

Білий Д.Д., кандидат ветеринарних наук

Дніпропетровський державний аграрний університет

РОЛЬ АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ У ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМАХ НОВОУТВОРЕНЬ

Рецензенти: кандидат ветеринарних наук І.Г. Ткачук,

кандидат ветеринарних наук О.В. Семьонов

Проведено аналіз наукової інформації щодо участі активатора плазміногену у механізмах утворення та росту пухлинної тканини, представленої у відкритому друці. Згідно з літературними джерелами, даний фактор відіграє важливу роль у процесах ангіогенезу новоутворень, міграції та адгезії неоплазійних клітин. На сьогоднішній момент доведено, що рівень активатора плазміногену корелює із прогнозуванням агресивності та поведінки пухлин, що, враховуючи недостатню вивченість механізмів онкогенезу (особливо у тварин), визначає актуальність даної проблеми та необхідність подальшого її дослідження.

Ключові слова: *пухлина, система гемостазу, активатор плазміногену, метастазування, фібринолітична активність.*

Постановка проблеми. Інгібітори активатора плазміногену (РАІ-1, РАІ-2), за даними авторів, беруть участь у регуляторних механізмах активації плазміногену за пухлин, зокрема через вплив на адгезію молекул. Незважаючи на те, що тканинний і урокіназний інгібітори схожі за структурою, їх фізіологічне значення відрізняється. Так доведена роль першого у механізмах фібринолізу, а другої – клітинної міграції, особливо за раку [8].

Аналіз основних досліджень і публікацій. За новоутворень основним ферментом системи активатора плазміногену є плазмін, який відповідає за деградацію фібрину у розчинні продукти розпаду. Його активація з плазміногену опосередкована двома факторами: тканинним і урокіназним типом активатора плазміногену, які шляхом «погіршення» протеолітичного позаклітинного матриксу, беруть участь у механізмах дисемінації пухлинних клітин та процесах клітинної адгезії. Зокрема авторами, за раку молочної залози, встановлена роль тканинного активатора плазміногену у передачі сигналу,

міграції та фіксації неоплазійних клітин. Тому збільшення його рівня свідчить про агресивну поведінку пухлини та погіршує прогноз [15].

Гострий промієлоцитарний лейкоз у щурів супроводжується істотним підвищенням рівня гемостатичних показників, зокрема двох маркерів фібринолізу: D-димеру (на 72 %) та інгібітора активатора плазміногену 1 типу (на 51 %) [6].

Тканинний активатор плазміногену (tPA), окрім участі у фібринолізі відіграє різні функції, зокрема за протокової аденокарциноми він надлишково експресується і виконує важливу роль у процесах проліферації, інвазії і ангиогенезу шляхом участі у трансформації епітеліальних клітин і пухлинних фібробластів [11].

Активатор плазміногену відіграє важливу роль у фібринолізі, процесах відновлення тканин та пухлинній інвазії. Ендотеліальні клітини продукують активатор тканинного типу (t-PA), який являє собою ключовий фактор фібринолізу, а також інгібітор плазміногенного активатора типу 1 та 2 (урокиназного типу: u-PA) [13].

На моделі молочної аденокарциноми мишей доведено вплив активатора плазміногену на ймовірність формування метастазів - його рівень у пухлинах з високим потенціалом метастазування у 3,3 разу вищий, ніж у клітинах аденокарциноми молочної залози [9]. Він виявляється на ранніх стадіях неогенезу з подальшим підвищенням рівня до 37 діб після трансплантації та помітним зниженням на 48-й день [10].

Відзначено падіння загальної фібринолітичної активності у період розвитку неоплазії, що пов'язано із зниженням урокиназного активатора плазміногену та виявленням тканинного типу [1].

В останні роки авторам вдалось виділити близько 40 інгібіторів ферментів малого розміру, які беруть безпосередню участь у підтримці гемостазу в організмі та можуть виступати у якості перспективних засобів при проведенні хіміотерапії [2].

Не було встановлено кореляції рівня активатора плазміногену серинових протеаз зі такими визнаними прогностичними чинниками, як вік, розмір пухлини, ураження лімфатичних вузлів, гістологічним типом, ступенем анаплазії.

В той же час виявлена залежність її з статусом рецепторів естрогену та прогестерону. Серед рецептор-позитивних новоутворень значна кількість пацієнтів мала низьку активність активатора плазміногену, були відсутні ознаки захворювання на фоні більшого відсотка виживаємості. Аналіз свідчить про те, що за раку молочної залози даний показник виступає прогностичним фактором без рецидивного періоду, загальної виживаємості та тривалості життя [14].

Рівень урокіназного типу активатора плазміногену та його рецептора uPAR у більшості випадків підвищується за злоякісних пухлин, отже, гальмування цієї пухлинносоціюваної системи активації плазміногену являє собою привабливу мішень для терапевтичних стратегій. Зокрема за новоутворень молочної залози у щурів отримано позитивний результат при застосуванні WX-UK1 to Brown Norwegian (BN), який володіє антипротеолітичними властивостями та у якості монотерапії пригнічує неоплазійний ріст та метастазування [12].

Доведено, що у собак за тромбозу зовнішній активатор плазміногену має більш питому тромболітичну «вагу», ніж урокіназа, та може викликати тромболізис безсистемної активації фібринолітичної активності [7].

За новоутворень активатор плазміногену, розташований на поверхні клітин MCF-10CA1 (клітини, виділені із неоплазійної тканини за доброякісної фіброзно-кістозної мастопатії, які після «обробки» набували властивості до метастазування), підтримує істотно більш високі показники рівня плазміну у порівнянні із клітинами MCF-10A («базові» клітини доброякісної фіброзно-кістозна мастопатії), забезпечуючи функціонування механізму підвищення фібринолітичної активності. Метастатичний потенціал MCF-10CA1 виражається зростанням рівня урокінази і зниженням – інгібітору плазміногену (PAI-1) у порівнянні із MCF-10A клітинами. Дані результати показують, що пухлинносоціюваний фібринолітичний механізм є ключовою відмінною рисою між метастатичними MCF10-CA1 і нормальними MCF-10A клітинами [4].

Інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1), парадоксально підсилює прогресування пухлини і ангіогенез, однак механізм підтримки цієї ролі досконально не вивчений. Авторами доведено, що PAI-1 має важливе значення для захисту клітин ендотелію (ECs) за FasL-опосередкованого апоптозу [3].

Рівень тканинного типу активатора плазміногену (tPA) за новоутворень молочної залози коливається у широкому діапазоні. Він був незначним при великих за розмірами неоплазіях, що свідчить про низьку диференціацію їх клітин, естроген-негативність, анеуплоїдію. В даних випадках говорять про високу ймовірність укорочення безрецидивного періоду, загальної виживає мості пацієнтів, що вказує на підвищену агресивність новоутворення та несприятливий прогноз за пухлин молочної залози. В той же час не було встановлено достовірного зв'язку даного показника з прогнозом за різних типів неоплазій при проведенні хіміотерапії [5].

Висновки:

1. Представлені на сьогоднішній момент у доступній літературі відомості щодо участі гемостазіологічної системи у патогенезі онкогенезу свідчать про те, що один із її компонентів – активатор плазміногену безпосередньо задіяний у зазначених процесах: коливання його рівня відповідають ступеню злоякісності новоутворення і дозволяють прогнозувати поведінку неоплазії.

2. За новоутворень різного генезу активатор плазміногену бере участь у дисемінації та адгезії пухлинних клітин.

3. Недостатня вивченість (особливо у тварин) взаємного впливу механізмів згортання та фібринолізу та неоплазії, зокрема даної ланки системи гемостазу, обумовлює необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Alonso D.F. Impairment of fibrinolysis during the growth of two murine mammary adenocarcinomas / D.F. Alonso, E.F. Farías, E. Bal de Kier Joffé // *Cancer Lett.* – 1993. – V. 70(3). – P. 181–187.
2. Aoyagi T. Enzyme inhibitors in relation to cancer therapy. / T. Aoyagi, M. Ishizuka, T. Takeuchi, H. Umezawa // *Jpn. J. Antibiot.* – 1977. – V. 30. – P. 121–132.
3. Bajou K. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Protects Endothelial Cells from FasL-Mediated Apoptosis / K. Bajou, H. Peng, W.E. Laug, C. Maillard, A. Noe, J.M. Foidart, J.A. Martia, Y.A. DeClerck // *Cancer Cell.* – 2008. – V. 14, Iss. 4. – P. 324–334
4. Carter J. C. Enhanced Cell-Associated Fibrinolytic Pathway but Not Coagulation Pathway Activity Contributes to Motility in Metastatic Breast Cancer Cells / J. C. Carter, R. A Campbell, J. A. Gibbons, A. S. Wolberg, F. C. Church // *Pathology and Laboratory Medicine.* – 2009. – V. 8. – P. 265–268.
5. Corte M.D., Tissue-type plasminogen activator (tPA) in breast cancer: rela-

- tionship with clinicopathological parameters and prognostic significance / M.D. Corte., P. Vérez, J.C. Rodríguez, A. Roibás, M.L. Domínguez, M.L. Lamelas, J. Vázquez, J.L. García Muñiz, M.T. Allende, L.O. González, A. Fueyo, F. Vizoso // *Breast Cancer Res.* – 2005. – V. 90(1). – P. 33–40.
6. Iversen P.O. A combined immunostimulatory and immunoinhibitory short interference RNA reduces hypercoagulability in a rat model of acute promyelocytic leukaemia / P.O. Iversen, D.R. Sørensen, M. Sioud // *Thromb. Haemost.* – 2010. - V. 104(2). – P. 350–354.
 7. Korninger C. Thrombolysis with human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in dogs with femoral vein thrombosis / C. Korninger, O. Matsuo, R. Suy, J. M. Stassen, D. Collen // *J. Clin. Invest.* – 1982. – V. 69(3). – P. 573–580.
 8. Myöhänen H. Regulation and interactions in the activation of cell-associated plasminogen / H. Myöhänen, A. Vaheri // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2004. – V. 61(22). – P. 2840–2858.
 9. Pereyra-Alfonso S. Correlation between urokinase-type plasminogen activator production and the metastasizing ability of two murine mammary adenocarcinomas / S. Pereyra-Alfonso, A. Haedo, E. Bal de Kier Joffé // *Int. J. Cancer.* – 1988. – V. 42(1). – P. 59–63.
 10. Pereyra-Alfonso S. Urokinase-type plasminogen activator activity increases during the growth of two murine mammary adenocarcinomas with different metastasizing abilities / S. Pereyra-Alfonso, G.R. Solarz, E. Bal de Kier Joffé // *Clin. Exp. Metastasis.* – 1992. – V.10(6). – P. 395–401.
 11. Roda O. Galectin-1 is a novel functional receptor for tissue plasminogen activator in pancreatic cancer / O. Roda, E. Ortiz-Zapater, N. Martínez-Bosch, R. Gutiérrez-Gallego, M. Vila-Perelló, C. Ampurdanés, H.J. Gabius, S. André, D. Andreu, F.X. Real, P. Navarro // *Gastroenterology.* – 2009. – P. 136(4). – V. 1379–1390.
 12. Setyono-Han B. Suppression of rat breast cancer metastasis and reduction of primary tumour growth by the small synthetic urokinase inhibitor WX-UK1 / B. Setyono-Han, J. Stürzebecher, W.A. Schmalix, B. Muehlenweg, A.M. Sieuwerts, M. Timmermans, V. Magdolen, M. Schmitt, J.G. Klijn, J.A. Foekens // *Thromb. Haemost.* – 2005. – V.93(4). – P. 779–786.
 13. van Hinsbergh V.W. Regulation of the synthesis and secretion of plasminogen activators by endothelial cells / V.W. van Hinsbergh // *Haemostasis.* – 1988. – V. 18(4-6). – P. 307–327.
 14. Yamashita J. Breast cancer prognosis is poor when total plasminogen activator activity is low / J. Yamashita, M. Ogawa, K. Inada, S. Yamashita, Y. Nakashima, T. Saishoji, K. Nomura // *Br. J. Cancer.* -1993. – V. 67(2). – P. 374–378.
 15. Zorio E. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms / E. Zorio, J. Gilabert-Estellés, F. España, L.A. Ramón, R. Cosín, A. Estellés // *Curr. Med. Chem.* – 2008. - V. 15(9). – P. 923–929.