Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы)

Д.А. Иволгин¹, Д.А. Кудлай²⁻⁴

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ²АО «ГЕНЕРИУМ»; 123112, Россия, Москва, ул. Тестовская, 10; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁴ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 24

Контактные данные: Дмитрий Александрович Иволгин ida59m@mail.ru

Знания о механизмах действия мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (МСК) с момента их открытия претерпели значительную эволюцию. С первых попыток использовать замечательные свойства МСК в восстановлении функций органов и тканей встал важнейший вопрос – насколько безопасным будет их применение? Одним из аспектов безопасности применения такого биоматериала являются туморогенность и онкогенность. Как показали многочисленные исследования, те механизмы, при помощи которых МСК реализуют свой регенеративный потенциал, могут, в принципе, оказывать стимулирующее действие и на клетки опухоли. В данном обзоре представлены частные механизмы, оказывающие потенциально проопухоловое действие, к которым можно отнести хоуминг МСК в место опухоли, поддержка репликативного и пролиферативного сигналинга как раковых клеток, так и стволовых раковых клеток, ангиогенез, воздействие на эпителиально-мезенхимальный переход. Наряду с проопухоловыми описаны и механизмы возможного противоопухолового действия – прямое подавление роста опухоли, нагрузка и транспортирование химиотерапевтических агентов, онколитических вирусов, генетические модификации для таргетирования рака, доставка в опухоль «генов самоубийства». Также приведен небольшой обзор проводящихся в настоящее время клинических испытаний МСК в качестве противоопухоловых средств при злокачественных новообразованиях различной локализации (желудочно-кишечный тракт, легкие, яичники).

Ключевые слова: мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, пролиферативный сигнал, эпителиально-мезенхимальный переход

Для цитирования: Иволгин Д.А., Кудлай Д.А. Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):64–84.

Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature)

D.A. Ivolgin¹, D.A. Kudlay²⁻⁴

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; ²JSC “GENERIUM”; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8–2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ⁴National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Knowledge about the mechanisms of action of mesenchymal multipotent stromal cells (MSC) has undergone a significant evolution since their discovery. From the first attempts to use the remarkable properties of MSC in restoring the functions of organs and tissues, the most important question arose – how safe their use would be? One of the aspects of safety of the use of such biomaterial is tumorigenicity and oncogenicity. Numerous studies have shown that the mechanisms by which MSC realize their regenerative potential can, in principle, have a stimulating effect on tumor cells. This review presents specific mechanisms that have a potentially pro-tumor effect, which include the homing of MSC to the tumor site, support for replicative and proliferative signaling of both cancer cells and cancer stem cells, angiogenesis, and effects on the epithelial-mesenchymal transition. Along with pro-tumor mechanisms, the mechanisms of possible antitumor action are also described – direct suppression of tumor growth, loading and transportation of chemotherapeutic agents, oncolytic viruses, genetic modifications for targeting cancer, delivery of “suicide genes” to the tumor. Also, in conclusion, a small review of the current clinical trials of MSC as antitumor agents for malignant neoplasms of various localization (gastrointestinal tract, lungs, ovaries) is given.

Key words: mesenchymal multipotent stromal cells, proliferative signal, epithelial-mesenchymal transition

For citation: Ivolgin D.A., Kudlay D.A. Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):64–84.

Информация об авторах

Д.А. Иволгин: к.м.н., и. о. заведующего научно-исследовательской лабораторией клеточных технологий СЗГМУ им. И.И. Мечникова, e-mail: ida59m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8073-5944>

Д.А. Кудлай: д.м.н., вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ», профессор кафедры фармакологии Института фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ГНЦ «Институт иммунологии», e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Information about the authors

D.A. Ivolgin: *Cand. of Sci. (Med.)*, Acting Head of the Scientific Research Laboratory of Cell Technologies of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ida59m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8073-5944>

D.A. Kudlay: *Dr. of Sci. (Med.)*, Vice-President for the Introduction of New Medical Technologies of JSC "GENERIUM", Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology № 71 NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Вклад авторов

Д.А. Иволгин: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Д.А. Кудлай: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научное и литературное редактирование статьи

Authors' contributions

D.A. Ivolgin: *article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume*

D.A. Kudlay: *analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, scientific and literary editing of the article*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

В начале XXI века использование мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (МСК) стало предметом клинических исследований (КИ) как потенциальный метод лечения главным образом из-за их иммунорегуляторных и стимулирующих регенерацию свойств [1], а также простоты выделения и экспансии [2]. Использование МСК в клинике сопровождалось вначале большим энтузиазмом, а число клинических испытаний на основе МСК постоянно растет и составляет на сегодня во всем мире более 750 КИ на различных фазах, направленных на оценку потенциала клеточной терапии на основе МСК. Ряд КИ показал эффективность этого типа клеток в лечении таких состояний, как реакция «трансплантат против хозяина», болезнь Крона, ревматоидный артрит, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 1/2 типов, травма спинного мозга, переломы/дефекты костей, хондральные/остеохондральные дефекты, цирроз печени, боковой амиотрофический склероз и детский церебральный паралич [3]. Однако необходимо отметить, что не все КИ на основе МСК достигли своих первичных конечных точек эффективности, и заявления о пользе таких методов терапии могут быть предвзяты из-за высокого коммерческого интереса [4]. Уникальные характеристики МСК, которые делают их подходящими для использования в КИ, могут привести к осложнениям и нежелательным исходам, в том числе и к образованию опухоли, ее прогрессированию и метастазированию. До 2007 г. большинство опубликованных данных были в пользу противоопухолевых свойств МСК [5, 6], но, когда

А.Е. Karnoub et al. показали, что совместное введение МСК человека с клеточными линиями рака молочной железы (РМЖ) ускоряет рост опухоли и метастазирование [7], наступил переломный момент. С их наблюдений фактически начались дальнейшие исследования, изучающие противоопухолевые и стимулирующие опухоль свойства этих клеток [8], и опубликованные к настоящему моменту данные говорят о том, что МСК могут быть одними из важных игроков в процессах роста и прогрессирования опухоли [9].

Область знаний о роли МСК в развитии опухоли значительно продвинулась с начала 2000-х годов [10]. Помимо уникальной особенности МСК мигрировать в поврежденные и патологические ткани, они могут играть важную роль в развитии рака, а именно за счет вклада в несколько характерных особенностей рака: 1) обеспечение возможности репликативного бессмертия раковых клеток, 2) поддержка устойчивого пролиферативного сигнала для раковых клеток и раковых стволовых клеток (РСК), 3) действие на эпителиальный и мезенхимальный переход и метаболизм раковых клеток, 4) предотвращение МСК роста супрессора(-ов) сопротивления клеточной гибели и 5) стимулирование ангиогенеза [11].

Хоуминг мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в место опухоли

Хемокины или в более общем смысле цитокины являются одними из основных игроков, ответственных за миграцию МСК к опухоли, что неудивительно, поскольку хемокины в избытке продуцируются в месте локализации опухоли [12, 13]. Кроме того, лечение опухоли может также способствовать мигра-

ции МСК к ней. Было показано, что облучение опухолевых клеток молочной железы усиливает высвобождение TGF β 1, VEGF и тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB) опухолевыми клетками, что усиливает миграцию МСК в направлении раковых клеток [14]. Кроме того, факт миграции зависел от усиления регуляции CCR2 на МСК после воздействия облученных раковых клеток. Используя крысиные МСК, L.G. Menon et al. показали, что миграция МСК в направлении раковых клеток включает в себя повышенную регуляцию CXCL12 в МСК [15]. CXCL8 был вовлечен в миграцию МСК, полученных из пуповинной крови и костного мозга (КМ) человека [16], в направлении глиом. Интересно, что даже когда МСК получены из одного и того же источника, например, КМ, в обеспечении сигнальных стимулов для миграции МСК к раковым клеткам участвуют различные цитокины. Например, CCL2 и CCL25 являются основными хемокинами, ответственными за стимуляцию миграции МСК КМ человека в направлении РМЖ [17] и множественной миеломы [18] соответственно. Миграция МСК КМ человека к клеткам гепатомы включает в себя высвобождение раковыми клетками CCL15 и CCL20 [19], а хемокин фактора ингибирующего миграцию макрофагов, секретлируемый различными типами рака, может привлекать человеческие МСК КМ CXCR4-зависимым образом [20]. Таким образом, тип высвобождаемых цитокинов, имеющий решающее значение для опосредования миграции МСК, частично зависит от типа опухолевых клеток и их ниши.

Другой способ, которым МСК может медиировать тропизм опухоли, — это секреция внеклеточных везикул, таких как экзосомы. Было показано, что клетки холангиокарциномы секретируют внеклеточные везикулы, которые способствуют высвобождению CXCL1, CCL2 и IL-6 из МСК, что способствует миграции МСК к опухолевым клеткам. Кроме того, кондиционированная среда МСК, подвергшихся воздействию таких опухолевых внеклеточных везикул, может способствовать пролиферации опухолевых клеток через интерлейкин (IL)-6 сигналинг [21]. Помимо цитокинов, в тропизме МСК потенциально участвуют и другие факторы. *In vivo* ингибирование пептидов лейцин-лейцин 37 (LL-37) значительно снижает приживление МСК в опухоли яичников [22]. Среди других факторов, потенциально участвующих в хемотаксисе МСК к раковым клеткам, также были предложены циклофилин В и фактор роста гепатоцитов (HGF) [23]. Трансформирующий фактор роста ss1 (TGF-ss1) и нейротрофин-3 (NT-3) также вносят свой вклад в глиома-направленный тропизм МСК человека [24]. Ряд клеточных линий солидных опухолей человека экспрессируют высокие уровни uPA (активатора урокиназного плазминогена) и растворимого uPAR (рецептора активатора урокиназного плазминогена) в кондиционированных средах опухолевых клеток. uPA является одним из факторов, ответственных за

миграцию МСК в направлении нейрональных стволовых клеток [25]. Этот паракринный шлейф сигналинга между опухолями и МСК напоминает таковой в поврежденных тканях, где МСК и другие воспалительные клетки рекрутируются в места повреждения такими фибринолитическими факторами, как uPAR. Эти высвобождаемые из МСК факторы в свою очередь создают протеолитическую среду и активируют следующий набор протеаз, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП), которые обеспечивают высвобождение цитокинов и хемокинов [26]. Несколько исследовательских групп также подчеркнули решающую роль ММП-1, продуцируемой МСК, способствующей тропизму через взаимодействие с осью CXCL12/CXCR-4 [27, 28].

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки — вклад в репликативное бессмертие раковых клеток

Одним из отличительных признаков рака является способность к непрерывной пролиферации. Такое репликативное бессмертие вызывается дисфункцией теломер, подавлением опухолевых супрессоров, таких как p53 и P16/pRb, и активацией онкогенов. Было показано, что МСК крыс претерпевают спонтанную трансформацию *in vitro*, возможно, за счет эпигенетического подавления P16 [29]. В недавнем исследовании изучались характеристики МСК крыс до и после спонтанной трансформации. В соответствии с предыдущим исследованием P16 был значительно подавлен. Кроме того, эта же исследовательская группа обнаружила, что трансформированные МСК содержат высокие уровни мутантного p53, который теряет способность связываться с геном выживания. Как следствие, в этих трансформированных МСК заметно повышалась экспрессия генов выживания, и они демонстрировали характеристики РСК, такие как потеря контактного ингибирования, мультипотенция к мезенхимальным линиям и свободный рост [30].

Поддержка мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками пролиферативного и метастатического сигналов раковых клеток

Одно из первых исследований, в котором сообщалось о вовлечении хемокинов в повышенную метастатическую способность раковых клеток в присутствии МСК, было опубликовано группой R.A. Weinberg. Авторы показали, что МСК при контакте с раковыми клетками высвобождают хемокин CCL5, который отвечает за усиление метастазирования клеток РМЖ [7]. J. Luo et al. впоследствии показали, что МСК секретируют CCL5, который подавляет AR (рецептор андрогена)-сигналинг в клетках рака предстательной железы (РСa), усиливая экспрессию HIF2a в РСa и способствуя метастазированию [31]. Одним из объяснений гиперсекреции CCL5 МСК может быть высвобождение опухолевыми клетками IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1) [32] или провоспалитель-

тельного пептида LL-37, которые индуцировали бы не только продукцию CCL5, но и IL-6, IL-10 и VEGF, что увеличивало бы ангиогенез и рост опухолей яичников [22]. Было показано, что IL-6 в высоких концентрациях сам по себе продуцируется МСК, кондиционированными опухолевыми клетками, и участвует наряду с секрецией VEGF в более быстром росте клеток рака яичников в ко-культуре с МСК [33]. Опухолевый остеоопонтин также индуцирует продукцию МСК CCL5, который связывается с интегриновыми рецепторами поверхности клеток. МСК стимулируют метастазирование раковых клеток и при контакте с ними приобретают фенотип САФ (опухоль-ассоциированные фибробласты) с α -гладкомышечным актином, тенаascinком, CXCL12, фибробласт-специфическим белком-1 и сверхэкспрессией ММП-2 и ММП-9 [34]. Кондиционированная среда метастатических клеток РМЖ при высвобождении IL-1 β раковыми клетками способна индуцировать продукцию ряда хемокинов (в частности CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CCL2, CCL5, CCL8, CCL20) и последующую активацию NF- κ B-пути в МСК. Хемокины, продуцируемые МСК, в свою очередь, способны повышать подвижность клеток РМЖ, создавая порочный круг [35]. Кроме того, следует также отметить, что МСК естественным образом продуцируют высокие уровни хемокинов CXCL1 и CXCL5, которые увеличивают миграцию клеток РМЖ мыши со средним Т-антигеном вируса полиомы (Pumt) [36]. Было показано, что подобные хемокины играют важную роль в стимулирующем действии МСК на ряд других типов рака [37]. Другой тип действия МСК, который иногда также влияет на хемокиновый сигналинг, связан с полученными из МСК экзосомами, которые могут модулировать рост и инвазию опухоли. Было показано, что экзосомы, полученные из метастатических клеток меланомы, могут обучать клетки КМ прометастатическому фенотипу через эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) и увеличивать проницаемость кровеносных сосудов [38]. Экзосомы из МСК также способны стимулировать рост опухоли карциномы носоглотки как *in vitro*, так и *in vivo*, в частности, за счет продукции FGF19 [39]. Факторы роста также играют определенную роль в контроле развития опухоли с помощью МСК. Секреция TGF- β 1 Pca способна усиливать миграцию МСК к раковым клеткам *in vitro*, а также индуцирует трансдифференцировку МСК в САФ, которые, в свою очередь, будут усиливать инвазивность Pca [40]. МСК индуцируют миграцию клеток РМЖ также через высвобождение TGF- β и активацию rho-ассоциированной киназы, фокальной адгезионной киназы и ММП [41]. L. Berger et al. показали, что МСК КМ усиливают рост опухоли карциномы легкого за счет транс-шеддинга амфирегулина (AREG) из мембраны опухолевых клеток с помощью TNF α -конвертирующего фермента, переносимого плазматической мембраной МСК КМ. Выделение МСК из карциномы желудка

показало, что эти обученные МСК могут усиливать рост опухоли за счет высвобождения HGF [42]. МСК, полученные из пуповины, могут увеличивать рост опухоли и метастазирование клеток холангиокарциномы через индукцию сигнала Wnt/ β -катенина в раковых клетках [43], МСК КМ и клетки острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) взаимодействуют через взаимную индукцию сигнала Notch в обоих типах клеток, что поддерживает развитие ОМЛ [44].

С другой стороны, МСК могут оказывать супрессивный эффект на опухоль. Было показано, что кондиционированные среды, полученные из МСК плода человека, экспрессируют высокие уровни белков, связывающих фактор роста инсулина IGFs, и могут секвестрировать свободные инсулиноподобные факторы роста (IGFs) для ингибирования пролиферации клеток гепатоцеллюлярной карциномы через остановку клеточного цикла [45]. Связанный с Dkk1 белок 1 (Dkk-1), секретируемый МСК, ингибирует рост клеток РМЖ через депрессию сигнала Wnt и, в частности, за счет снижения уровня β -катенина в клетках РМЖ [46]. Также задействуются и другие сигнальные пути, включая митоген-активированные протеинкиназы (MAPK) и Akt. Например, МСК КМ могут снижать пролиферацию, жизнеспособность и миграцию немелкоклеточного рака легких за счет подавления регуляции факторов инициации трансляции (eIF4E и eIF4G1) и передачи сигналов MAPK [47]. Более того, A. Y. Khakoo et al. было показано, что МСК оказывают противоопухолевое и проапоптотическое действие на клетки саркомы Капоши, подавляя активность Akt в раковых клетках [6]. МСК продуцируют экзосомы, содержащие miR-16, которые способны подавлять выработку VEGF и VEGFR клетками РМЖ и, в свою очередь, снижать рост опухоли *in vivo* со снижением васкуляризации, даже при том, что большинство исследований показали проопухолевый эффект МСК на РМЖ [48]. Кроме того, в одном исследовании наблюдали, что стромальные клетки жировой ткани (ЖТ) продуцируют экзосомы, содержащие miR-122, которые делают клетки гепатоцеллюлярной карциномы чувствительными к химиотерапии [49].

Поддержка мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками пролиферативного сигнала в раковых стволовых клетках

РСК обладают уникальными свойствами с точки зрения возникновения рака, усиления метастазирования и лекарственной устойчивости. Интересно, что несколько исследований показали, что МСК могут усиливать стволовость раковых клеток. Это может произойти в результате прямого воздействия на классические гены, участвующие в стволовости. МСК, выделенные из опухолей яичников, увеличивают количество РСК за счет продукции костного морфогенетического белка BMP2 и BMP4 [50]. Более того, та же группа показала, что клетки опухоли яичников могут секретировать Hedgehog, который,

в свою очередь, стимулирует выработку BMP4, отвечающего за насыщение PCK и устойчивость к химиотерапии [51]. Ко-культивирование MCK с клетками PMЖ вызывает увеличение экспрессии этими клетками miR-199 и miR-214, в чем участвует также FoxP2, что приводит к усилению метастазирования и фенотипа PCK у клеток PMЖ. Эти 2 miR подавляют экспрессию Forkhead-Box P2 (FoxP2) и отвечают за увеличение количества PCK, способствуя образованию опухоли и ее метастазированию [52]. Известно, что хемокины и некоторые цитокины играют важную роль в модуляции PCK. Раковые клетки толстой кишки продуцируют IL-1 α и IL-1 β , которые индуцируют секрецию MCK PGE2, который способен затем взаимодействовать с IL-1 для увеличения продукции MCK таких цитокинов, как IL-6, CXCL1 и CXCL8, что приводит к активации β -катенинового пути и повышению свойств стволовых клеток у раковых клеток [53]. MCK способны увеличивать количество PCK молочной железы и, в частности, процент альдегиддегидрогеназа (АЛДГ)-позитивных клеток. Ко-культура MCK с клетками PMЖ увеличивает продукцию лигандов CXCR2 (CXCL1, 5, 6, 7, 8), которые способны увеличивать процент PCK [54]. Кроме того, CXCL7, продуцируемый MCK, может регулировать уровень лигандов CXCR2. Кондиционированная среда MCK содержит цитокины (IL-6, CXCL8) и индуцирует экспрессию факторов плюрипотентности (c-Myc, Oct-4, Sox2), а также путей AMPK/mTOR и NF- κ B в клеточных линиях колоректального рака [55]. Аналогичное исследование показало, что IL-6, продуцируемый MCK, ответственен за увеличение доли PCK (CD133-/CD166-/EpCAM-) в популяции клеток колоректального рака за счет активации пути JAK2-STAT3 в раковых клетках [56]. J. Luo et. al показали, что повышенная регуляция экспрессии CCL5 в клетках MCK KM и PCa после инфильтрации MCK в опухоль понижает затем сигналинг AR и увеличивает процент PCK. Это увеличение количества стволовых клеток PCa и приводит впоследствии к усилению регуляции MMP-9, молекул ZEB-1, CD133 и CXCR4 и усилению метастатической способности клеток PCa [57].

Воздействие мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток на эпителиальный и мезенхимальный переход и метаболизм раковых клеток

Эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) является ключевым событием в инвазии опухоли, когда слои эпителиальных клеток теряют свою апико-базальную полярность, подвергаются ремоделированию матрикса, что приводит к распространению и инвазии раковых клеток. Сообщалось, что MCK стимулируют EMT и индуцируют свойства стволовости, которые позволяют раковым клеткам приобретать повышенную подвижность и выживаемость в сосудистом русле. MCK и раковые клетки двунаправленно обмениваются несколькими типами материалов, включая экзосомы, митохондрии, а также компоненты кле-

точных мембран [58]. MCK KM способны переносить митохондрии в клетки PMЖ, что приводит к усиленному окислительному фосфорилированию, росту и инвазии раковых клеток [59]. Ко-культура клеток PMЖ с MCK приводила к EMT-фенотипу, характеризующемуся понижением регуляции эпителиальных маркеров, таких как E-кадгерин, с соответствующим повышением регуляции мезенхимальных маркеров, виментина, N-кадгерина и белков семейства Snail [60]. Точно так же было показано, что кондиционированная среда, полученная из MCK, запускает EMT в раковых клетках, тем самым способствуя метастатическому потенциалу этих клеток [61]. В ряде источников сообщалось, что взаимодействие MCK с раковыми клетками приводит к приобретению ими фенотипа ассоциированных с раком фибробластов (CAF) [10]. CAF обычно характеризуются высокой экспрессией CXCL12, α -гладкомышечного актина (α -SMA) и поверхностного белка фибробластов (FSP) [62]. CAF были вовлечены в поддержание инвазивного роста опухоли путем рециркуляции продуктов анаэробного метаболизма раковых клеток. MCK также могут повышать выживаемость клеток за счет усиления регуляции и секреции антиоксиданта станниокальцина-1 (STC1), снижающего уровень активных форм кислорода (АФК), митохондриальный мембранный потенциал, и увеличения продукции лактата, что приводит к снижению АФК-индуцированного апоптоза и усилению энергетического метаболизма раковых клеток, т. е. к эффекту Варбурга [63]. Кроме того, MCK могут модулировать метаболизм раковых клеток и пролиферацию через секрецию экзосом и наоборот. В недавнем исследовании продемонстрировано, что экзосомы, продуцируемые при раке предстательной железы, могут нарушать адипогенную дифференцировку MCK, но благоприятствовать дифференцировке MCK в миофибробласты, что должно способствовать васкуляризации и росту опухоли [64]. Ко-культура MCK с раковыми клетками может привести к морфологическому изменению MCK, зависящему от экспрессии E-кадгерина и IL-1 β раковыми клетками. Фармакологическое ингибирование FAK, MAPKK и полимеризации актина полностью прекращало морфологические изменения MCK [65]. Помимо раковых клеток было также показано, что с MCK взаимодействуют и макрофаги, увеличивая продукцию ими ряда цитокинов, в том числе IL-6, CCL2, 5, 7, 20 и CXCL1, 3, 6, 8 [66]. Кроме того, сообщалось, что MCK приобретают эпителиальные характеристики путем слияния с эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта [67], что также наблюдалось между MCK и клетками PMЖ [68]. По меньшей мере 20 % CAF, выделенных из опухоли желудка, были образованы из MCK KM. Эти CAF, так же как и MCK, экспрессировали высокие уровни трофических факторов, включая IL-6, Wnt5a и BMP-4, и рекрутировались в опухолевые участки по TGF- β и CXCL12-зависимому пути [69]. Процесс приобретения фенотипа CAF или возможно-

го слияния с окружающими эпителиальными клетками в полной мере не выяснен. Некоторые сообщения определяют 2 класса поляризованных МСК. Toll-подобный рецептор (TLR)1–6 был идентифицирован на первичных МСК человека и стимуляция TLR, как сообщалось, усиливает миграционную функцию МСК [70]. TLR4-праймированные МСК поляризуются в провоспалительный фенотип МСК1, тогда как TLR3-праймированные МСК поляризуются в классический иммуносупрессивный фенотип МСК2 [71]. Классификация на 2 фенотипа в основана на конкретном цитокиновом профиле, который включает в себя сверхэкспрессию TGF и его нижестоящих эффекторов SMAD3 и SMAD4. МСК1 способны ингибировать рост опухоли и метастазирование, тогда как МСК2 делают обратное [72].

Как мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки предотвращают подавление роста

Одной из основных особенностей МСК является их иммуносупрессивный потенциал, который широко изучен и представляет собой привлекательную точку приложения для терапии иммунологических заболеваний. МСК могут регулировать пролиферацию, активацию и эффекторную функцию Т-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток и NK-клеток посредством прямого межклеточного контакта или продуцирования растворимых факторов, таких как простагландин E₂, индолеамин 2,3-диоксигеназа (ИДО), фактор некроза опухоли- α , стимулированный ген/белок 6, оксид азота и трансформирующий фактор роста (TGF- β)-1 [73]. МСК способны ингибировать пролиферацию Т-клеток, В-клеток и NK-клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, что может способствовать росту опухоли у аллогенных животных [74]. Проопухолевое действие МСК на рост опухоли и метастазирование клеток РМЖ включает более низкую цитотоксическую активность спленоцитов, NK-клеток и CD81-Т-клеток *in vitro*. Кроме того, опухоли, обработанные МСК, имеют значительно более низкий процент CD31NKp461 NKT-подобных, более высокий процент CD41Foxp31 Т-клеток, повышенный сывороточный уровень Th2 и сниженный сывороточный уровень Th1-цитокинов, а также значительно более высокое количество CD41-клеток, экспрессирующих IL-10 [75]. Иммуносупрессия, опосредованная МСК, может происходить через паракринные растворимые факторы. Например, простагландин E₂, высвобождаемый из МСК, может инициировать продукцию IL-10 макрофагами [76] и препятствовать созреванию моноцитов в дендритные клетки [77]. Кроме того, МСК также могут стимулировать Th1-клетки к секреции меньшего количества IFN- γ и заставлять Th2-клетки увеличивать секрецию иммуносупрессивного IL-4 [78]. Было показано, что МСК, полученные из опухолей шейки матки, снижают регуляцию поверхностных молекул HLA класса I (HLA-A*0201) [79], что приводит к усилению выработки IL-10 и способствует

созданию иммунонеактивной и спокойной ниши. Аналогичным образом МСК, полученные из опухолей РМЖ, показывали высокий уровень иммуносупрессивных факторов, включая IL-10, IL-4 и TGF- β 1 [80]. ИДО является ферментом, ограничивающим скорость деградации триптофана [81]. Остановка роста Т-лимфоцитов наблюдалась при воздействии на клетки спровоцированного ИДО дефицита триптофана [82], что привело к способности опухолевых клеток ускользать от иммунного надзора. МСК человека при стимуляции IFN- γ экспрессируют белок ИДО, проявляют его функциональную активность и ингибируют аллогенные Т-клеточные реакции [83]. Прекодиционированные с IFN- γ МСК не только подавляют пролиферацию Т-клеток, но и могут индуцировать остановку роста В-клеток и апоптоз ИДО-зависимым образом [84]. Индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS), продуцируемая мышинными МСК, также проявляет сходный эффект подавления Т-клеток, что приводит к усилению роста опухолевых клеток меланомы [85]. Другой механизм иммуносупрессии МСК опосредован высокой экспрессией лигандов CCR2, которые могут рекрутировать в опухоль иммуносупрессивные клетки, такие как CD11b⁺Ly6C⁺-моноциты, F4/80⁺, макрофаги и CD11b⁺Ly6G⁺-нейтрофилы [86]. В той же линии МСК от пациентов с фолликулярной лимфомой при ко-культуре со злокачественными В-клетками способствуют дифференцировке моноцитов в сторону проангиогенного и липополисахарид-невосприимчивого фенотипа, близкого к фенотипу опухоль-ассоциированных макрофагов (TAM), и продуцируют более высокие уровни CCL2 [87].

Противостояние гибели клеток

Интересно отметить, что МСК способны придавать устойчивость к противораковым препаратам, а также к другим повреждающим ДНК агентам, таким как облучение. Ко-культура МСК и клеток РМЖ обеспечивает резистентность к трастузумабу путем активации нерцепторной тирозинкиназы c-Src и снижения регуляции гомолога фосфатазы и тензина (PTEN) [88]. Было также показано, что МСК придают раковым клеткам устойчивость к цисплатину и бортезомину путем локального высвобождения растворимых факторов, таких как IL-6 и CXCL8 [89], и IL-6, IL-10, IGF-1, VEGF и Dkk-1 [18]. Некоторые из этих цитокинов были вовлечены в усиление стволовости раковых клеток; поэтому неудивительно, что еще один механизм, с помощью которого МСК обеспечивают устойчивость к химиотерапии, обусловлен их способностью использовать свойства, аналогичные свойствам РСК. В одном исследовании нацеленное метилирование промоторов генов-супрессоров опухолей в МСК приводило к трансформации клеток в сторону опухолеобразующих клеток, которые проявляли повышенную резистентность к лечению цисплатином [90]. МСК также могут способствовать «спячке» клеток РМЖ через высвобождение

экзосомами miR-23b, нацеленного на миристоилированный, богатый аланином субстрат протеинкиназы C (MARCKS, промотор клеточной подвижности и циклирования, участвующий в патогенезе метастатического рака) [91]. В той же линии клетки РМЖ могут стимулировать выработку miR-222/223 МСК, что также индуцирует как «спячку» раковых клеток, так и резистентность к лечению карбоплатином [92]. Остается неясным, может ли miR-222/223 нацеливаться на циклины. Помимо растворимых цитокинов, МСК может также высвобождать полиненасыщенные жирные кислоты, в частности полиненасыщенные жирные 12-оксо-5,8,10-гептадекатриеновую и гексадека-4,7,10,13-тетраеновую (16:4(n-3)) [93]. Блокирование центральных ферментов, участвующих в производстве этих жирных кислот, может эффективно sensibilizировать раковые клетки против гемотерапевтических препаратов. Было также продемонстрировано, что МСК обеспечивают радиорезистентность. Это связано с тем, что МСК экспрессируют высокие уровни ключевых белков ответа на повреждение ДНК, включая ATM, Chk2 и ДНК-лигазу IV; высокие уровни антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL и низкие уровни проапоптотических белков Bim и Puma [94].

Модуляция ангиогенеза мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками

Одним из стимулирующих опухоль действий МСК является их способность активизировать ангиогенез, который является одним из основных свойств рака. Ко-культура МСК с опухолевыми клетками привела к повышенной продукции ангиогенных факторов, таких как VEGF и IL-6 [33]. Было показано, что VEGF, секретируемый МСК, способствует ангиогенному прорастанию *in vitro*, в то время как сами МСК не дифференцировались в эндотелиальные клетки (ЭК) *in vitro* и *in vivo* [95]. Было показано, что лучевая терапия увеличивает высвобождение CXCL12, PDGF-В опухолевыми клетками, которые не только привлекают МСК к месту опухоли, но и индуцируют вновь рекрутированные МСК дифференцироваться в перициты, что способствует васкулогенезу и росту опухоли [96]. Исследования показали, что МСК, а также экзосомы из МСК могут стимулировать раковые клетки секретировать VEGF, который, в свою очередь, способствует росту опухоли, активируя внеклеточный сигнально-регулируемый путь киназы 1/2 (ERK1/2) [97] соответственно. Аналогичным образом IL-6, секретируемый МСК, может также модулировать ангиогенез и пролиферацию опухолевых клеток во время развития опухоли. IL-6, секретируемый МСК, увеличивает секрецию эндотелиоцит-производного эндотелина-1 (ET-1) раковыми клетками. ET-1 является мощным митогеном для ЭК, гладкомышечных клеток сосудов и опухолевых клеток. Интересно, что W.H. Huang et al. показали, что рост опухоли может быть эффективно ингибирован путем таргетирования

IL-6/ET-1/Akt или ERK-пути взаимодействия опухоли и стромы [98], но и что IL-6, секретируемый МСК, может индуцировать нераковые стволовые клетки экспрессировать маркеры РСК, тем самым повышая способность формировать опухоль *in vivo* [56]. При РМЖ повышенный уровень IL-6 коррелирует с увеличением метастатического распространения [99] и плохой выживаемостью пациентов [12]. При определенных обстоятельствах МСК могут вызывать антиангиогенный ответ через паракринный путь, который снижает степень рекрутирования ЭК-предшественников и способность формировать эндотелиальные трубки [100], а также ингибирует проангиогенные факторы, что приводит к прекращению роста опухоли. Интересно, что экзосомы, полученные из МСК КМ мышей, страдающих множественной миеломой, имели более высокие уровни IL-6, и было показано, что эти МСК способствуют росту опухоли. Напротив, экзосомы, полученные из МСК нормального КМ, ингибировали рост опухолевых клеток [101].

Нет никаких сомнений в том, что МСК могут оказывать глубокое влияние на исход развития опухоли. Причины, по которым это действие является положительным или отрицательным, по-прежнему не установлены и некоторые исследования только начинают их нащупывать, в том числе рассматривают происхождение МСК или природу опухолевых клеток, используемых в экспериментах. Понимание того, как функционируют МСК, важно для контроля или таргетирования МСК в терапевтических стратегиях. Поразительно, что МСК обладают способностью воздействовать на все стадии канцерогенеза, включая возникновение РСК, рост опухоли, ЕМТ, метастазирование рака, ангиогенез, а также устойчивость к различным видам лечения. Кроме того, МСК обладают тропизмом к опухолевым участкам и поэтому особенно привлекательны для рассмотрения в качестве носителей лекарств. Однако в настоящее время неясно, следует ли рассматривать вопрос об использовании наивных МСК или МСК, модифицированных соответствующими терапевтическими генами. Если да, то рекомендуемая дозировка/место выделения, донорская вариабельность, возможные трансформации МСК вследствие длительных пассажей культуры *in vitro* и выбор вирусного вектора, используемого для введения терапевтических генов в МСК, должны быть тщательно продуманы. В качестве альтернативы можно было бы рассмотреть возможность использования терапевтических факторов, выделяемых из МСК, которые ранее подвергались воздействию лекарственных препаратов. Их часто трудно квалифицировать и/или количественно оценить, что делает взаимосвязь МСК и опухолевых клеток более загадочной и затрудняет клиническое применение для возможного лечения рака. Будущие задачи этой области, безусловно, будут заключаться в понимании ключевых особенностей клеток, окружающих МСК, которые будут диктовать про- или противораковые свойства МСК.

Таблица 1. Методы получения и характеристики МСК в некоторых исследованиях [8]

Table 1. Methods of obtaining and characteristics of MSC in some studies [8]

Ссылка Reference	Источник MSC Source of MSC	Техника получения Technique of obtaining	Характеристик Characteristic	Опухоль Tumor	Действие на опухоль Effect on the tumor
Karnoub et al., 2007	КМ (бедро) BM (thigh)	Центрифугирование на градиенте плотности, саплемент, прилипание к пластику Density gradient centrifugation, supplement, adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD45 ⁻ /GlyA ⁻	Молочная железа Mammary gland	Стимуляция Stimulation
Lacerda et al.	КМ BM	Приобретены в EMD Millipore Acquired from EMD Millipore	Маркеры не определены, остеогенная, адипогенная и хондрогенная дифференцировочная способность Markers not identified, osteogenic, adipogenic and chondrogenic differentiation ability	Молочная железа Mammary gland	Стимуляция Stimulation
Ye et al., 2012	КМ (подвздошная кость) BM (iliac bone)	Центрифугирование в градиенте перколлы, прилипание к пластику Percoll gradient centrifugation, adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD166 ⁺ , HLA-ABC ⁺ , CD34 ⁻ , CD14 ⁻ , CD45 ⁻ и HLA-DR ⁻ , остеогенная, адипогенная дифференцировочная способность Osteogenic, adipogenic differentiation ability	Предстательная железа Prostate	Стимуляция Stimulation
Lee et al., 2013	ЖТ AT	Прилипание к пластику Adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD73 ⁺ , CD34 ⁻ , CD45 ⁻ и CD31	Предстательная железа Prostate	Стимуляция Stimulation
Sun et al., 2009	ПК UC	Центрифугирование в градиенте фиколла, прилипание к пластику Ficoll gradient centrifugation, adhesion to plastic	CD29 ⁺ , CD73 ⁺ , CD34 ⁻ , CD45 ⁻ и HLA-DR ⁻	Молочная железа Mammary gland	Супрессия Suppression
Sun et al., 2009	ЖТ (молочная железа) AT (mammary gland)	Прилипание к пластику Adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD73 ⁺ , CD34 ⁻ , CD45 ⁻ и HLA-DR ⁻ CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD29 ⁺ , CD34 ⁻ , CD14 ⁻ , CD45 ⁻ , HLA-DR ⁻ и CD133 ⁻	Молочная железа Mammary gland	Супрессия Suppression
Otsu et al., 2009	КМ (крыса, мышь) BM (rat, mouse)	Прилипание к пластику Adhesion to plastic	CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD59 ⁺ , CD54 ⁺ , CD11b ⁻ , CD45 ⁻	Меланома Melanoma	Супрессия при введении в соотношении 3:1 с ЭК Suppression when administered in a 3:1 ratio with EC
Spaeth et al., 2009	КМ BM	Прилипание к пластику Adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD146 ⁺ , CD140b ⁺ , CD166 ⁺ , CD31 ⁻ , CD34 ⁻ и CD45 ⁻ , остеогенная, адипогенная дифференцировочная способность Osteogenic, adipogenic differentiation ability	Переход в CAF после воздействия клеток рака яичников "SKOV-3" Transition to CAF after exposure to ovarian cancer cells "SKOV-3"	Стимуляция после перехода в CAF Stimulation after transition to CAF
Mishra et al., 2008	КМ BM	Центрифугирование в градиенте фиколла, прилипание к пластику Ficoll gradient centrifugation, adhesion to plastic	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , HLA-ABC ⁺ , Stro1 ⁺ , CD11b ⁻ , CD45 ⁻ и HLA-DR ⁻ , остеогенная, адипогенная и миогенная дифференцировочная способность Osteogenic, adipogenic and miogenic differentiation ability	Переход в CAF после воздействия клеток РМЖ "MDA-MB-231" Transition to CAF after exposure to "MDA-MB-231" breast cancer cells	Стимуция после перехода в CAF Stimulation after transition to CAF
Shangguan et al., 2012	КМ BM	Получены из Центра выдачи МСК при Texas A&M Health Science Center Retrieved from the Texas A&M Health Science Center MSC Issuance Center	CD105 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD29 ⁺ , CD49c ⁺ , CD49f ⁺ , CD59 ⁺ , CD166 ⁺ , CD34 ⁻ , CD36 ⁻ , CD117 ⁻ и CD45 ⁻ , остеогенная, адипогенная и хондрогенная дифференцировочная способность Osteogenic, adipogenic and chondrogenic differentiation ability	Переход в CAF после воздействия клеток РМЖ "MDA-MB-231" Transition to CAF after exposure to "MDA-MB-231" breast cancer cells	Стимуция после перехода в CAF Stimulation after transition to CAF

Примечание. ПК – пупочный канатик.

Note. BM – bone marrow, AT – adipose tissue, UC – umbilical cord, EC – endothelial cells.

Таблица 2. Исследования, предполагающие, что МСК ингибируют злокачественные гематологические новообразования, снижая пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* [110]

Table 2. Studies suggesting that MSC inhibits malignant hematological neoplasm by reducing the proliferation of tumor cells *in vitro* [110]

Источник МСК Source of MSC	Клетки опухоли Tumor cells	Количество опухолевых клеток Number of tumor cells	Соотношение МСК: клетки опухоли Ratio of MSCs: tumor cells	Предполагаемый механизм Suggested mechanism
МСК КМ мыши Mouse MSC BM	Эритролейкемия (FBL3), ОЛЛ (P388), В-лимфома (A20) <i>Erythroleukemia (FBL3), ALL (P388), B-lymphoma (A20)</i>	2×10^4	1:0,4; 1:1; 1:4; 1:10	Индукция ареста клеточного цикла и апоптоза клеток опухоли <i>Induction of cell cycle arrest and apoptosis of tumor cells</i>
Линия стромальных клеток КМ человека (HFCL) Human BM stromal cell line (HFCL)	ОМЛ (U937, HL-60, HL-60/VCR) <i>AML (U937, HL-60, HL-60/VCR)</i>	2×10^4	—	Индукция экспрессии специфических генов, приводящей к блоку клеточного цикла <i>Induction of the expression of specific genes leading to cell cycle blocking</i>
МСК КМ человека Human BM MSC	ХМЛ (BV173, K562), ОМЛ (KG1a), Т-ОЛЛ (Jurkat) <i>CML (BV173, K562), AML (KG1a), T-ALL (Jurkat)</i>	5×10^3	1:1; 1:5; 1:10; 1:100	Временный арест опухолевых клеток в фазе G1 <i>Temporary arrest of tumor cells in the G1 phase</i>
МСК КМ человека Human BM MSC	ХМЛ (BV173, K562) CML (BV173, K562)	1×10^6	1:100	—
МСК КМ человека и пациентов с ХМЛ Human BM MSC and patients with CML	ХМЛ (K562 и клетки пациента) <i>CML (K562 and patient cells)</i>	—	1:10	Регулировка экспрессии протеина, связанного с апоптозом, и активация сигнального пути Wnt <i>Regulation of apoptosis-associated protein expression and activation of the Wnt signaling pathway</i>
МСК КМ человека Human BM MSC	ХМЛ (BV173), Т-ОЛЛ (Jurkat) <i>CML (BV173), T-ALL (Jurkat)</i>	1×10^6	1:5; 1:10; 1:50; 1:100	Индукция ареста клеточного цикла лейкозных клеток <i>Induction of cell cycle arrest in leukemic cells</i>
МСК КМ пациентов с лейкемией BM MSC patients with leukemia	ХМЛ (K562) CML (K562)	1×10^5	1:10	Индукция ареста клеточного цикла лейкозных клеток <i>Induction of cell cycle arrest in leukemic cells</i>
МСК КМ человека Human BM MSC	ОМЛ (HL60) и ХМЛ (K562) <i>AML (HL60) and CML (K562)</i>	1×10^4	1:1; 1:5; 1:10	Активация p38 MAPK и индукция ареста клеточного цикла лейкозных клеток <i>Activation of p38 MAPK and induction of cell cycle arrest in leukemic cells</i>
МСК КМ человека Human BM MSC	ХМЛ (K562) CML (K562)	5×10^3	Использовался секрет МСК <i>MSC secretion used</i>	Паракринный сигналинг <i>Paracrine signaling</i>
МСК КМ человека Human BM MSC	ОМЛ (HL60) и ХМЛ (K562) <i>AML (HL60) and CML (K562)</i>	1×10^6	1:10	Секреция DKK-1 NANOG <i>DKK-1 NANOG secretion</i>
МСК КМ человека Human BM MSC	ХМЛ (клетки пациента) <i>CML (patient cells)</i>	1×10^4	1:0,1; 1:1; 1:10	Производство ИФ- α <i>IFN-α products</i>
МСК КМ человека Human BM MSC	Т-ОЛЛ (Jurkat) <i>T-ALL (Jurkat)</i>	2×10^6	1:10	Активация сигнального пути Notch <i>Activation of the Notch signaling pathway</i>

Примечание. ОЛЛ – острый лимфоидный лейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ИФ – интерферон, MAPK – митоген-активированная протеинкиназа.

Note. ALL – acute lymphoid leukemia; AML – acute myeloid leukemia, CML – chronic myeloid leukemia, IFN – interferon, MAPK – mitogen-activated protein kinase.

Кроме того, для достижения лучшего эффекта лечения клинические подходы должны будут использовать стратегии, направленные, в частности, на подавление диалога между МСК и раковыми клетками.

Роль в подавлении опухоли

В отличие от описанных выше исследований, имеются данные, свидетельствующие о том, что МСК также могут оказывать ингибирующее действие на

рост опухоли. Подавление роста опухоли отмечено при РМЖ [102], саркоме Капоши [6], модели гепатомы [103] и меланомы [104]. Было обнаружено, что МСК человека, полученные из пуповины и ЖТ, имплантированные в мышечную модель метастазирования РМЖ ингибируют метастазирование в легкие и уменьшают рост опухоли через поли(АДФ-рибоза)-полимеразу (PARP) и каспазу-3, которые, в свою очередь, могли индуцировать апоптоз [102]. Однако

Таблица 3. Исследования, предполагающие, что МСК воздействуют на злокачественные гематологические новообразования, снижая пролиферацию опухолевых клеток *in vivo* [110]

Table 3. Studies suggesting that MSC affect malignant hematological neoplasms by reducing the proliferation of tumor cells *in vivo* [110]

МСК MSC	Клетки опухоли Tumor cells	Количество опухолевых клеток Number of tumor cells	Животное Animal	Результаты Results	Возможные механизмы Possible mechanisms
МСК КМ мыши Mouse MSC BM	В-лимфома (A20) B-lymphoma (A20)	1×10^4	Мыши линии BALB/c BALB/c mice	Ингибирование роста клеток лимфомы Inhibition of lymphoma cell growth	Ингибирование секреции IL-10 иммунной эвазии клеток лимфомы Inhibition of IL-10 secretion by immune evasion of lymphoma cells
МСК КМ человека Human BM MSC	Лимфома (BJAB and SKW6.4) Lymphoma (BJAB and SKW6.4)	2×10^6	Мыши линии SCID SCID mice	Ингибирование роста клеток лимфомы Inhibition of lymphoma cell growth	Индукция апоптоза ЭК EC apoptosis induction
МСК ЖТ человека Human AT MSC	ХМЛ (K562) CML (K562)	2×10^5	Мыши линии BALB/c-nu BALB/c-nu mice	Ингибирование пролифе- рации клеток лейкемии Inhibition of leukemia cell proliferation	Индукция ареста клеточного синтеза секретацией DKK-1 Induction of arrest of cell synthesis by DKK-1 secretion

Примечание. ХЛЛ – хронический лимфоидный лейкоз.

Note. CLL – chronic lymphoid leukemia.

МСК, полученные из КМ, ЖТ и пульпы зуба, функционально не идентичны, поэтому исследования с использованием МСК из других источников не могут быть воспроизведены с костномозговыми МСК [105, 106]. МСК представляют собой гетерогенную популяцию клеток, содержащую субпопуляции с различной способностью к дифференцировке [107]. Кроме того, было обнаружено, что МСК экспрессируют маркеры эмбриональных стволовых клеток или плюрипотентности, которые различаются в зависимости от источника. Так, МСК, полученные из КМ, экспрессируют Oct4, Nanog, щелочную фосфатазу и SSEA-4; МСК ЖТ и дермы экспрессируют Oct4, Nanog, SOX2, щелочную фосфатазу и SSEA-4; в то время как кардиальные МСК экспрессируют Oct4, Nanog, SOX2 и SSEA-4 [108]. Поэтому в каждом исследовании важно рассмотреть источник МСК и методы, используемые для их выделения, и характеристики. В табл. 1 представлены экспериментальные методы, используемые для идентификации МСК в ключевых исследованиях. Существует явное расхождение между исследованиями в методах, используемых для выделения МСК, из которых только в некоторых применялся градиент центрифугирования. Кроме того, в каждом исследовании использовался свой набор критериев для характеристики изолированной популяции. Хотя преобладающими положительными маркерами являются CD105 и CD90, нет общей согласованности в молекулярной или фенотипической характеристиках МСК, использованных в каждом исследовании. Различия в методах изоляции и условиях роста могут благоприятствовать определенным субпопуляциям, и будущие исследования в этой области должны акцентироваться на методах изоляции и условиях роста для повышения точности характеристик, используемых в эксперименте популяций стромальных клеток.

К. Otsu et al. показали, что мышинные МСК КМ оказывают цитотоксическое действие на опухоль

в мышинной модели меланомы за счет высвобождения активных форм кислорода при контакте с ЭК, присутствующими в капиллярах. Это индуцировало апоптоз ЭК и уменьшало рост опухоли. Однако цитотоксический эффект МСК наблюдался только при имплантации в высоких концентрациях. МСК, посеянные на капилляры, полученные из ЭК, в матрикеле вызывали цитотоксический эффект при соотношении ЭК и МСК 1:1 или 1:3. Цитотоксичность уменьшалась при снижении количества МСК на порядок [104] и, учитывая, что при раке предстательной железы МСК составляли только 0,01–1,1 % опухоли, эксперименты с использованием высокого соотношения МСК могут не влиять на микроокружение опухоли *in vivo* [109]. Эти данные могут объяснить разницу в результатах, наблюдаемых в исследованиях, показывающих стимуляцию МСК роста опухоли. Другое объяснение противоположных результатов состоит в том, что подобно макрофагам существует поляризация МСК в ответ на секретлируемые опухолью факторы, которые побуждают клетки либо к стимулирующей, либо к подавляющей опухоль функции [72].

Существует также ряд исследований противоопухолевого действия МСК на злокачественные новообразования системы кроветворения (табл. 2, 3).

Вследствие многообразия механизмов, благодаря которым МСК осуществляют весь спектр своих действий, часть их свойств, которые могут относиться и к проопухолевым, может стать средством для борьбы с раком. Так, способность МСК к хоумингу и приживлению в злокачественных тканях наряду с другими их свойствами делает МСК идеальным клеточным транспортом для доставки противоопухолевых препаратов, улучшая их биодоступность. Стратегии по превращению МСК в клеточный транспорт антираковых лекарств можно разделить на 2 типа. Первая стратегия представляет собой негенетическую модификацию МСК, например, их загрузка наночастицами или пре-

паратами, 2-я – генетическая модификация МСК для индукции экспрессии противораковых белков или генов самоубийства.

Поглощение и высвобождение химиотерапевтических агентов мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками

Поскольку МСК относительно устойчивы к цитостатическим и цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, они могут быть загружены лекарственными препаратами и использованы для таргетной противоопухолевой терапии. Один из способов сделать это – растворить активные соединения в культуральной среде МСК. МСК могут включать противоопухолевые препараты в цитоплазму и высвобождать их в культуральную среду зависимым от времени образом. А. Pessina et al. показали, что МСК могут результативно захватывать такие химиотерапевтические препараты, как доксорубин, паклитаксел (РТХ) и гемцитабин, и высвобождать их в активной форме, что приводит к ингибированию роста опухолевых клеток *in vitro* [111–113]. На мышинной модели лейкозного ксенотрансплантата авторы продемонстрировали, что РТХ-примированные МСК оказывают сильное противоопухолевое действие, ингибируя пролиферацию опухолевых клеток и васкуляризацию неоплазии. Противоопухолевое воздействие примированных МСК в настоящее время изучается на различных типах раковых клеток. Среди прочего А. Vonomi et al. продемонстрировали в 3D-динамической культуральной системе *in vitro*, что РТХ-МСК подавляют рост клеток миеломы человека [114]. МСК также могут доставлять наночастицы (НЧ), загруженные лекарственными препаратами, к специфическим мишеням. Первоначальные исследования представили роль МСК, нагруженных магнитными и флуоресцентно мечеными НЧ в диагностике [115]. М. Roger et al. показали, что кумарин-6-окрашенные полимолочнокислые НЧ (PLA-NPs) и липидные нанокapsулы (LNCs) эффективно поглощаются МСК в зависимом от концентрации и от времени способом, не влияя на жизнеспособность и дифференцировку МСК [116]. Эти результаты побудили использовать НЧ, нагруженные противоопухолевыми соединениями, в стратегиях доставки лекарств на основе МСК. Первоначально НЧ были разработаны для облегчения адресной доставки лекарств путем увеличения стабильности препарата; защиты нуклеотидов от деградации, что облегчает их поступление в ядро; и пролонгирования действия доставляемого препарата, позволяя снизить дозу и возможное уменьшение побочных эффектов. Однако их иммуногенность и неравномерное внутриопухолевое распределение (из-за плотной сети коллагена и высокого давления интерстициальной жидкости в опухолевой среде) часто ограничивают их терапевтический потенциал и клиническое применение [117]. Тем не менее использование МСК в качестве клеточных носителей

для НЧ, нагруженных лекарственными препаратами, может быть эффективным вариантом преодоления ограничений в биораспределении НЧ. МСК могут обойти активацию иммунной системы против НЧ, и поскольку МСК обладают способностью мигрировать в опухолевую ткань, они могут обеспечить проникновение НЧ в ядро опухоли [78]. Клеточное поглощение НЧ может быть опосредовано различными механизмами, включая пассивный транспорт и активный эндоцитоз [118]. Интернализация НЧ МСК может быть облегчена рецепторно-медицированным поглощением, а также зависит от скорости пролиферации клеток, времени воздействия и условий культивирования МСК [119]. Для преодоления недостаточной лекарственной нагрузки МСК НЧ могут быть связаны с клеточной мембраной МСК ковалентной конъюгацией или физической ассоциацией, полученной в результате электростатических и гидрофобных взаимодействий [120]. Кроме того, были также разработаны «умные» НЧ, контролирующее высвобождение лекарственного средства в опухолевых или внешних условиях, таких как высокая температура, низкий уровень pH, наличие ферментов и свет [121, 122]. Т. Sadhukha et al. продемонстрировали эффективную, нацеленную на опухоль стратегию, которая состояла в инженерии МСК для переноски полилактид-ко-гликолидных (PLGA) НЧ, нагруженных РТХ. В этом исследовании МСК показали как концентрация-зависимую, так и время-зависимую абсорбцию НЧ, при незначительном влиянии на ключевые особенности МСК и дозозависимую цитотоксичность в клетках рака легких и яичников как *in vitro*, так и *in vivo* [119]. В модели ортотопической опухоли легких В. Layek et al. продемонстрировали хоуминг МСК, переносящих РТХ-загруженные НЧ в опухолевых тканях, с созданием хранилища препарата в клетке с постепенным высвобождением препарата. Лечение МСК с РТХ-НЧ привело к адекватному снижению роста опухоли, повышению выживаемости животных, и более низкой токсичности по сравнению с терапией раствором РТХ или свободными РТХ-НЧ, несмотря на значительно более низкие дозы РТХ [123]. Большинство описанных ранее стратегий наноинженерии зависят от простого эндоцитоза инкапсулированных лекарственными препаратами НЧ в МСК. Быстрый экзоцитоз интернализированных НЧ может привести к адекватной нагрузке и удержанию лекарственных препаратов. Для увеличения лекарственной загрузки МСК G. Moku et al. разработали PLGA НЧ, конъюгированные с клеточно-проникающим пептидным трансактиватором транскрипции (ТАТ). Было обнаружено, что функционализация ТАТ усиливает внутриклеточное поглощение и удержание НЧ в МСК. Кроме того, лечение МСК, несущими ТАТ-функционализированные НЧ, нагруженные РТХ, привело к значительному ингибированию роста опухоли и более высокой выживаемости в мышинной ортотопической модели рака легкого по сравнению со

свободным лекарственным средством или препаратом на основе инкапсулированных НЧ [124]. В дополнение к стратегиям доставки химических НЧ недавно в качестве новых инструментов доставки на основе МСК появились биологические НЧ.

Генетическая модификация мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток для таргетирования рака

При генетической модификации МСК обычно используются вирусные векторы, в частности ретровирусные, лентивирусные или аденоассоциированные вирусные векторы, а также ДНК-плазмиды [125]. Выбор генетической модификации определяется целью и мишенью терапии.

Гены «самоубийства» и мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки

Один из подходов к лечению рака включает доставку генов «самоубийства» с помощью МСК. После генетической манипуляции с соответствующим вирусным вектором МСК могут продуцировать специфические ферменты, которые превращают нетоксичные пролекарства в активные производные [126]. Пролекарства вводят системно после внутривенной инфузии генномодифицированных МСК. МСК проникают к опухолям и превращают эти пролекарства в цитотоксические метаболиты внутри неопластической ткани, тем самым сводя к минимуму токсичность вне мишени. Основным преимуществом этого противоопухолевого подхода является усиление токсичности препарата через эффект «свидетеля», который приводит к гибели соседних клеток-мишеней из-за косвенных эффектов, вызванных такими МСК. Цитотоксический эффект, оказываемый активированным пролекарством, дополнительно способствует высвобождению токсических веществ, которые активируют иммунные клетки, включая цитотоксические Т-клетки и макрофаги, приводя к более эффективной гибели рака [126]. Продукция метаболитов препарата также является высокотоксичной для самих МСК; они погибают, снижая отдаленный риск побочных эффектов (например, трансформации или протуморогенных эффектов), связанных с длительным присутствием МСК (находящихся в опухоли или нет) у пациентов в конце лечения. Препараты с коротким периодом полувыведения или высокой системной токсичностью, такие как ганцикловир (GCV) или 5-фторурацил (5-FU), могут быть идеальными кандидатами для геннонаправленной ферментативной пролекарственной терапии. Для этих агентов системная концентрация, необходимая для терапевтического эффекта, значительно превышает переносимую дозу. Доставка агента непосредственно в опухоль позволила бы получить длительный эффект без токсичности, наблюдаемой при системной доставке [127]. Наиболее распространенными энзимоподобными комплексами, используемыми в комбинации с МСК для воздействия на

различные опухоли, являются тимидинкиназа вируса простого герпеса, связанная с GCV (HSV-ТК/GCV система), и дрожжевая цитозиндезаминаза (CD) с 5-фторцитозином (5-FC) [128, 129]. Полученные из ЖТ МСК, модифицированные для экспрессии дрожжевой CD, полученные в комбинации с 5-FC, значительно ингибируют рост рака толстой кишки у иммунокомпрометированных мышей [128]. При таком подходе после хоуминга МСК в опухолевой ткани CD, продуцируемой МСК, преобразует 5-FC в 5-FU, опухолевый химиотерапевтический агент, который затем может диффундировать в опухолевую ткань. Совместное введение CD-экспрессирующих МСК и 5-FC также было эффективным при лечении меланомы и рака предстательной железы человека на моделях ксенотрансплантата мыши [130, 131]. Аналогичным образом было показано, что TRAIL (TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз) и HSV-ТК-модифицированные МСК в присутствии GCV значительно снижают рост опухоли и повышают выживаемость у мышей с высокозлокачественной мультиформной глиобластомой (GBM) [132].

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, доставляющие биоактивные молекулы

Генетические модификации МСК также могут быть использованы для индуцирования экспрессии противоопухолевых биоактивных молекул. В 2002 г. МСК впервые были использованы для адресной доставки ИФ- β в доклинической модели меланомы человека *in vivo* [133]. МСК, несущие ИФ- β , вводили мышам с опухолью, вызывая значительное снижение ее роста и увеличение выживаемости по сравнению с контрольной группой. Кроме того, авторы продемонстрировали, что после внутривенной инъекции модифицированные МСК эффективно мигрировали и внедрялись в метастазы легких, доставляя ИФ- β в опухоли. В дополнение к ИФ- β в доклинических исследованиях были реализованы другие терапевтические гены, кодирующие регуляторные белки и иммуномодулирующие цитокины, такие как ИФ (ИФ- α , ИФ- β , ИФ- γ), ИЛ (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18) и хемокины (например, CX3CL1), а также молекулы с проапоптотическими функциями (связанный с фактором некроза опухоли апоптоз-индуцирующий лиганд –TRAIL), антиангиогенным действием (альфа-1 антитрипсин, NK4, VEGFR1) и другими свойствами (например, TNF- α , HNF-4 α) [134]. Есть 2 преимущества использования генов, кодирующих эти молекулы: во-первых, эти белки могут действовать непосредственно на опухолевые клетки, блокируя их пролиферацию или индуцируя апоптоз; и, во-вторых, из-за своей физиологической роли в иммунном ответе они могут потенцировать воспалительную реакцию хозяина через взаимовлияние с лейкоцитами, инфильтрирующими микроокружение опухоли. ИЛ-12, высвобождаемый модифицированными МСК, не только оказывает прямое противоопухолевое дей-

ствии у мышей с меланомой, раком легких и гепатомой, но также активирует цитотоксические лимфоциты и NK-клетки, тем самым значительно уменьшая метастазирование [135]. Аналогичные результаты были получены на мышиных моделях глиомы человека, рака почки и саркомы Юинга [136–138]. МСК ПК с усиленной экспрессией гена *IL-15* значительно подавляли рост опухоли поджелудочной железы у мышей и стимулировали накопление NK-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли, тем самым поддерживая противоопухолевый иммунный ответ [139]. Один из наиболее перспективных противоопухолевых цитокинов – это TRAIL, который избирательно индуцирует апоптоз в раковых клетках, а не в большинстве нормальных клеток. TRAIL является лигандом для рецепторов смерти, которые обычно сверхэкспрессируются на мембране опухолевых клеток. В опухолевых клетках TRAIL может индуцировать каспазо-опосредованный апоптоз путем связывания со своими рецепторами рецепторов смерти 4 (DR4) и 5 (DR5) [140]. МСК проявляют устойчивость к TRAIL из-за низкой экспрессии как DR4, так и DR5 [141]. Кроме того, можно последовательно выделить и модифицировать МСК из ЖТ человека с помощью минимально инвазивных хирургических процедур [142, 143]. Ген дикого типа, кодирующий мембраносвязанный TRAIL, а также модифицированные экспрессирующие растворимые лигандные формы кассеты, были использованы в терапевтических стратегиях на основе МСК, демонстрируя противоопухолевые эффекты *in vitro* и *in vivo* на самых разнообразных солидных новообразованиях человека, в том числе раке легких, раке поджелудочной железы, глиобластоме, саркоме и гепатоцеллюлярной карциноме [144–147].

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онколитические вирусы

В дополнение к производству терапевтических молекул МСК также использовались в качестве носителей и усилителей для доставки онколитических вирусов в опухолевые участки. Онколитический вирус – это ослабленный вирус, который может инфицировать и убивать раковые клетки. После заражения раковые клетки разрушаются онколизисом, высвобождая новые инфекционные вирусные частицы, которые могут стимулировать провоспалительный процесс в окружении для противодействия иммунному уклонению злокачественных клеток. В этом смысле онколитические вирусы не только вызывают прямое разрушение опухолевых клеток, но и стимулируют противоопухолевый иммунный ответ хозяина, помогающий уничтожить оставшуюся опухоль. Большинство доступных онколитических вирусов сконструированы таким образом, чтобы увеличить тропизм опухоли и снизить вирулентность для неопластических клеток хозяина. Ряд таких вирусов, включая аденовирус, реовирус, вирус кори, вирус простого герпеса, вирус Ньюкаслской болезни и вирус

осповакцины, был клинически протестирован в качестве онколитических агентов [148]. При системном введении онколитических вирусов иммунные клетки хозяина распознают вирусы как «не свои» и уничтожают их до того, как они достигают места опухоли. Аутологичные МСК, однако, не распознаются иммунной системой хозяина как чужеродные, таким образом, МСК, инкорпорировавшие онколитические вирусы, могут достигать опухоли без серьезных ограничений [149]. По этой причине введение МСК, инфицированных онколитическим аденовирусом, продемонстрировало лучшие противоопухолевые эффекты и повышенную выживаемость по сравнению с прямой доставкой онколитического аденовируса в моделях ксенотрансплантата рака яичников, глиомы и метастатического рака легких [150]. Этот эффект был обусловлен МСК-опосредованной защитой онколитического вируса от иммунной системы хозяина и транспортировкой вирусных частиц к месту локализации опухоли, как это было продемонстрировано на моделях глиомы человека, меланомы, РМЖ, метастазов в легкие и рака печени [151, 152].

Улучшение направленной доставки терапевтического препарата к опухоли мезенхимальными мультипотентными стромальными клетками

При местном введении клетки могут теряться из-за вымывания, гибели или иммунного отторжения [153]. Для системной доставки возможность хоуминга МСК была продемонстрирована для нескольких опухолей, в том числе глиом [154], молочной железы [155], толстого кишечника [156], яичников [157], а также карциномы легких [144]. Однако лишь небольшое количество системно вводимых МСК эффективно достигает целевого участка [158]. Это говорит о том, что для гарантии того, что достаточное количество МСК достигнет места повреждения, необходимо более высокое абсолютное число клеток. Следовательно, необходимы новые методы таргетирования для улучшения приживления МСК и повышения терапевтической эффективности при одновременном снижении количества необходимых клеток и минимизации побочных эффектов. МСК поддаются различным стратегиям таргетирования, включая физические, физиологические и биологические методы, направленные на повышение их концентрации в целевом участке [159]. Физическое таргетирование включает в себя использование либо хирургических процедур, либо направляющих стратегий, таких как катетеры или внешние магниты, для помещения клеток непосредственно в то место, где требуется терапия [159–162]. В качестве альтернативы терапевтические клетки могут быть удержаны в матрицах или устройствах, которые сохраняют клетки в месте трансплантации [159]. В последнее время разрабатываются стратегии биологического таргетирования для удовлетворения потребности в более точном воздействии при системной инфузии МСК, особенно при широком распространении патологии, как, например, при

метастазировании [163]. Она включает в себя подходы, направленные на улучшение хоуминга МСК, специфичности связывания с тканью-мишенью и удержания внутри окружения мишени. Были разработаны различные стратегии манипулирования потенциалом хоуминга МСК, включая модификацию условий культивирования для повышения экспрессии связанных с хоумингом молекул, инженерии клеточной мембраны для увеличения хоуминга и манипулирование тканью-мишенью для лучшего рекрутирования МСК [158]. Эктопическая экспрессия компонентов механизма миграции, таких как CXCR1, значительно улучшала тропизм МСК к глиомам, секретирующим высокие уровни IL-8 [164]. Кроме того, радиация усиливает воспалительную сигнализацию в раковом очаге и может быть использована для улучшения специфической для этого участка миграции МСК [14]. Параллельно с усилиями по улучшению хоуминга МСК исследователи разрабатывают методы повышения сродства МСК к участку-мишени. Большинство работ над стратегиями таргетирования опухолей, основанными на аффинности, были проделаны в области адоптивной иммунотерапии, в которой была достигнута самая высокая связывающая способность благодаря иммунным молекулам, таким как Т-клеточные рецепторы (TCRs) и их производным, а также химерным антигенным рецепторам (CARs) [165]. Аффинное клеточное таргетирование также недавно было применено к МСК для дальнейшей оптимизации их потенциала локализации опухоли [166]. I.V. Balyasnikova et al. генетически модифицировали МСК, чтобы экспрессировать искусственный рецептор (AR), распознающий EGFRvIII. Это позволило МСК специфически нацелиться на клетки мультиморфной глиобластомы (GBM), экспрессирующие EGFRvIII, мутированную форму EGFR, который не присутствует в здоровых тканях, но имеет высокую распространенность в GBM. Сохранение модифицированных МСК в экспрессирующей EGFRvIII GBM было значительно выше по сравнению с немодифицированными МСК [167]. Аналогично S. Komarova et al. показали, что модификация поверхности МСК с помощью AR, который связывается с *erbB2*, увеличивает приживание и присутствие МСК в *erbB2*-позитивных опухолях яичников [157]. Однако доказательства, подтверждающие целенаправленную доставку противоопухолевых молекул МСК, экспрессирующими AR, остаются скудными. Применяя стратегии, используемые для перенаправления специфичности лимфоцитов с помощью CARs или биспецифических адаптеров, группа G. Golinelli объединила аффинность и цитотоксичность путем генетической модификации терапевтического MSC-TRAIL для экспрессии AR против дисиаialogанглиозида GD2. Таргетинг на основе GD2 позволяет специфически направлять доставляющие TRAIL МСК на GD2-экспрессирующие раковые клетки, усиливая их адгезию к опухолевым клеткам. При разработке такой противоопухолевой стратегии на основе CAR

было необходимо достичь сайт-специфичного и длительного удержания МСК в ложе опухоли, тем самым эффективно доставляя проапоптотические молекулы TRAIL к GD2-экспрессирующим опухолям [166]. Комбинаторное таргетирование недавно было применено A.I. Segaliny et al., которые произвели МСК, экспрессирующие гликопротеин лиганд-1 Р-селектина (PSGL-1)/Сиалил-Льюис X (SLEX) вместе с модифицированными версиями CD и остеопротегерина (OPG) для лечения костных метастазов РМЖ [168]. Доставка МСК к костям была улучшена за счет взаимодействия между PSGL-1/SLEX и селектинами на активированных ЭК, мегакариоцитах и тромбоцитах в микроокружении опухоли. Оказавшись в опухолевой нише, модифицированные МСК индуцировали локальное уничтожение рака с помощью системы генов «самоубийства» CD/5-FC и снижали остеолитический эффект путем экспрессии модифицированной ОПГ. Также заслуживает внимания технология, разработанная Y. Zhu et al., направленная на одновременное нацеливание на пути пролиферации и клеточной гибели опухолевых клеток с использованием МСК вооруженных бифункциональной молекулой, состоящей из НЧ, нацеленной на EGFR (Enb) и TRAIL [169]. EGFR является отличной мишенью, поскольку он обычно сверхэкспрессируется и/или изменяется в опухоли, что приводит к аномальной клеточной пролиферации и активации путей, способствующих выживанию. Авторы показали, что бифункциональная молекула Enb-TRAIL одновременно воздействует как на EGFR, так и на DR5 на поверхности опухолевых клеток, что приводит к усилению апоптотического сигнала и оказывается более эффективным, чем комбинированное лечение Enb и TRAIL. Используя модель ортотопической резекции первичной глиобластомы, они показали, что лечение *in vivo* инкапсулированными Enb-TRAIL МСК снижает рост опухоли и значительно увеличивает выживаемость мышей с опухолью. Хотя каждый из вышеупомянутых подходов к таргетированию опухоли индивидуально улучшает доставку МСК, вероятно, для повышения эффективности и специфичности клеточной терапии рака потребуются комбинация различных подходов к таргетированию.

Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и рак в клинике: мы уже там?

Для изучения МСК и их возможного вклада в лечение рака было инициировано несколько исследований (табл. 4). Однако только 4 из них используют МСК в качестве противоопухолевых средств. Среди этих исследований – КИ фазы I/II TREAT-ME1 в целях оценки безопасности и эффективности МСК, доставляющих тимидин-киназу вируса простого герпеса под контролем промотора CCL5 [170]. Доклинические исследования показали снижение роста опухоли на моделях гепатоцеллюлярного рака и рака поджелудочной железы, а также уменьшение числа метастазов [171]. Пациенты, включенные в исследование, страдали прогрессирующей, рецидивирующей

Таблица 4. КИ МСК, нацеленные на солидные опухоли [172]

Table 4. Clinical trials of MSC targeting solid tumors [172]

Терапевтическая опция <i>Therapeutic option</i>	Цель <i>Goal</i>	Ссылка <i>Reference</i>
МСК-тимидин-киназа вируса простого герпеса <i>MSC-thymidine kinase of herpes simplex virus</i>	Рак желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal cancer</i>	[170, 171]
МСК-TRAIL <i>MSC-TRAIL</i>	Немелкоклеточный рак легких <i>Non-small cell lung cancer</i>	[173]
МСК-ИФ-β <i>MSC-IFN-β</i>	Рак яичников <i>Ovarian cancer</i>	[174]
МСК-MV-NIS <i>MSC-MV-NIS</i>	Рак яичников <i>Ovarian cancer</i>	[175]

или метастатической аденокарциномой желудочно-кишечного тракта или гепатопанкреатобилиарной системы. Протокол КИ включает внутривенное введение HSV-ТК-модифицированных МСК с последующим повторным введением GCV. Интересно, что эта технология основана на CCL5, хемокине, продуцируемом МСК при контакте с опухолевыми клетками, который позволяет активировать промотор CCL5, приводящий в действие гены HSV-ТК только в МСК, инфильтрирующих опухоль, ограничивая экспрессию пролекарство-превращающего фермента в микроокружении опухоли. Эта селективная активация была введена для уменьшения системных побочных эффектов. В качестве первичной конечной точки была взята демонстрация приемлемой безопасности и переносимости применяемой комбинированной клеточной и генной терапии [170]. Продолжающееся КИ I фазы изучает наилучшую калиброванную дозу и побочные эффекты МСК КМ, нагруженных онколитическим аденовирусом DNX-2401, у пациентов, страдающих рецидивирующей GBM, глиосаркомой или анапластической астроцитомой изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1) дикого типа. DNX-2401 (Delta-24-RGD; tasadenoturev)-опухолеселективный онколитический аденовирус.

В этом КИ приняли участие 36 пациентов, которые находятся под наблюдением для определения максимальной переносимой дозы и местной/системной токсичности [176]. В 2017 г. было объявлено о проведении КИ I/II фазы (TACTICAL), предназначенного для оценки безопасности и противоопухолевой активности аллогенных МСК-TRAIL в сочетании с химиотерапией у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого [173]. В I фазе пациенты получали традиционную химиотерапию в 1-й день, а затем МСК-TRAIL на во 2-й день. Каждый пациент прошел 3 цикла лечения с интервалом в 21 день. Фаза I была разработана для оценки безопасности и определения рекомендуемой дозы II фазы (RP2D) МСК-TRAIL в сочетании с химиотерапией. На 2-м этапе этого исследования, которое является двойным слепым, пациенты будут рандомизированы в экспериментальную и контрольную группы. Все зарегистрированные пациенты будут получать химио-

терапию в первый же день. Однако пациенты, рандомизированные в экспериментальную группу, получат RP2D МСК-TRAIL во 2-й день, в то время как контрольная группа примет плацебо. Целью II фазы будет определение переносимости и эффективности лечения препаратом МСК-TRAIL в сочетании с традиционной химиотерапией. Таким образом, TACTICAL – ключевое испытание для проверки потенциала МСК-TRAIL стать клеточной терапией для пациентов с прогрессирующим раком легких. Был объявлен аналогичный терапевтический подход с использованием МСК для лечения PDAC (аденокарцинома поджелудочной железы). В этом исследовании растворимый тримерный и мультимерный вариант TRAIL (sTRAIL) пролонгированно высвобождался МСК ЖТ и индуцировал апоптоз [177]. sTRAIL, продуцируемый МСК ЖТ, инфильтрировавший строму опухоли, значительно ингибировал рост опухоли *in vivo*: наблюдалось значительное снижение массы опухоли и цитокератин-7-позитивных клеток, а также антиангиогенный эффект. В 2018 г. В. Layek et al. исследовали применение МСК, несущих химиотерапевтически нагруженные НЧ, в качестве клеточных носителей лекарственных средств. Цель состояла в том, чтобы создать клеточное хранилище лекарств, способное мигрировать в опухоли и высвободить препарат в течение длительного периода времени [123]. Два зарегистрированных КИ исследуют МСК для лечения рака яичников. Первое из них – КИ I фазы для проверки безопасности и определения максимально переносимой дозы модифицированных МСК КМ, продуцирующих ИФ-β, которые могут быть назначены пациенткам с раком яичников [174]. Второе – это КИ I/II фазы с использованием МСК ЖТ, инфицированных штаммом вируса кори Эдмонстона, генетически модифицированным для производства натрий-йод симпортера (MVNIS) для лечения пациенток с рецидивирующим раком яичников. На 1-м этапе в этом исследовании будет определена максимальная переносимая доза, а II фаза будет состоять из внутривенной инфузии только MVNIS или МСК, модифицированных MVNIS. Успешное 5-летнее наблюдение может привести к одобрению клинического применения МСК, несущих убивающие опухоль вещества непосредственно в раковые клетки яичников [175]. В заключение можно сказать, что использование МСК для лечения рака является перспективным вариантом. МСК-опосредованная доставка генов, белков, онколитических вирусов или малых молекул в клинику позволит воспользоваться возможностями МСК быть модифицированными и доставлять грузы. В то же время необходимы исследования в области миграции/персистенции МСК в опухоли, чтобы, возможно, преодолеть пределы неспецифического хоуминга, а потенциал комбинирования клеток с химиотерапевтическими агентами даст начало и напишет новые главы лечения онкологических заболеваний.

Заключение

В данной работе были рассмотрены 2 стороны такого важного предмета, связанного с применением МСК, как безопасность, и в частности онкологическая безопасность. Являясь в определенной степени универсальным регулятором процессов в человеческом организме, МСК, как логично можно предположить, будут оказывать свое действие и на клетки опухоли. Причем это воздействие может быть как активирующим, так и угнетающим, и полной ясности, от чего это зависит, у нас пока нет.

Большинство исследований проонкогенного действия МСК, как изложено выше, проводились на животных моделях, и, несмотря на большое количество подтверждающих проопухолевое действие МСК, необходимо учитывать несколько аспектов.

1. Исследования *in vitro* и животные модели, особенно ксено-модель, не передают все многообразие межклеточных взаимодействий в организме.

2. Кариотип человека более стабилен, чем кариотип мыши [178].

3. Предположения, что длительное культивирование МСК человека может привести к спонтанной онкотрансформации, на сегодняшний день не получили убедительных доказательств, а ряд публикаций был отозван из-за контаминации культуры линией «бессмертных» клеток HeLa [179]. Кроме того, было показано, что к развитию мутаций в культуре человеческих МСК приводит воздействие туморогенных факторов [180].

4. Ну и, конечно, тот факт, что подавляющее большинство КИ с вовлечением десятков тысяч пациентов и последующим наблюдением в течение уже более 10 лет позволяет смотреть в будущее развитие клеточных технологий с оптимизмом.

Тем не менее исследования необходимы для понимания механизмов взаимодействия МСК—опухоль как для обеспечения безопасности регенеративной терапии, основанной на использовании клеточных продуктов, так и для создания новейших методов лечения, как в этой работе было показано на примере МСК и онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang Y., Chen X., Cao W., Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol* 2014;15(11):1009–16. doi: 10.1038/ni.3002.
- da Silva Meirelles L., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20(5–6):419–27. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
- https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mesenchymal+stem+cell&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=e&age_v=&gender=&type=&rslt=&phase=2&phase=3 (Date of access – 02.03.2021).
- Phinney D.G., Galipeau J., Krampera M., Martin I., Shi Y., Sensebe L. MSCs: science and trials. *Nat Med* 2013;19(7):812. doi: 10.1038/nm.3220.
- Elzaouk L., Moelling K., Pavlovic J. Anti-tumor activity of mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse melanoma model. *Exp Dermatol* 2006;15(11):865–74. doi: 10.1111/j.1600-0625.2006.00479.x.
- Khakoo A.Y., Pati S., Anderson S.A., Reid W., Elshal M.F., Rovira I.I., Nguyen A.T., Malide D., Combs C.A., Hall G., Zhang J., Raffeld M., Rogers T.B., Stetler-Stevenson W., Frank J.A., Reitz M., Finkel T. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006;203(5):1235–47. doi: 10.1084/jem.20051921.
- Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., Sullivan A., Brooks M.W., Bell G.W., Richardson A.L., Polyak K., Tubo R., Weinberg R.A. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007;449(7162):557–63. doi: 10.1038/nature06188.
- Ridge S.M., Sullivan F.J., Glynn S.A. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer* 2017;16(1):31. doi: 10.1186/s12943-017-0597-8.
- Ghaderi A., Abtahi S. Mesenchymal Stem Cells: Miraculous Healers or Dormant Killers? *Stem Cell Rev Rep* 2018;14(5):722–33. doi: 10.1007/s12015-018-9824-y 3.
- Lazennec G., Jorgensen C. Concise review: adult multipotent stromal cells and cancer: risk or benefit? *Stem Cells* 2008;26(6):1387–94. doi: 10.1634/stemcells.2007-1006.
- Lazennec G., Lam P.Y. Recent discoveries concerning the tumor – mesenchymal stem cell interactions. *Biochim Biophys Acta* 2016;1886(2):290–9. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.10.004.
- Chavey C., Bibeau F., Gourgou-Bourgade S., Burlincho S, Boissiere F., Laune D., Roques S., Lazennec G. Estrogen-receptor negative breast cancers exhibit a high cytokine content. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):R15. doi: 10.1186/bcr1648.
- Lazennec G., Richmond A. Chemokines and chemokine receptors: new insights into cancer-related inflammation. *Trends Mol Med* 2010;16(3):133–44. doi: 10.1016/j.molmed.2010.01.003.
- Klopp A.H., Spaeth E.L., Dembinski J.L., Woodward W.A., Munshi A., Meyn R.E., Cox J.D., Andreeff M., Marini F.C. Tumor irradiation increases the recruitment of circulating mesenchymal stem cells into the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2007;67(24):11687–95. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1406.
- Menon L.G., Picinich S., Koneru R., Gao H., Lin S.Y., Koneru M., Mayer-Kuckuk P., Glod J., Banerjee D. Differential gene expression associated with migration of mesenchymal stem cells to conditioned medium from tumor cells or bone marrow cells. *Stem Cells* 2007;25(2):520–8. doi: 10.1634/stemcells.2006-0257.
- Kim D.S., Kim J.H., Lee J.K., Choi S.J., Kim J.S., Jeun S.S., Oh W., Yang Y.S., Chang J.W. Overexpression of CXCR4 chemokine receptors is required for the superior glioma-tracking property of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2009;18(3):511–9. doi: 10.1089/scd.2008.0050.
- Dwyer R.M., Potter-Beirne S.M., Harrington K.A., Lowery A.J., Hennessy E., Murphy J.M., Barry F.P., O'Brien T., Kerin M.J. Monocyte chemoattractant protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells. *Clin Cancer Res* 2007;13(17):5020–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0731.
- Xu S., Menu E., De Becker A., Van Camp B., Vanderkerken K., Van Riet I. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells are attracted by multiple myeloma cell-produced chemokine CCL25 and favor myeloma cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cells* 2012;30(2):266–79. doi: 10.1002/stem.787.
- Lejmi E., Perriraz N., Clement S., Morel P., Baertschiger R., Christofilopoulos P., Meier R., Bosco D., Buhler D.H., Gönelle-Gispert G. Inflammatory Chemokines MIP-1delta and MIP-3alpha Are Involved in the Migration of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Induced by Hepatoma Cells. *Stem Cells Dev* 2015;24(10):1223–35. doi: 10.1089/scd.2014.0176.
- Lourenco S., Teixeira V.H., Kalber T., Jose R.J., Floto R.A., Janes S.M. Macrophage migration inhibitory factor/CXCR4 is the dominant chemotactic axis in human mesenchymal stem cell recruitment to tumors. *J Immunol* 2015;194(7):3463–74. doi: 10.4049/jimmunol.1402097.
- Haga H., Yan I.K., Takahashi K., Wood J., Zubair A., Patel T. Tumour cell-derived extracellular vesicles interact with mesenchymal stem cells

- to modulate the microenvironment and enhance cholangiocarcinoma growth. *J Extracell Vesicles* 2015;4:24900. doi: 10.3402/jev.v4.24900.
22. Coffelt S.B., Marini F.C., Watson K., Zvezdaryk K.J., Dembinski J.L., LaMarca H.L., Tomchuck S.L., zu Bentrup K.H., Danka E.S., Henkle S.V., Scandurro A.B. The pro-inflammatory peptide LL-37 promotes ovarian tumor progression through recruitment of multipotent mesenchymal stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(10):3806–11. doi: 10.1073/pnas.0900244106.
 23. Lin S.Y., Yang J., Everett A.D., Clevenger C.V., Koneru M., Mishra P.J., Kamen B., Banerjee D., Glod J. The isolation of novel mesenchymal stromal cell chemotactic factors from the conditioned medium of tumor cells. *Exp Cell Res* 2008;314(17):3107–17. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.07.028.
 24. Birnbaum T., Roeder J., Schankin C.J., Padovan C.S., Schichor C., Goldbrunner R., Straube A. Malignant gliomas actively recruit bone marrow stromal cells by secreting angiogenic cytokines. *J Neurooncol* 2007;83(3):241–7. doi: 10.1007/s11060-007-9332-4.
 25. Gutova M., Najbauer J., Frank R.T., Kendall S.E., Gevorgyan A., Metz M.Z., Guevorkian M., Edmiston M., Zhao D., Glackin C.A., Kim S.U., Aboody K.S. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor mediate human stem cell tropism to malignant solid tumors. *Stem Cells* 2008;26(6):1406–13. doi: 10.1634/stemcells.2008-0141.
 26. Heissig B., Dhahri D., Eiamboonsert S., Salama Y., Shimazu H., Munakata S., Hattori K. Role of mesenchymal stem cell-derived fibrinolytic factor in tissue regeneration and cancer progression. *Cell Mol Life Sci* 2015;72(24):4759–70. doi: 10.1007/s00018-015-2035-7.
 27. Ho I.A., Yulyana Y., Sia K.C., Newman J.P., Guo C.M., Hui K.M., Lam P.Y. Matrix metalloproteinase-1-mediated mesenchymal stem cell tumor tropism is dependent on crosstalk with stromal derived growth factor 1/C-X-C chemokine receptor 4 axis. *FASEB J* 2014;28(10):4359–68. doi: 10.1096/fj.14-252551.
 28. Ho I.A., Chan K.Y., Ng W.H., Guo C.M., Hui K.M., Cheang P., Lam P.Y. Matrix metalloproteinase 1 is necessary for the migration of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward human glioma. *Stem Cells* 2009;27(6):1366–75. doi: 10.1002/stem.50.
 29. Zheng Y., He L., Wan Y., Song J. H3K9me-enhanced DNA hypermethylation of the p16INK4a gene: an epigenetic signature for spontaneous transformation of rat mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2013;22(2):256–67. doi: 10.1089/scd.2012.0172.
 30. He L., Zhao F., Zheng Y., Wan Y., Song J. Loss of interactions between p53 and survivin gene in mesenchymal stem cells after spontaneous transformation *in vitro*. *Int J Biochem Cell Biol* 2016;75:74–84. doi: 10.1016/j.biocel.2016.03.018.
 31. Luo J., Lee S.O., Cui Y., Yang R., Li L., Chang C. Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) increase prostate cancer cell invasion via altering the CCL5/HIF2alpha/androgen receptor signals. *Oncotarget* 2015;6(29):27555–65. doi: 10.18632/oncotarget.4515.
 32. Makinoshima H., Dezawa M. Pancreatic cancer cells activate CCL5 expression in mesenchymal stromal cells through the insulin-like growth factor-I pathway. *FEBS Lett* 2009;583(22):3697–703. doi: 10.1016/j.febslet.2009.10.061.
 33. Spaeth E.L., Dembinski J.L., Sasser A.K., Watson K., Klopp A., Hall B., Andreeff M., Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One* 2009;4(4):e4992. doi: 10.1371/journal.pone.0004992.
 34. Mi Z., Bhattacharya S.D., Kim V.M., Guo H., Talbot L.J., Kuo P.C. Osteopontin promotes CCL5-mesenchymal stromal cell-mediated breast cancer metastasis. *Carcinogenesis* 2011;32(4):477–87. doi: 10.1093/carcin/bgr009.
 35. Escobar P., Boulicher C., Serret J., Bieche I., Brigitte M., Caicedo A., Sanchez E., Vacher S., Vignais M.L., Bourin P., Genevieve D., Molina F., Jorgensen C., Lazennec G. IL-1beta produced by aggressive breast cancer cells is one of the factors that dictate their interactions with mesenchymal stem cells through chemokine production. *Oncotarget* 2015;6(30):29034–47. doi: 10.18632/oncotarget.4732.
 36. Halpern J.L., Kilbarger A., Lynch C.C. Mesenchymal stem cells promote mammary cancer cell migration *in vitro* via the CXCR2 receptor. *Cancer Lett* 2011;308(1):91–9. doi: 10.1016/j.canlet.2011.04.018.
 37. Wang J., Wang Y., Wang S., Cai J., Shi J., Sui X., Cao Y., Huang W., Chen X., Cai Z., Li H., Bardeesi A.S., Zhang B., Liu M., Song W., Wang M., Xiang A.P. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted IL-8 promotes the angiogenesis and growth of colorectal cancer. *Oncotarget* 2015;6(40):42825–37. doi: 10.18632/oncotarget.5739.
 38. Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G., Hergueta-Redondo M., Williams C., Garcia-Santos G., Ghajar C., Nitoro-Hoshino A., Hoffman C., Badal K., Garcia B.A., Callahan M.K., Yuan J., Martins V.R., Skog J., Kaplan R.N., Brady M.S., Wolchok J.D., Chapman P.B., Kang Y., Bromberg J., Lyden D. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012;18(6):883–91. doi: 10.1038/nm.2753.
 39. Shi S., Zhang Q., Xia Y., You B., Shan Y., Bao L., Li L., You Y., Gu Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitate nasopharyngeal carcinoma progression. *Am J Cancer Res* 2016;6(2):459–72. PMID: 27186416.
 40. Barcellos-de-Souza P., Comito G., Pons-Segura C., Taddei M.L., Gori V., Becherucci V., Bambi F., Margheri F., Laurenzana A., Del Rosso M., Chiarugi P. Mesenchymal Stem Cells are Recruited and Activated into Carcinoma Associated Fibroblasts by Prostate Cancer Microenvironment-Derived TGF-beta1. *Stem Cells* 2016;34(10):2536–47. doi: 10.1002/stem.2412.
 41. McAndrews K.M., McGrail D.J., Ravikumar N., Dawson M.R. Mesenchymal Stem Cells Induce Directional Migration of Invasive Breast Cancer Cells through TGF-beta. *Sci Rep* 2015;5:16941. doi: 10.1038/srep16941.
 42. Berger L., Shamai Y., Skorecki K.L., Tzukerman M. Tumor Specific Recruitment and Reprogramming of Mesenchymal Stem Cells in Tumorigenesis. *Stem Cells* 2016;34(4):1011–26. doi: 10.1002/stem.2269.
 43. Wang W., Zhong W., Yuan J., Yan C., Hu S., Tong Y., Mao Y., Hu T., Zhang B., Song G. Involvement of Wnt/beta-catenin signaling in the mesenchymal stem cells promote metastatic growth and chemoresistance of cholangiocarcinoma. *Oncotarget* 2015;6(39):42276–89. doi: 10.18632/oncotarget.5514.
 44. Takam Kanga P., Bassi G., Cassaro A., Midolo M., Di Trapani M., Gatti A., Carusone R., Resci F., Perbellini O., Gottardi M., Bonifacio M., Nwabo Kamdje A.H., Ambrosetti A., Krampera M. Notch signalling drives bone marrow stromal cell-mediated chemoresistance in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2016;7(16):21713–27. doi: 10.18632/oncotarget.7964.
 45. Yulyana Y., Ho I.A., Sia K.C., Newman J.P., Toh X.Y., Endaya B.B., Chan J.K., Gnecci M., Huynh H., Chung A.Y., Lim K.H., Leong H.S., Iyer N.G., Hui K.M., Lam P.Y. Paracrine factors of human fetal MSCs inhibit liver cancer growth through reduced activation of IGF-1R/PI3K/Akt signaling. *Mol Ther* 2015;23(4):746–56. doi: 10.1038/mt.2015.13.
 46. Qiao L., Xu Z.L., Zhao T.J., Ye L.H., Zhang X.D. Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signaling. *Cancer Lett* 2008;269(1):67–77. doi: 10.1016/j.canlet.2008.04.032.
 47. Attar-Schneider O., Zismanov V., Drucker L., Gottfried M. Secretome of human bone marrow mesenchymal stem cells: an emerging player in lung cancer progression and mechanisms of translation initiation. *Tumour Biol* 2016;37(4):4755–65. doi: 10.1007/s13277-015-4304-3.
 48. Lee J.K., Park S.R., Jung B.K., Jeon Y.K., Lee Y.S., Kim M.K., Kim Y.G., Jang J.Y., Kim C.W. Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells. *PLoS One* 2013;8(12):e84256. doi: 10.1371/journal.pone.0084256.
 49. Lou G., Song X., Yang F., Wu S., Wang J., Chen Z., Liu Y. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol* 2015;8:122. doi: 10.1186/s13045-015-0220-7.
 50. McLean K., Gong Y., Choi Y., Deng N., Yang K., Bai S., Cabrera L., Keller E., McCauley L., Cho K.R., Buckanovich R.J. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production. *J Clin Invest* 2011;121(8):3206–19. doi: 10.1172/JCI45273.
 51. Coffman L.G., Choi Y.J., McLean K., Allen B.L., di Magliano M.P., Buckanovich R.J. Human carcinoma associated mesenchymal stem cells promote ovarian cancer chemotherapy resistance via a BMP4/HH signaling loop. *Oncotarget* 2016;7(6):6916–32. doi: 10.18632/oncotarget.6870.
 52. Cui B.G., Campagne A., Bell G.W., Lembo A., Orso F., Lien E.C., Bhasin M.K., Raimo M., Hanson S.E., Marusyk A., El-Ashry D., Hematti P., Polyak K., Mehta-Grigorovic F., Mariani O., Volinia S., Vincent-Salomon A., Taverna D., Karnoub A.E. MSC-regulated microRNAs converge on the transcription factor FOXO2 and promote breast cancer metastasis. *Cell Stem Cell* 2014;15(6):762–74. doi: 10.1016/j.stem.2014.10.001.

53. Li H.J., Reinhardt F., Herschman H.R., Weinberg R.A. Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling. *Cancer Discov* 2012;2(9):840–55. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0101.
54. Liu S., Ginestier C., Ou S.J., Clouthier S.G., Patel S.H., Monville F., Korkaya H., Heath A., Dutcher J., Kleer C.G., Jung Y., Dontu G., Taichman R., Wicha M.S. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks. *Cancer Res* 2011;71(2):614–24. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0538.
55. Wu X.B., Liu Y., Wang G.H., Xu X., Cai Y., Wang H.Y., Li Y.Q., Meng H.F., Dai F., Jin J.D. Mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF-kappaB activation. *Sci Rep* 2016;6:21420. doi: 10.1038/srep21420.
56. Tsai K.S., Yang S.H., Lei Y.P., Tsai C.C., Chen H.W., Hsu C.Y., Chen L.L., Wang H.W., Miller S.A., Chiou S.H., Hung M.C., Hung S.C. Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice. *Gastroenterology* 2011;141(3):1046–56. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.045.
57. Luo J., Lee S.O., Liang L., Huang C.K., Li L., Wen S., Chang C. Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells increase prostate cancer stem cell population and metastatic ability via secreting cytokines to suppress androgen receptor signaling. *Oncogene* 2014;33(21):2768–78. doi: 10.1038/ncr.2013.233.
58. Yang Y., Otte A., Hass R. Human mesenchymal stroma/stem cells exchange membrane proteins and alter functionality during interaction with different tumor cell lines. *Stem Cells Dev* 2015;24(10):1205–22. doi: 10.1089/scd.2014.0413.
59. Caicedo A., Fritz V., Brondello J.M., Ayala M., Dennemont I., Abdellaoui N., de Fraipont F., Moisan A., Prouteau C.A., Boukhaddaoui H., Jorgensen C., Vignais M.L. MitoCeption as a new tool to assess the effects of mesenchymal stem/stromal cell mitochondria on cancer cell metabolism and function. *Sci Rep* 2015;5:9073. doi: 10.1038/srep09073.
60. Martin F.T., Dwyer R.M., Kelly J., Khan S., Murphy J.M., Curran C., Miller N., Hennessy E., Dockery P., Barry F.P., O'Brien T., Kerin M.J. Potential role of mesenchymal stem cells (MSCs) in the breast tumor microenvironment: stimulation of epithelial to mesenchymal transition (EMT). *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(2):317–26. doi: 10.1007/s10549-010-0734-1.
61. Iser I.C., Ceschini S.M., Onzi G.R., Bertoni A.P., Lenz G., Wink M.R. Conditioned Medium from Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) Promotes Epithelial-to-Mesenchymal-Like Transition (EMT-Like) in Glioma Cells *In vitro*. *Mol Neurobiol* 2016;53(10):7184–99. doi: 10.1007/s12035-015-9585-4.
62. Mishra P.J., Mishra P.J., Humeniuk R., Medina D.J., Alexe G., Mesirov J.P., Ganesan S., Glod J.W., Banerjee D. Carcinoma-Associated Fibroblast-Like Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Cancer Res* 2008;68(11):4331–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0943.
63. Ohkouchi S., Block G.J., Katsha A.M., Kanehira M., Ebina M., Kikuchi T., Saijo Y., Nukiwa T., Prockop D.J. Mesenchymal stromal cells protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC1. *Mol Ther* 2012;20(2):417–23. doi: 10.1038/mt.2011.259.
64. Chowdhury R., Webber J.P., Gurney M., Mason M.D., Tabi Z., Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget* 2015;6(2):715–31. doi: 10.18632/oncotarget.2711.
65. Al-toub M., Vishnubalaji R., Hamam R., Kassem M., Aldahmash A., Alajez N.M. CDH1 and IL1-beta expression dictates FAK and MAPKK-dependent cross-talk between cancer cells and human mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2015;6(1):135. doi: 10.1186/s13287-015-0123-0.
66. Anton K., Banerjee D., Glod J. Macrophage-associated mesenchymal stem cells assume an activated, migratory, pro-inflammatory phenotype with increased IL-6 and CXCL10 secretion. *PLoS One* 2012;7(4):e35036. doi: 10.1371/journal.pone.0035036.
67. Ferrand J., Noel D., Lehours P., Prochazkova-Carlotti M., Chambonnier L., Menard A., Megraud F., Varon C. Human bone marrow-derived stem cells acquire epithelial characteristics through fusion with gastrointestinal epithelial cells. *PLoS One* 2011;6(5):e19569. doi: 10.1371/journal.pone.0019569.
68. Rappa G., Mercapide J., Lorico A. Spontaneous formation of tumorigenic hybrids between breast cancer and multipotent stromal cells is a source of tumor heterogeneity. *Am J Pathol* 2012;180(6):2504–15. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.02.020.
69. Quante M., Tu S.P., Tomita H., Gonda T., Wang S.S., Takashi S., Baik G.H., Shibata W., Diprete B., Betz K.S., Friedman R., Varro A., Tycko B., Wang T.C. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 2011;19(2):257–72. doi: 10.1016/j.ccr.2011.01.020.
70. Tomchuck S.L., Zvezdaryk K.J., Coffelt S.B., Waterman R.S., Danka E.S., Scandurro A.B. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses. *Stem Cells* 2008;26(1):99–107. doi: 10.1634/stemcells.2007-0563.
71. Waterman R.S., Tomchuck S.L., Henkle S.L., Betancourt A.M. A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a pro-inflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype. *PLoS One* 2010;5(4):e10088. doi: 10.1371/journal.pone.0010088.
72. Waterman R.S., Henkle S.L., Betancourt A.M. Mesenchymal stem cell 1 (MSC1)-based therapy attenuates tumor growth whereas MSC2-treatment promotes tumor growth and metastasis. *PLoS One* 2012;7(9):e45590. doi: 10.1371/journal.pone.0045590.
73. Griffin M.D., Elliman S.J., Cahill E., English K., Ceredig R., Ritter T. Concise review: adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: how well are we joining the dots? *Stem Cells* 2013;31(10):2033–41. doi: 10.1002/stem.1452.
74. Djouad F., Prence P., Bony C., Tropel P., Apparailly F., Sany J., Noel D., Jorgensen C. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003;102(10):3837–44. doi: 10.1182/blood-2003-04-1193.
75. Ljubic B., Milovanovic M., Volarevic V., Murray B., Bugarski D., Przyborski S., Arsenijevic N., Lukic M.L., Stojkovich M. Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Sci Rep* 2013;3:2298. doi: 10.1038/srep02298.
76. Nemeth K., Leelahavanichkul A., Yuen P.S., Mayer B., Parmelee A., Doi K., Robey P.G., Leelahavanichkul K., Koller B.H., Brown J.M., Hu X., Jelinek I., Star R.A., Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009;15(1):42–9. doi: 10.1038/nm.1905.
77. Spaggiari G.M., Abdelrazik H., Becchetti F., Moretta L. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood* 2009;113(26):6576–83. doi: 10.1182/blood-2009-02-203943.
78. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105(4):1815–22. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
79. Montesinos J.J., de L. Mora-Garcia M., Mayani H., Flores-Figueroa E., Garcia-Rocha R., Fajardo-Orduna G.R., Castro-Manrreza M.E., Weiss-Steider B., Monroy-Garcia A. *In vitro* evidence of the presence of mesenchymal stromal cells in cervical cancer and their role in protecting cancer cells from cytotoxic T cell activity. *Stem Cells Dev* 2013;22(18):2508–19. doi: 10.1089/scd.2013.0084.
80. Razmkhah M., Jaberipour M., Erfani N., Habibagahi M., Talei A.R., Ghaderi A. Adipose derived stem cells (ASCs) isolated from breast cancer tissue express IL-4, IL-10 and TGF-beta1 and upregulate expression of regulatory molecules on T cells: do they protect breast cancer cells from the immune response? *Cell Immunol* 2011;266(2):116–22. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.09.005.
81. Mellor A.L., Munn D.H. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunol Today* 1999;20(10):469–73. doi: 10.1016/s0167-5699(99)01520-0.
82. Uytendhove C., Pilotte L., Theate I., Stroobant V., Colau D., Parmentier N., Boon T., van den Eynde B.J. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003;9(10):1269–74. doi: 10.1038/nm934.
83. Meisel R., Zibert A., Laryea M., Gobel U., Daubener W., Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004;103(12):4619–21. doi: 10.1182/blood-2003-11-3909.
84. Maby-El Hajjami H., Ame-Thomas P., Pangault C., Tribut O., DeVos J., Jean R., Bescher N., Monvoisin C., Dulong J., Lamy T., Feste T., Tarte K. Functional alteration of the lymphoma stromal cell niche by the cytokine context: role of indoleamine-2,3 dioxygenase. *Cancer Res* 2009;69(7):3228–37. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3000.
85. Han Z., Tian Z., Lv G., Zhang L., Jiang G., Sun K., Wang C., Bu X., Li R., Shi Y., Wu M., Wei L. Immunosuppressive effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in inflammatory microenvironment favours the growth of B16 melanoma cells. *J Cell Mol Med* 2011;15(11):2343–52. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01215.x.

86. Ren G., Zhao X., Wang Y., Zhang X., Chen X., Xu C., Yuan Z.R., Roberts A.I., Zhang L., Zheng B., Wen T., Han Y., Rabson A.B., Tischfield J.A., Shao C., Shi Y. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNF α . *Cell Stem Cell* 2012;11(6):812–24. doi: 10.1016/j.stem.2012.08.013.
87. Guilloton F., Caron G., Menard C., Pangault C., Ame-Thomas P., Dulong J., De Vos J., Rossille D., Henry C., Lamy T., Fouquet O., Fest T., Tarte K. Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes. *Blood* 2012;119(11):2556–67. doi: 10.1182/blood-2011-08-370908.
88. Daverey A., Drain A.P., Kidambi S. Physical Intimacy of Breast Cancer Cells with Mesenchymal Stem Cells Elicits Trastuzumab Resistance through Src Activation. *Sci Rep* 2015;5:13744. doi: 10.1038/srep13744.
89. Skolekova S., Matuskova M., Bohac M., Toro L., Durinikova E., Tyciakova S., Demkova L., Gursky J., Kucerova L. Cisplatin-induced mesenchymal stromal cells-mediated mechanism contributing to decreased antitumor effect in breast cancer cells. *Cell Commun Signal* 2016;14:4. doi: 10.1186/s12964-016-0127-0.
90. Teng I.W., Hou P.C., Lee K.D., Chu P.Y., Chu P.Y., Yeh K.T., Jin V.X., Tseng M.J., Tsai S.J., Chang Y.S., Wu C.S., Sun H.S., Tsai K.D., Jeng L.B., Nephew K.P., Huang T.H., Hsiao S.H., Leu Y.W. Targeted methylation of two tumor suppressor genes is sufficient to transform mesenchymal stem cells into cancer stem/initiating cells. *Cancer Res* 2011;71(13):4653–63. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3418.
91. Ono M., Kosaka N., Tominaga N., Yoshioka Y., Takeshita F., Takahashi R.U., Yoshida M., Tsuda H., Tamura K., Ochiya T. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells. *Sci Signal* 2014;7(332):ra63. doi: 10.1126/scisignal.2005231.
92. Bliss S.A., Sinha G., Sandiford O., Williams L., Engelberth D.J., Guiro K., Isenalumhe L.L., Greco S.J., Ayer S., Bryan M., Kumar R., Ponzio N., Rameshwar P. Mesenchymal stem cell-derived exosomes stimulates cycling quiescence and early breast cancer dormancy in bone marrow. *Cancer Res* 2016;76(19):5832–44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1092.
93. Roodhart J.M., Daenen L.G., Stigter E.C., Prins H.J., Gerrits J., Houthuijzen J.M., Gerritsen M.G., Schipper H.S., Backer M.J., van Amersfoort M., Vermaat J.S., Moerer P., Ishihara K., Kalkhoven E., Beijnen J.H., Derksen P.W., Medema R.H., Martens A.C., Brenkman A.B., Voest E.E. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids. *Cancer Cell* 2011;20(3):370–83. doi: 10.1016/j.ccr.2011.08.010.
94. Sugrue T., Brown J.A., Lowndes N.F., Ceredig R. Multiple facets of the DNA damage response contribute to the radioresistance of mouse mesenchymal stromal cell lines. *Stem Cells* 2013;31(1):137–45. doi: 10.1002/stem.1222.
95. Beckermann B.M., Kallifatidis G., Groth A., Frommhold D., Apel A., Mattern J., Salnikov A.V., Moldenhauer G., Wagner W., Diehlmann A., Saffrich R., Schubert M., Ho A.D., Giese N., Buchler M.W., Friess H., Buchler P., Herr I. VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 2008;99(4):622–31. doi: 10.1038/sj.bjc.6604508.
96. Wang H.H., Cui Y.L., Zaorsky N.G., Lan J., Deng L., Zeng X.L., Wu Z.Q., Tao Z., Guo W.H., Wang Q.X., Zhao L.J., Yuan Z.Y., Lu Y., Wang P., Meng M.B. Mesenchymal stem cells generate pericytes to promote tumor recurrence via vasculogenesis after stereotactic body radiation therapy. *Cancer Lett* 2016;375(2):349–59. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.033.
97. Zhu W., Huang L., Li Y., Zhang X., Gu J., Yan Y., Xu X., Wang M., Qian H., Xu W. Exosomes derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote tumor growth *in vivo*. *Cancer Lett* 2012;315(1):28–37. doi: 10.1016/j.canlet.2011.10.002.
98. Huang W.H., Chang M.C., Tsai K.S., Hung M.C., Chen H.L., Hung S.C. Mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of tumors in mice. *Oncogene* 2013;32(37):4343–54. doi: 10.1038/onc.2012.458.
99. Kozłowski L., Zakrzewska I., Tokajuk P., Wojtukiewicz M.Z. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. *Rocz Akad Med Białymst* 2003;48:82–4. PMID: 14737948.
100. Ho I.A., Toh H.C., Ng W.H., Teo Y.L., Guo C.M., Hui K.M., Lam P.Y. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells suppress human glioma growth through inhibition of angiogenesis. *Stem Cells* 2013;31(1):146–55. doi: 10.1002/stem.1247.
101. Roccaro A.M., Sacco A., Maiso P., Azab A.K., Tai Y.T., Reagan M., Azab F., Flores L.M., Campigotto F., Weller E., Anderson K.C., Scadden D.T., Ghibrial I.M. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. *J Clin Invest* 2013;123(4):1542–55. doi: 10.1172/JCI66517.
102. Sun B., Roh K-H., Park J-P., Lee S-R., Park S-B., Jung J-W., Kang S-K., Lee Y-S., Kang K-S. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model. *Cytotherapy* 2009;11(3):289–98, 1 p following 298. doi: 10.1080/14653240902807026.
103. Qiao L., Xu Z., Zhao T., Zhao Z., Shi M., Zhao R.C., Ye L., Zhang X. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. *Cell Res* 2008;18(4):500–7. doi: 10.1038/cr.2008.40.
104. Otsu K., Das S., Houser S.D., Quadri S.K., Bhattacharya S., Bhattacharya J. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. *Blood* 2009;113(18):4197–205. doi: 10.1182/blood-2008-09-176198.
105. Lee R.H., Kim B.C., Choi I.S., Kim H., Choi H.S., Suh K.T., Bae Y.C., Jung J.S. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cell Physiol Biochem* 2004;14(4–6):311–24. doi: 10.1159/000080341.
106. Wagner W., Wein F., Seckinger A., Frankhauser M., Wirkner U., Krause U., Blake J., Schwager C., Eckstein V., Ansoorge W., Ho A.D. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp Hematol* 2005;33(11):1402–16. doi: 10.1016/j.exphem.2005.07.003.
107. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F.C., Deans R.J., Krause D.S., Keating A. Clarification of the nomenclature for MSC: the international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy* 2005;7(5):393–5. doi: 10.1080/14653240500319234.
108. Riekstina U., Cakstina I., Parfejevs V., Hoogduijn M., Jankovskis G., Muiznieks I., Muceniece R., Ancans J. Embryonic stem cell marker expression pattern in human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, heart and dermis. *Stem Cell Rev* 2009;5(4):378–86. doi: 10.1007/s12015-009-9094-9.
109. Brennen W.N., Chen S., Denmeade S.R., Isaaks J.T. Quantification of Mesenchymal Stem Cells (MSCs) at sites of human prostate cancer. *Oncotarget* 2013;4(1):106–17. doi: 10.18632/oncotarget.805.
110. Lee M.W., Ryu S., Kim D.S., Lee J.W., Sung K.W., Koo H.H., Yoo K.H. Mesenchymal stem cells in suppression or progression of hematologic malignancy: current status and challenges. *Leukemia* 2019;33(3):597–611.
111. Pessina A., Piccirillo M., Mineo E., Catalani P., Gribaldo L., Marafante E., Neri M.G., Raixnondi A. Role of SR-4987 stromal cells in the modulation of doxorubicin toxicity to *in vitro* granulocyte-macrophage progenitors (CFU-GM). *Life Sci* 1993;65(5):513–23. doi: 10.1016/S0024-3205(99)00272-6.
112. Pascucci L., Cocce V., Bonomi A., Ami D., Ceccarelli P., Ciusani E., Viganò L., Locatelli A., Sisto F., Doglia S.M., Parati E., Bernardo M.E., Muraca M., Alessandr G., Bondiolotti G., Pessina A. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit *in vitro* tumor growth: a new approach for drug delivery. *J Control Release* 2014;192:262–70. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.07.042.
113. Cocce V., Farronato D., Brini A.T., Masia C., Gianni A.B., Piovani G., Sisto F., Alessandrini G., Angiero F., Pessina A. Drug Loaded Gingival Mesenchymal Stromal Cells (GinPa-MSCs) Inhibit *In Vitro* Proliferation of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Sci Rep* 2017;7(1):9376. doi: 10.1038/s41598-017-09175-4.
114. Bonomi A., Steimberg N., Benetti A., Berenzi A., Alessandrini G., Pascucci L., Boniotti J., Coccè V., Sordi V., Pessina A., Mazzoleni G. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit the growth of multiple myeloma cells in a dynamic 3D culture system. *Hematol Oncol* 2017;35(4):693–702. doi: 10.1002/hon.2306.
115. Енукашвили Н.И., Коткас И.Е., Иволгин Д.А., Боголюбов Д.С., Котова А.В., Боголюбова И.О., Багаева В.В., Левчук К.А., Масленникова И.И., Артамонов А.Ю., Марченко Н.В., Миндукшев И.В. Детектирование клеток, содержащих интернализированные мультидоменные магнитные наночастицы оксида железа (II, III), методом магнитно-резонансной томографии. *Журнал технической физики* 2020;90(9):1418–27. [Erukashvili N.I., Kotkas I.E., Ivolgin D.A., Bogolubov D.S., Kotova A.V., Bogolubova I.O., Bagaeva V.V., Levchuk K.A., Maslennikova I.I., Artamonov A.U., Marchenko N.V., Mindukshv I.V. Detection of cells containing internalized multi-domain magnetic nanoparticles of iron oxide (II, III) by magnetic resonance imaging. *Jurnal tehnichej fiziki = Journal of Technical Physics* 2020;90(9):1418–27. (In Russ.)].

116. Roger M., Clavreul A., Venier-Julienne M.C., Passirani C., Sindji L., Schiller P., Montero-Menei C., Menei P. Mesenchymal stem cells as cellular vehicles for delivery of nanoparticles to brain tumors. *Biomaterials* 2010;31(32):8393–401. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.048.
117. Li Y., Zhou Y., Li X., Sun J., Ren Z., Wen W., Yang X., Han G. A Facile Approach to Upconversion Crystalline CaF₂: Yb⁽³⁺⁾, Tm⁽³⁺⁾@mSiO₂ Nanospheres for Tumor Therapy. *RSC Adv* 2016;6(44):38365–70. doi: 10.1039/C6RA04167A.
118. Banerji S.K., Hayes M.A. Examination of nonendocytotic bulk transport of nanoparticles across phospholipid membranes. *Langmuir* 2007;23(6):3305–13. doi: 10.1021/la0622875.
119. Sadhukha T., O'Brien T.D., Prabha S. Nano-engineered mesenchymal stem cells as targeted therapeutic carriers. *J Control Release* 2014;196:243–51. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.10.015.
120. Li L., Guan Y., Liu H., Hao N., Liu T., Meng X., Fu C., Li Y., Qu Q., Zhang Y., Ji S., Chen L., Chen D., Tang F. Silica nanorattle-doxorubicin-anchored mesenchymal stem cells for tumor-tropic therapy. *ACS Nano* 2011;5(9):7462–70. doi: 10.1021/nn202399w.
121. Wang W., Li W., Ou L., Flick E., Mark P., Nesselmann C., Lux C.A., Gatzel H.-H., Kaminski A., Liebold A., Lützw K., Lendlein A., Li R.-K., Steinhoff G., Ma N. Polyethylenimine-mediated gene delivery into human bone marrow mesenchymal stem cells from patients. *J Cell Mol Med* 2011;15(9):1989–98. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01130.x.
122. Huang X., Zhang F., Wang H., Niu G., Choi K.Y., Swierczewska M., Zhang G., Gao H., Wang Z., Zhu L., Choi H.S., Lee S., Chen X. Mesenchymal stem cell-based cell engineering with multifunctional mesoporous silica nanoparticles for tumor delivery. *Biomaterials* 2013;34(7):1772–80. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.032.
123. Layek B., Sadhukha T., Panyam J., Prabha S. Nano-Engineered Mesenchymal Stem Cells Increase Therapeutic Efficacy of Anticancer Drug Through True Active Tumor Targeting. *Mol Cancer Ther* 2018;17(6):1196–206. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0682.
124. Moku G., Layek B., Trautman L., Putnam S. Improving Payload Capacity and Anti-Tumor Efficacy of Mesenchymal Stem Cells Using TAT Peptide Functionalized Polymeric Nanoparticles. *Cancers (Basel)* 2019;11(4):491. doi: 10.3390/cancers11040491.
125. Marofi F., Vahedi G., Biglari A., Esmaeilzadeh A., Athari S.S. Mesenchymal Stromal/Stem Cells: A New Era in the Cell-Based Targeted Gene Therapy of Cancer. *Front Immunol* 2017;8:1770. doi: 10.3389/fimmu.2017.01770.
126. Zhang J., Kale V., Chen M. Gene-directed enzyme prodrug therapy. *AAPS J* 2015;17(1):102–10. doi: 10.1208/s12248-014-9675-7.
127. Tsao A.S., Kim E.S., Hong W.K. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J Clin* 2004;54(3):150–80. doi: 10.3322/canjclin.54.3.150.
128. Kucerova L., Altanerova V., Matuskova M., Tyciakova S., Altaner C. Adipose Tissue-Derived Human Mesenchymal Stem Cells Mediated Prodrug Cancer Gene Therapy. *Cancer Res* 2007;67(13):6304–13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4024.
129. Alieva M., Bago J.R., Aguilar E., Soler-Botija C., Villa O.F., Molet J., Gambhir S.S., Rubio N., Blanco J. Glioblastoma therapy with cytotoxic mesenchymal stromal cells optimized by bioluminescence imaging of tumor and therapeutic cell response. *PLoS One* 2012;7(4):e35148. doi: 10.1371/journal.pone.0035148.
130. Kucerova L., Matuskova M., Pastorakova A., Tyciakova S., Jakubikova J., Bohovic R., Altanerova V., Altaner C. Cytosine deaminase expressing human mesenchymal stem cells mediated tumour regression in melanoma bearing mice. *J Gene Med* 2008;10(10):1071–82. doi: 10.1002/jgm.1239.
131. Cavarretta I.T., Altanerova V., Matuskova M., Kucerova L. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells expressing prodrug-converting enzyme inhibit human prostate tumor growth. *Mol Ther* 2010;18(1):223–31. doi: 10.1038/mt.2009.237.
132. Martinez-Quintanilla J., Bhere D., Heidari P., He D., Mahmood U., Shah K. Therapeutic efficacy and fate of bimodal engineered stem cells in malignant brain tumors. *Stem Cells* 2013;31(8):1706–14. doi: 10.1002/stem.1355.
133. Studeny M., Marini F.C., Champlin R.E., Zompetta C., Fidler I.J., Andreeff M. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res* 2002;62(13):3603–8. PMID: 12097260.
134. Shah K. Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy. *Adv Drug Delivery Rev* 2012;64(8):739–48. doi: 10.1016/j.addr.2011.06.010.
135. Chen X., Lin X., Zhao J., Shi W., Zhang H., Wang Y., Kan B., Du B., Wang B., Wei Y., Liu Y., Zhao X. A tumor-selective biotherapy with prolonged impact on established metastases based on cytokine gene-engineered MSCs. *Mol Ther* 2008;16(4):749–56. doi: 10.1038/mt.2008.3.
136. Duan X., Guan H., Cao Y., Kleinerman E.S. Murine bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interleukin-12 gene delivery into Ewing sarcoma tumors. *Cancer* 2009;115(1):13–22. doi: 10.1002/cncr.24013.
137. Gao P., Ding Q., Wu Z., Jiang H., Fang Z. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma. *Cancer Lett* 2010;290(2):157–66. doi: 10.1016/j.canlet.2009.08.031.
138. Ryu C.H., Park S.H., Park S.A., Kim S.M., Lim J.Y., Jeong C.H., Yoon W.-S., Oh W.-I., Sung Y.C., Jeun S.-S. Gene therapy of intracranial glioma using interleukin 12-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Hum. Gene Ther* 2011;22(6):733–43. doi: 10.1089/hum.2010.187.
139. Jing W., Chen Y., Lu L., Hu X., Shao C., Zhang Y., Zhou X., Zhou Y., Wu L., Liu R., Fan K., Jin G. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells producing IL15 eradicate established pancreatic tumor in syngeneic mice. *Mol Cancer Ther* 2014;13(8):2127–37. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0175.
140. Wong S.H.M., Kong W.Y., Fang C.M., Loh H.S., Chuah L.-H., Abdullah S., Ngai S.C. The TRAIL to cancer therapy: Hindrances and potential solutions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;143:81–94. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.08.008.
141. Grisendi G., Bussolari R., Cafarelli L., Petak I., Rasini V., Veronesi E., De Santis G., Spano C., Tagliazzucchi M., Barti-Juhasz H., Scarabelli L., Bambi F., Frassoldati A., Rossi G., Casali C., Morandi U., Horwitz E.M., Paolucci P., Conte P., Dominici M. Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy. *Cancer Res* 2010;70(9):3718–29. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1865.
142. Foppiani E.M., Candini O., Mastrolia I., Murgia A., Grisendi G., Samarelli A.V., Boscaini G., Pacchioni L., Pinelli M., De Santis G., Horwitz E.M., Veronesi E., Dominici M. Impact of HOXB7 overexpression on human adipose-derived mesenchymal progenitors. *Stem Cell Res Ther* 2019;10(1):101. doi: 10.1186/s13287-019-1200-6.
143. Starnoni M., Pinelli M., De Santis G. Surgical Wound Infections in Plastic Surgery: Simplified, Practical, and Standardized Selection of High-risk Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(4):e2202. doi: 10.1097/GOX.0000000000002202.
144. Loebinger M.R., Eddaoudi A., Davies D., James S.M. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer. *Cancer Res* 2009;69(10):4134–42. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4698.
145. Grisendi G., Bussolari R., Veronesi E., Piccinno S., Burns J.S., De Santis G., Loschi P., Pignatti M., Di Benedetto F., Ballarin R., Di Gregorio C., Guarneri V., Piccinini L., Horwitz E.M., Paolucci P., Conte P., Dominici M. Understanding tumor-stroma interplays for targeted therapies by armed mesenchymal stromal progenitors: the Mesenkillers. *Am J Cancer Res* 2011;1(6):787–805. PMID: 22016827.
146. Grisendi G., Spano C., D'Souza N., Rasini V., Veronesi E., Prapa M., Petrachi T., Piccinno S., Rossignoli F., Burns J.S., Fiorcari S., Granchi D., Baldini N., Horwitz E.M., Guarneri V., Conte P., Paolucci P., Dominici M. Mesenchymal progenitors expressing TRAIL induce apoptosis in sarcomas. *Stem Cells* 2015;33(3):859–869. doi: 10.1002/stem.1903.
147. D'Souza N., Rossignoli F., Golinelli G., Grisendi G., Spano C., Candini O., Osturu S., Catani F., Paolucci P., Horwitz E.M., Dominici M. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. *BMC Med* 2015;13:186. doi: 10.1186/s12916-015-0426-0.
148. Raja J., Ludwig J.M., Gettinger S.N., Schalper K.A., Kim H.S. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):140. doi: 10.1186/s40425-018-0458-z.
149. Nakashima H., Kaur B., Chiocca E.A. Directing systemic oncolytic viral delivery to tumors via carrier cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(2-3):119–26. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.02.004.
150. Yong R.L., Shinjima N., Fuego J., Gumin J., Vecil G.G., Marini F.C., Bogler O., Andreeff M., Lang F.F. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells for intravascular delivery of oncolytic adenovirus Delta24-RGD to human gliomas. *Cancer Res* 2009;69(23):8932–40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3873.
151. Xia X., Ji T., Chen P., Li X., Fang Y., Gao Q., Liao S., You L., Xu H., Ma Q., Wu P., Hu W., Wu M., Cao L., Li K., Weng Y., Han Z., Wei J., Liu R., Wang S., Xu G., Wang D., Zhou J., Ma D. Mesenchymal stem

- cells as carriers and amplifiers in CRAd delivery to tumors. *Mol Cancer* 2011;10:134. doi: 10.1186/1476-4598-10-134.
152. Ong H.T., Federspiel M.J., Guo C.M., Ooi L.L., Russell S.J., Peng K.W., Hui K.M. Systemically delivered measles virus-infected mesenchymal stem cells can evade host immunity to inhibit liver cancer growth. *J Hepatol* 2013;59(5):999–1006. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.010.
153. Kean T.J., Lin P., Caplan A.I., Dennis J.E. MSCs: Delivery Routes and Engraftment, Cell-Targeting Strategies, and Immune Modulation. *Stem Cells Int* 2013;2013:732742. doi: 10.1155/2013/732742.
154. Nakamizo A., Marini F., Amano T., Khan A., Studeny M., Gumin J., Chen J., Hentschel S., Vecil G., Dembinski J., Andreeff M., Lang F.F. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 2005;65(8):3307–18. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1874.
155. Yang Y., Zhang X., Lin F., Xiong M., Fan D., Yuan X., Fan D., Yuan X., Lu Y., Song Y., Zhang Y., Hao M., Ye Z., Zhang Y., Wang J., Xiong D. Bispecific CD3-HAC carried by E1A-engineered mesenchymal stromal cells against metastatic breast cancer by blocking PD-L1 and activating T cells. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):46. doi: 10.1186/s13045-019-0723-8.
156. Knoop K., Schwenk N., Schmohl K., Muller A., Zach C., Cyran C., Carlsen J., Böning G., Bartenstein P., Göke B., Wagner E., Nelson P.J., Spitzweg C. Mesenchymal stem cell-mediated, tumor stroma-targeted radioiodine therapy of metastatic colon cancer using the sodium iodide symporter as theranostic gene. *J Nucl Med* 2015;56(4):600–6. doi: 10.2967/jnumed.114.146662.
157. Komarova S., Roth J., Alvarez R., Curiel D.T., Pereboeva L. Targeting of mesenchymal stem cells to ovarian tumors via an artificial receptor. *J Ovarian Res* 2010;3:12. doi: 10.1186/1757-2215-3-12.
158. De Becker A., Riet I.V. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: How to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells* 2016;8(3):73–87. doi: 10.4252/wjsc.v8.i3.73.
159. Roth J.C., Curiel D.T., Pereboeva L. Cell vehicle targeting strategies. *Gene Ther* 2008;15(10):716–29. doi: 10.1038/gt.2008.38.
160. Arbab A.S., Jordan E.K., Wilson L.B., Yocum G.T., Lewis B.K., Frank J.A. *In vivo* trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells. *Hum Gene Ther* 2004;15(4):351–60. doi: 10.1089/104303404322959506.
161. Fiarresga A., Mata M.F., Cavaco-Goncalves S., Selas M., Simoes I.N., Oliveira E., Carrapiço B., Cardim N., Cabral J.M.S., Ferreira R.C., da Silva C.L. Intracoronary Delivery of Human Mesenchymal/Stromal Stem Cells: Insights from Coronary Microcirculation Invasive Assessment in a Swine Model. *PLoS One* 2015;10(10):e0139870. doi: 10.1371/journal.pone.0139870.
162. Silva L.H., Cruz F.F., Morales M.M., Weiss D.J., Rocco P.R. Magnetic targeting as a strategy to enhance therapeutic effects of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther* 2017;8(1):58. doi: 10.1186/s13287-017-0523-4.
163. Rosenblum D., Joshi N., Tao W., Karp J.M., Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun* 2018;9(1):1410. doi: 10.1038/s41467-018-03705-y.
164. Kim S.M., Kim D.S., Jeong C.H., Kim J.H., Jeon H.B., Kwon S.-J., Jeun S.-S., Yang Y.S., Oh W., Chang J.W. CXC chemokine receptor 1 enhances the ability of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells to migrate toward gliomas. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;407(4):741–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.03.093.
165. Liu B., Yan L., Zhou M. Target selection of CAR T cell therapy in accordance with the TME for solid tumors. *Am J Cancer Res* 2019;9(2):228–41. PMID: 30906625.
166. Golinelli G., Grisendi G., Prapa M., Bestagno M., Spano C., Rossignoli F., Bambi F., Sardi I., Cellini M., Horwitz E.M., Fletti A., Pavesi G., Dominici M. Targeting GD2-positive glioblastoma by chimeric antigen receptor empowered mesenchymal progenitors. *Cancer Gene Ther* 2020;27(7-8):558–70. doi: 10.1038/s41417-018-0062-x.
167. Balyasnikova I.V., Franco-Gou R., Mathis J.M., Lesniak M.S. Genetic modification of mesenchymal stem cells to express a single-chain antibody against EGFRvIII on the cell surface. *J Tissue Eng Regen Med* 2010;4(4):247–58. doi: 10.1002/term.228.
168. Segaliny A.I., Cheng J.L., Farhoodi H.P., Toledano M., Yu C.C., Tierra B., Hildebrand L., Liu L., Liao M.J., Cho J., Liu D., Sun L., Gulsen G., Su M.-Y., Sah R.L., Zhao W. Combinatorial targeting of cancer bone metastasis using mRNA engineered stem cells. *EBioMedicine* 2019;45:39–57. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.047.
169. Zhu Y., Bassoff N., Reinshagen C., Bhare D., Nowicki M.O., Lawler S.E., Roux J., Shah K. Bi-specific molecule against EGFR and death receptors simultaneously targets proliferation and death pathways in tumors. *Sci Rep* 2017;7(1):2602. doi: 10.1038/s41598-017-02483-9.
170. Einem J., Peter S., Gunther C., Volk H.-D., Grutz G., Salat C., Stoetzer O., Nelson P.J., Michl M., Modest D.P., Holch J.W., Angele M., Bruns C., Niess H., Heinemann V. Treatment of advanced gastrointestinal cancer with genetically modified autologous mesenchymal stem cells – TREAT-ME-1 – a phase I, first in human, first in class trial. *Oncotarget* 2017;8:80156–66. doi: 10.18632/oncotarget.20964.
171. Niess H., von Einem J.C., Thomas M.N., Michl M., Angele M.K., Huss R., Günther C., Nelson P.J., Bruns C.J., Heinemann V. Treatment of advanced gastrointestinal tumors with genetically modified autologous mesenchymal stromal cells (TREAT-ME1): study protocol of a phase I/II clinical trial. *BMC Cancer* 2015;15:237. doi: 10.1186/s12885-015-1241-x.
172. Golinelli G., Mastrolia I., Aramini B., Masciale V., Pinelli M., Pacchioni L., Casari G., Dall’Ora M., Pereira-Soares M.B., Damasceno P.K.F., Silva D.N., Dominici M., Grisendi G. Arming Mesenchymal Stromal/Stem Cells Against Cancer: Has the Time Come? *Front Pharmacol* 2020;11:529921. doi: 10.3389/fphar.2020.529921.
173. Clinicaltrials.gov. Targeted Stem Cells Expressing TRAIL as a Therapy for Lung Cancer (TACTICAL) [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03298763>. Date of access – 02.03.2021.
174. Clinicaltrials.gov. Mesenchymal stem cells (MSC) for ovarian cancer [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02530047>. Date of access – 02.03.2021.
175. Clinicaltrials.gov. MV-NIS Infected Mesenchymal Stem Cells in Treating Patients With Recurrent Ovarian Cancer [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02068794>. Date of access – 02.03.2021.
176. Clinicaltrials.gov. Oncolytic Adenovirus DNX-2401 in Treating Patients With Recurrent High-Grade Glioma [Internet]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896568>. Date of access – 02.03.2021.
177. Spano C., Grisendi G., Golinelli G., Rossignoli F., Prapa M., Bestagno M., Candini O., Petrachi T., Recchia A., Miselli F., Rovesti G., Orsi G., Maiorana A., Manni P., Veronesi E., Piccinno M.S., Murgia A., Pinelli M., Horwitz E.M., Cascinu S., Conte P., Dominici M. Soluble TRAIL Armed Human MSC As Gene Therapy For Pancreatic Cancer. *Sci Rep* 2019;9(1):1788. doi: 10.1038/s41598-018-37433-6.
178. Wang Y., Zhang Z., Chi Y., Zhang Q., Xu F., Yang Z., Meng L., Yang S., Yan S., Mao A., Zhang J., Yang Y., Wang S., Cui J., Liang L., Ji Y., Han Z.-B., Fang X., Han Z.C. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death Dis* 2013;4(12):e950. doi: 10.1038/cddis.2013.480.
179. Айзенштадт А.А., Иволгин Д.А., Сказина М.А., Котелевская Е.А., Елсукова Л.В., Золина Т.Л., Пономарцев Н.В., Галактионов Н.К., Галембо И.А., Масленникова И.И., Енукашвили Н.И. Характеристики мезенхимных стромальных клеток пупочного канатика человека при длительном культивировании *in vitro*. Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова 2018;10(1):11–9. [Aizenshtadt A.A., Ivolgin D.A., Skazina M.A., Kotelevskaya E.A., Elskukova L.V., Zolina T.L., Ponomartsev N.V., Galaktionov N.K., Galembo I.A., Maslennikova I.I., Enuakashvili N.I. Characteristics of human umbilical cord mesenchymal stromal cells under long term *in vitro* cultivation. Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova = Bulletin of NWSMU n.a. I.I. Mechnikov 2018;10(1):11–9. (In Russ.)].
180. Tang Q., Chen Q., Lai X., Liu S., Chen Y., Zheng Z., Xie Q., Maldonado M., Cai Z., Qin S., Ho G., Ma L. Malignant Transformation Potentials of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Both Spontaneously and via 3-Methylcholanthrene Induction. *PLoS ONE* 2013;8(12):e81844. doi: 10.1371/journal.pone.0081844.