanisms to Block the Activity of Natural Killer Cell Subsets / S. Galland, J. Vuille, P. Martin, et al. // *Cell Rep.* – 2017. – Vol. 20. – Issue 12. – P. 2891–2905.
- [45] MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity / S. Zhang, S.J. Chuah, R.C. Lai, et al. // *Biomaterials.* – 2018. – Vol. 156. – P. 16–27.
- [46] Surface Phosphatidylserine Is Responsible for the Internalization of Microvesicles Derived from Hypoxia-Induced Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Human Endothelial Cells / X. Wei, C. Liu, H. Wang, et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – Issue 1. – P. e0147360.

References

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 68(6), 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- [2] (2018) American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018*. Atlanta: American Cancer Society.
- [3] Melzer, C., von der Ohe, J., Lehnert, H., Ungefroren, H., & Hass, R. (2017). Cancer stem cell niche models and contribution by mesenchymal stroma/stem cells. *Molecular Cancer*, 16(1). doi: 10.1186/s12943-017-0595-x
- [4] Plaks, V., Kong, N., & Werb, Z. (2015). The Cancer Stem Cell Niche: How Essential Is the Niche in Regulating Stemness of Tumor Cells? *Cell Stem Cell*, 16(3), 225–238. doi: 10.1016/j.stem.2015.02.015
- [5] Gore, J., & Korc, M. (2014). Pancreatic Cancer Stroma: Friend or Foe? *Cancer Cell*, 25(6), 711–712. doi: 10.1016/j.ccr.2014.05.026
- [6] Papaccio, F., Paino, F., Regad, T., Papaccio, G., Desiderio, V., & Tirino, V. (2017). Concise Review: Cancer Cells, Cancer Stem Cells, and Mesenchymal Stem Cells: Influence in Cancer Development. *STEM CELLS Translational Medicine*, 6(12), 2115–2125. doi: 10.1002/sctm.17-0138
- [7] Lee, H., & Hong, I. (2017). Double-edged sword of mesenchymal stem cells: Cancer-promoting versus therapeutic potential. *Cancer Science*, 108(10), 1939–1946. doi: 10.1111/cas.13334
- [8] Rhee, K., Lee, J., & Eom, Y. (2015). Mesenchymal Stem Cell-Mediated Effects of Tumor Support or Suppression. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 30015–30033. doi: 10.3390/ijms161226215
- [9] Zhao, Y. D., Zhang, Q. B., Chen, H., Fei, X. F., Shen, Y. T., Ji, X. Y., et al. (2017). Research on human glioma stem cells in China. *Neural Regeneration Research*, 12(11), 1918–1926. doi: 10.4103/1673-5374.219055
- [10] Xu, S., De Veirman, K., De Becker, A., Vanderkerken, K., & Van Riet, I. (2018). Mesenchymal stem cells in multiple myeloma: a therapeutic tool or target? *Leukemia*, 32(7), 1500–1514. doi: 10.1038/s41375-018-0061-9
- [11] Krawczyk, N., Meier-Stiegen, F., Banys, M., Neubauer, H., Ruckhaeberle, E., & Fehm, T. (2014). Expression of Stem Cell and Epithelial-Mesenchymal Transition Markers in Circulating Tumor Cells of Breast Cancer Patients. *Biomed Research International*, 2014, 1–11. doi: 10.1155/2014/415721
- [12] Castelli, G., Pelosi, E., & Testa, U. (2017). Liver Cancer: Molecular Characterization, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Cancers. Basel*, 2017, 20(9), 111–125. doi: 10.3390/cancers9090127

- [13] Graham, N., & Qian, B. Z. (2018). Mesenchymal Stromal Cells: Emerging Roles in Bone Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(4), E1121. doi: 10.3390/ijms19041121
- [14] Valle, S., Martin-Hijano, L., Alcalá, S., Alonso-Nocelo, M., & Sainz Jr., B. (2018). The Ever-Evolving Concept of the Cancer Stem Cell in Pancreatic Cancer. *Cancers*, 10(2), 33. doi: 10.3390/cancers10020033
- [15] Vaz, A., Ponnusamy, M., Seshacharyulu, P., & Batra, S. (2014). A concise review on the current understanding of pancreatic cancer stem cells. *Journal Of Cancer Stem Cell Research*, 2(4), 1. doi: 10.14343/jcscr.2014.2e1004
- [16] Rao, C., & Mohammed, A. (2015). New insights into pancreatic cancer stem cells. *World J. Stem Cells*, 7(3), 547–555. doi: 10.4252/wjsc.v7.i3.547
- [17] Li, X., Zhao, H., Gu, J., & Zheng, L. (2015). Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10), 12084–12092. doi: 10.1155%2F2017%2F3276806
- [18] Ohtsubo, I., Ajiki, T., Hori Y., & Murakami, S. (2012). Distinctive expression of CD133 between intraductal papillary neoplasms of the bile duct and bile duct adenocarcinomas. *Hepatology Research*, 42(6), 574–582. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00954.x
- [19] Wang, F., Ma, L., Zhang, Z., Liu, X., Gao, H., Zhuang, Y., et al. (2016). Hedgehog Signaling Regulates Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer Stem-Like Cells. *Journal of Cancer*, 7(4), 408–417. doi: 10.7150/jca.13305
- [20] Abdullah, L. N., & Chow E., K-H. (2013). Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells. *Clin. Transl. Med.*, 2(1), 3. doi: 10.1186/2001-1326-2-3
- [21] Schober, M., Jesenofsky, R., Faissner, R., Weidenauer, C., Hagemann, W., Michl, P., et al. (2014). Desmoplasia and Chemoresistance in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*, 6(4), 2137–2154. doi: 10.3390/cancers6042137
- [22] Reichert, M., Blume, K., Kleger, A., Hartmann, D., & von Figura, G. (2016). Developmental Pathways Direct Pancreatic Cancer Initiation from Its Cellular Origin. *Stem Cells International*, 2016, 1–8. doi: 10.1155/2016/9298535
- [23] Scarlett, C. (2013). Contribution of bone marrow derived cells to the pancreatic tumor microenvironment. *Frontiers In Physiology*, 4. doi: 10.3389/fphys.2013.00056
- [24] Haqq, J., Howells, L., Garcea, G., Metcalfe, M., Steward, W., & Dennison, A. (2014). Pancreatic stellate cells and pancreas cancer: Current perspectives and future strategies. *European Journal of Cancer*, 50(15), 2570–2582. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.021
- [25] Chowdhury, R., Webber, J., Gurney, M., Mason, M., Tabi, Z., & Clayton, A. (2015). Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget*, 6(2). doi: 10.18632/oncotarget.2711
- [26] Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., et al. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905
- [27] Bianco, P. (2014). "Mesenchymal" Stem Cells. *Annual Review of Cell And Developmental Biology*, 30(1), 677–704. doi: 10.1146/annurev-cell-bio-100913-013132
- [28] Hill, B. S., Pelagalli, A., Passaro, N., & Zannetti A. (2017). Tumor-educated mesenchymal stem cells promote pro-metastatic phenotype. *Oncotarget*, 8(42), 73296–73311. doi: 10.18632/oncotarget.20265
- [29] Mathew, E., Brannon, A., Del Vecchio, A., Garcia, P., Penny, M., Kane, K., et al. (2016). Mesenchymal Stem Cells Promote Pancreatic Tumor Growth by Inducing Alternative Polarization of Macrophages. *Neoplasia*, 18(3), 142–151. doi: 10.1016/j.neo.2016.01.005
- [30] Kim, J., & Bae, J. -S. (2016). Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in Tumor Microenvironment. *Mediators of Inflammation*, 2016, 6058147. doi: 10.1155/2016/6058147
- [31] Netea-Maier, R. T., Smit, J. W., & Netea, M. G. (2018). Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: A mutual relationship. *Cancer Letters*, 28, 102–109. doi: 10.1016/j.canlet.2017.10.037
- [32] Xu, J., Gong, T., Heng, B. C., & Zhang, C. F. (2017). A systematic review: differentiation of stem cells into functional pericytes. *FASEB Journal*, 31(5), 1775–1786. doi: 10.1096/fj.201600951RRR
- [33] Gu, W., Hong, X., Potter, C., Qu, A., & Xu, Q. (2017). Mesenchymal stem cells and vascular regeneration. *Microcirculation*, 24(1), e12324. doi: 10.1111/micc.12324
- [34] Wang, M., & Zou, Z. (2014). Multiple mechanisms of SDF-1 promoting VEGF-induced endothelial differentiation of mesenchymal stem cells. *International Journal of Cardiology*, 177(3), 1098–1099. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.198
- [35] Ge, Q., Zhang, H., Hou, J., Wan, L., Cheng, W., Wang, X., et al. (2017). VEGF secreted by mesenchymal stem cells mediates the differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells via paracrine mechanisms. *Molecular Medicine Reports*, 17(1), 1667–1675. doi: 10.3892/mmr.2017.8059
- [36] Schito, L., & Semenza, G. L. (2016). Hypoxia-Inducible Factors: Master Regulators of Cancer Progression. *Trends Cancer*, 2(12), P. 758–770. doi: 10.1016/j.trecan.2016.10.016
- [37] Gilkes, D. M., Semenza, G. L., & Wirtz, D. (2014). Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumor metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 14(6), 430–439. doi: 10.1038/nrc3726
- [38] Zhang, A., Ficklscherer, A., Gülecüyü, M., Paulus, A., Niethammer, T., Jansson, V., & Müller, P. (2017). Cell Toxicity in Fibroblasts, Tenocytes, and Human Mesenchymal Stem Cells—A Comparison of Necrosis and Apoptosis-Inducing Ability in Ropivacaine, Bupivacaine, and Triamcinolone. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 33(4), 840–848. doi: 10.1016/j.arthro.2016.10.026
- [39] Mizukami, Y. (2012). Bone marrow-derived proangiogenic cells in pancreatic cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(2), 23–26. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.07012.x
- [40] Lamouille, S., Xu, J., & Derynck R. (2014). Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(3), 178–196. doi: 10.1038/nrm3758
- [41] Lazennec, G., & Lam, P. Y. (2016). Recent discoveries concerning the tumor – mesenchymal stem cell interactions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, 1866(2), 290–299. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.10.004
- [42] Berger, L., Shamai, Y., Skorecki, K. L., & Tzukerman, M. (2016). Tumor specific recruitment and reprogramming of mesenchymal stem cells in tumorigenesis. *Stem Cells*, 34(4), 1011–1026. doi: 10.1002/stem.2269
- [43] Wang, S., Huang, S., & Sun Y. L. (2017). Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer: A Review. *BiolMed Research International*, 1025–1033. doi: 10.1155/2017/2646148
- [44] Galland, S., Vuille, J., Martin, P., Letovanec, I., Caignard, A., Fregni, G., & Stamenkovic, I. (2017). Tumor-Derived Mesenchymal Stem Cells Use Distinct Mechanisms to Block the Activity of Natural Killer Cell Subsets. *Cell Reports*, 20(12), 2891–2905. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.089
- [45] Zhang, S., Chuah, S., Lai, R., Hui, J., Lim, S., & Toh, W. (2018). MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. *Biomaterials*, 156, 16–27. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.028
- [46] Wei, X., Liu, C., Wang, H., Wang, L., Xiao, F., Guo, Z., & Zhang, H. (2016). Surface Phosphatidylserine Is Responsible for the Internalization on Microvesicles Derived from Hypoxia-Induced Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells into Human Endothelial Cells. *PLOS ONE*, 11(1), e0147360. doi: 10.1371/journal.pone.0147360