

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-30-41

UDC 616-006.6-018.1:612.115.1

Kuryk M. I., Fomenko I. S.

**PERSPECTIVE OF FIBRIN CAPSULE IN INHIBITION OF GROWTH AND METASTASIS OF MALIGNANT TUMORS**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

[maryanakuryk@gmail.com](mailto:maryanakuryk@gmail.com)

*Cancer is the second leading cause of death in Ukraine, second only to cardiovascular disease. Unlike benign tumours, malignant tumours are highly aggressive, manifested by rapid growth, destruction of surrounding tissues and spread to distant areas. One of the main reasons for these differences is the different nature of tumour growth: expansive for benign and invasive for malignant ones. It is well known that benign neoplasia can malignantly transform into malignant ones. This process is considered to be one-sided. But what would the course of cancer be like if this transformation were reversed? This study aims to find an answer to this question. We propose to model the transformation of a malignant process into a benign one by forming an artificial fibrin capsule around a cancerous tumour. We assume that in this way, it is possible to turn the infiltrative growth of carcinoma into an expansive one for some time. The capsule formed around the cancerous tumour will mechanically prevent metastatic cells from entering the blood and lymphatic circulation. The RGD sequence, which is part of the molecular structure of fibrin and its precursor fibrinogen, will ensure the binding of integrins  $\alpha 5\beta 1$  and  $\alpha V\beta 3$  of cancer cells and thus block the formation of contacts with fibronectin molecules, which significantly reduces the invasiveness of the tumour and the number of its metastases. In addition, the capsule can partially inhibit the contact inhibition of carcinoma cells by increasing the intratumoral pressure to the new threshold. Limiting the tumour's size will reduce the progression rate of local cancer symptoms, as the last one is directly proportional to the growth rate of the tumour. Thus, this makes it possible to consider modelling a fibrin capsule around a tumour as a promising method of inhibiting the growth and metastasis of malignant tumours.*

**Key words:** capsule, fibrin, malignant neoplasia, metastasis, contact inhibition.

**Connection of the publication with planned research works.**

The study was conducted within the framework of the research work: "Features of pathogenesis, diagnostics and treatment of diseases of the cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory systems in the clinic and experiment", state registration number 0120U002142.

**Introduction.**

For many years, oncology has been one of the three diseases that top the list of the most common causes of death. Cancer is the second leading cause of death in Ukraine, second only to cardiovascular disease, and together with it, it determines the level of health of the nation.

Carcinoma cells can grow and destroy nearby structures and spread to distant areas. In contrast, benign tumours are localised and unable to metastasise. These differences are among the main ones that allow us to differentiate between malignant and benign neoplasia, and they are mainly based on the growth pattern of the tumours. Benign neoplasms have a capsule and grow expansively, not by expanding into the surrounding healthy tissue, but by pushing it apart. The connective tissue fibrous capsule is probably formed from an extracellular matrix. In contrast, the growth of malignant tumours is invasive (infiltrative): they do not have a capsule and grow into the surrounding tissue [1, 2, 3, 4].

Benign tumours can malign over time and transform into malignant tumours, but the reverse transformation of cancerous tumours into benign ones is unknown and, as is commonly believed, impossible [1, 3, 4]. However, it is hypothetically possible to simulate this transformation by forming an artificial capsule around the cancerous tumour. In this way, it is possible to turn the infil-

trative growth of a carcinoma into an expansive one for some time.

**The aim of the study.**

To find confirmation or refutation of our hypothesis about the possibility of artificially induced transformation of cancer cells, reversing the malignancy process. In this article, we describe the possible mechanisms of the positive effects of modelling a fibrin capsule around a tumour and weigh up the possible negative consequences.

**Main part.****Effect on metastasis.**

The capsule formed around the tumour will mechanically limit the tumour, give it clear boundaries and serve as an obstacle, a barrier, to separate individual cells from the whole tumour and their release into the bloodstream or lymphatic system. In this way, all possible metastasis pathways, haematogenous, lymphogenous, and tissue, can be blocked.

An unfavourable outcome may be due to the process of angiogenesis typical for cancer and the growth of newly formed vessels inside the tumour. Then metastatic cells can spread through the bloodstream, bypassing the formed barrier [1, 2, 5, 6, 7]. Given this, it is necessary to create a capsule from a material that can cause obliteration of blood vessels by compressing them from the outside and stopping blood flow. Fibrin fibres are quite strong and reliable and can serve as a substrate. It is confirmed, firstly, by the stable stopping of bleeding by a fibrin thrombus. Secondly, in the case of diphtheria inflammation, a film is formed that is difficult to remove with the formation of bleeding ulcers. The mechanical properties of fibrin are unique because it is a viscoelastic polymer. It means that it has reversible elastic and irreversible viscous properties: it can deform or increase its stiffness depending on certain conditions.

In addition, fibrin clots have an extraordinary ability to stretch and compress, meaning they can be significantly deformed without breaking. These features of fibrin mesh can change to a certain extent under the influence of various environmental factors [8, 9]. It makes fibrin an ideal material for capsule construction.

When fibrin is not degraded within 5-7 days, it serves as a matrix for fibroblast proliferation. These aberrant lesions consist of non-functional scar tissue. However, studies have shown that they contain various cellular components associated with dynamic regenerative structures. Histologically, these lesions consist of abnormal fibrous bands that include organised vascular, nervous, and smooth muscle tissue [10]. Connective tissue transformation of the capsule will only increase its density and reliability.

In addition to the mechanical inhibition of metastasis, a biochemical mechanism can also be assumed. Once in the interstitium, tumour cells attach to type I and type III collagen by means of “fibronectin bridges”. Integrins of cancer cells distinguish in the structure of fibronectin the characteristic sequence RGD (Arg-Gly-Asp) located in module 10 of type III, which serves as a place of cell attachment through  $\alpha 5\beta 1$  and  $\alpha V\beta 3$  integrins on their surface [10, 11, 12]. This mechanism is used in modern chemotherapy, offering the introduction of short synthetic polymers containing a similar sequence, hoping to obtain binding of cancer cell integrins by these polymers and blocking the interaction of the last ones with fibronectin, which significantly reduces the invasiveness of the tumour and the number of its metastases [12]. The RGD sequence is also found in the fibrinogen molecule and, thus, in the fibrin molecule formed from it [10, 11]. It allows us to consider the fibrin capsule not only as a mechanical barrier to metastatic cells but also as a biochemical barrier.

**Deceleration of the tumour growth rate.**

A process of contact inhibition characterises normal cells: they divide until a monolayer is formed, at which point their reproduction stops. Instead, cancer cells divide all the time, forming a multilayered structure [1, 2, 3, 4].

So far, the nature of the contact inhibition phenomenon has not been fully explored. We are inclined to believe that it is closely related to adhesion and intercellular signalling mechanisms. Cytoskeletal proteins play an essential role, and their structure transformation, under the influence of external pressure from neighbouring cells, causes inhibition of proliferation [13, 14, 15].

It is known that during carcinogenesis, the development of a cell from a differentiated cell to an embryonic cell, which has a different structure of cytoskeletal elements, is reversed [2, 3, 4, 16, 17]. In the study, mouse embryonic stem cells (mESC) demonstrated unusual cytomechanical properties: low cell stiffness and a weakened response to substrate stiffness. High-resolution microscopy of mESC actin revealed that the actin cortex consists of a sparse and isotropic network [18]. Such features of the cytoskeleton structure are mainly associated with the Arp2/3 complex, a seven-subunit protein complex that generates the branching of the actin network. The ARP2 and ARP3 subunits resemble the structure of monomeric actin and serve as sites of origin for new actin filaments. The complex binds to an existing (“mother”) filament and initiates the growth of a new

(“daughter”) filament at a precise 70-degree angle. In this way, the Arp2/3 complex cross-links actin filaments into a network that generates a pushing force [19, 20]. In other words, the branched actin increases the porosity of the cytoskeleton, and it becomes like a sponge, acquiring its characteristic flexible properties: high compression capacity with subsequent return to its original state without changing its structure. This structure of the cytoskeleton provides partial blocking of contact inhibition: to stop cell division, it is necessary to apply much greater pressure to the cell walls, which could cause a transformation of the structure of the cytoskeletal elements. It is necessary for active cell proliferation during embryogenesis but plays a negative role in carcinogenesis. Comparing the normal regulation of Arp2/3 in non-transformed cells with the reactivation of the Arp2/3 complex observed in patients affected by various types of cancer, it can be concluded that its excessive activity promotes cancer progression and directly affects patient survival [20].

It follows from the above that to partially inhibit the process of contact inhibition in the culture of carcinoma-altered cells, it is necessary to increase the pressure inside the tumour to the values of its new threshold. By forming a dense capsule around the tumour, we will increase intratumor pressure, as the formed barrier will limit the tumour volume and will not change its size, and the number of cells will constantly increase. It will cause the pressure of one cell on the surface of another to be much stronger than usual and, as a result, partially disengage the contact inhibition mechanisms that were blocked due to malignancy. It is unlikely to stop the proliferation of malignant cells, as mutations at the genetic level cause it, but it may reduce the rate of their division (fig. 1).

**Reducing local symptoms of cancer.**

Local symptoms include those manifestations of tumour growth caused by its direct impact on organs and systems, depending on its location. Thus, the obstruction syndrome is caused by the narrowing of the lumen of a hollow organ by a tumour, and the destruction syndrome occurs as a result of ulceration, tumour disintegration or trauma caused by solid organ content or other mechanical factors.

One of the most severe local manifestations of cancer growth is pain, which in cancer occurs as a result of

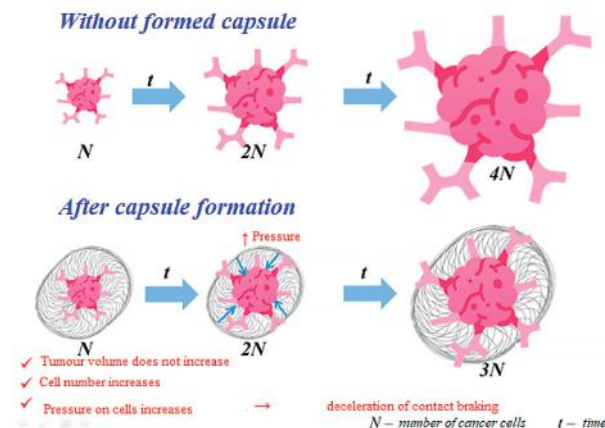


Figure 1 – Deceleration of contact braking mechanisms due to increased intratumoral pressure after capsule formation around the tumour.

irritation of nerve endings by a tumour that compresses the surrounding tissue. Initially, it is mild and intermittent, then gradually increases in intensity in parallel with the growth of the tumour and becomes permanent. Notably, the intensity of local cancer symptoms is greater the larger the tumour size.

Once a capsule is formed around the tumour, the last one will not change in size or increase slightly over a more extended period. As a result, pain and other local manifestations that directly depend on the volume of the tumour will not progress but will seem to “stop” at the maximum intensity determined by the size of the capsule.

#### **Fibrin as a reliable substrate for constructing an artificial capsule around a malignant tumour.**

The substrate for constructing such a capsule can be any material that has both viscoelastic properties and is reliably strong. We propose to consider fibrin for capsule formation. Firstly, it has unique properties: it can be deformed, or its stiffness can increase depending on the surrounding conditions [8, 9]. Secondly, fibrin, due to the presence of the RGD sequence in its structure, will serve not only as a mechanical barrier but also as a biochemical one by binding integrins of cancer cells and blocking the interaction of the last ones with fibronectin, which significantly reduces the invasiveness of the tumour and the number of its metastases [10, 11, 12]. Thirdly, the process of fibrin formation is physiological and occurs during bleeding or inflammatory reactions, so the formation of an artificial capsule using fibrin or its precursor fibrinogen as a material should be well accepted by the body, as these molecules are antigen-recognised by the immune system as physiological. And the fourth reason is that the process of resolving fibrin layers, which occurs through transformation into connective tissue, will further increase the strength of the resulting capsule and bring it as close as possible to that formed around benign tumours [10].

R. Lunevicius and colleagues also described the positive effect of the fibrin capsule on metastasis. Their studies confirmed that the incidence of initial recurrence in the residual liver, which indicates a poor prognosis of colorectal liver metastases, was significantly lower in the group of encapsulated metastases compared to the group of unencapsulated metastases [21].

The significant effectiveness of fibrin capsule formation around liver metastases as a functional barrier to local invasion was also described by M. V. Gulubova and T. I. Vlaykova. The results of the study show that the formation of a fibrous capsule is directly proportional to more prolonged survival after surgery compared to patients with non-encapsulated metastases [22].

#### **Side effects of fibrin capsule formation are possible.**

When fibrin is used as a substrate for building a capsule, there is a risk that instead of inhibiting the metastatic process, it may accelerate it. Studies by Joseph S Palumbo and colleagues show that fibrin plays an important role in spontaneous metastasis by promoting stable adhesion and/or survival of metastatic emboli after the intravascularisation of tumour cells [23]. The cancer cell enters the bloodstream and combines with other cells to form a metastatic embolus, which becomes much more stable if braided with a fibrin mesh. Thus, fibrin greatly facilitates the process of dissemination. Fibrin also plays an important role in the final stage

of metastasis, namely extravasation, as it facilitates the penetration of metastatic emboli into tissues by attaching to microdamages in the blood vessel walls [24].

Suppose the fibrin synthesis is performed outside the vascular bed, directly in the tissue around the tumour. In that case, the formed capsule will trap malignant cells as part of a single tumour and prevent their separation. It is because the mesh wraps around the tumour completely, creating a stable frame through which individual cells or their clusters do not pass. In this way, it is possible to block the process of metastasis in its first phase – the release of cancer cells outside the tumour and their penetration into the bloodstream or lymphatic system – intravasation [2, 3, 4, 6, 7].

Another important side effect that can occur during the formation of a fibrin network is generalised hyperactivation of blood coagulation processes with the development of disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC). Multiple thrombus formation in the microcirculatory and, to a lesser extent, macrocirculatory channels and impaired blood flow result in the development of a multiorgan dysfunction syndrome. Subsequently, excessive use of platelets in blood clotting processes will lead to platelet deficiency, leading to the development of haemorrhagic diathesis [25].

The only way to prevent undesirable reactions that may occur during the modelling of a fibrin capsule around a cancerous tumour is to use a method of its formation that will ensure targeted delivery of latent fibrinogen to the tumour site and its local activation with the formation of insoluble fibrin fibres directly in the paratumour space. It will significantly increase the extravasal concentration of fibrinogen without changing its intravasal level and will limit fibrin hypersynthesis to the paratumour area.

Considering the high probability of side effects during the formation of a fibrin capsule, it is essential to constantly monitor the concentration of fibrinogen in the blood plasma, as an increase in its level can lead to an acceleration of metastatic processes and hypercoagulability with the development of DIC [23, 24, 25].

#### **Mechanism of fibrin capsule formation.**

The choice of the method of fibrin capsule formation is a critical and responsible task since it is necessary to simultaneously ensure the concentration of the process of fibrin fibre hyperpolymerisation directly around the tumour and prevent hypercoagulation in the body. To this aim, it is necessary to ensure targeted fibrinogen transport to the carcinoma site and its local activation.

We propose to use trastuzumab, a monoclonal antibody to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), as a targeted transporter of fibrinogen molecules to cancer cells [26].

HER2 is a transmembrane glycoprotein consisting of extracellular, transmembrane and intracellular domains with intrinsic tyrosine kinase activity. Its primary role is to promote excessive, uncontrolled cell growth and tumour formation. HER2, unlike other receptors in this family, has no known ligand and is permanently activated. Its homo- or heterodimerisation (with other family members) leads to autophosphorylation of tyrosine residues in the cytoplasmic domain of the receptor. It initiates various signalling pathways, mainly the PI3K/AKT and the Ras/MAPK pathways, leading to cell proliferation, differentiation, angiogenesis and

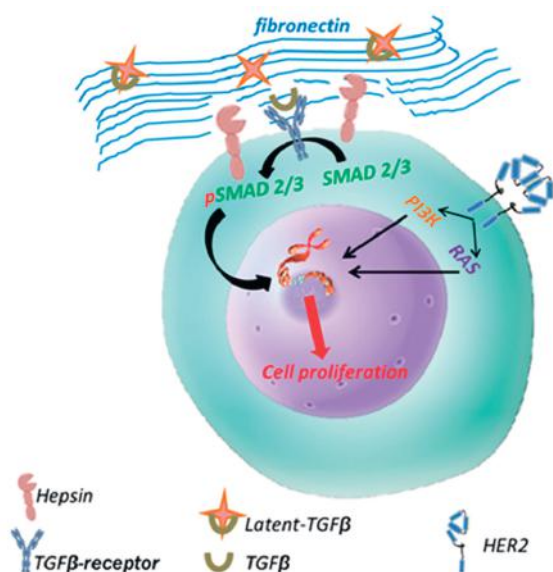


Figure 2 – Impact of HER2 (as an activator of PI3K/AKT and Ras/ MAPK pathways) and hepsin (as a stimulator of TGFβ signalling via fibronectin proteolysis) on carcinogenesis and tumour progression.

invasion (fig. 2). Amplification of the HER-2/neu gene and overexpression of HER2 protein is observed in several tumours, especially in breast, ovarian and gastric cancers. The combination of overexpression of HER2 receptors in tumours and low expression in normal tissues provides a potential therapeutic window, and the presence of an extracellular domain makes HER2 a cellular marker suitable for receptor-mediated targeted delivery to tumours [27, 28, 29]. Trastuzumab binds to the extracellular domain of this receptor and inhibits HER2 homodimerisation, thereby preventing further HER2-mediated signal transduction [26, 29, 30].

It is important to mention that fibrin biosynthesis proceeds in two stages: enzymatic and non-enzymatic. The structure of fibrinogen can be described by the formula  $(\alpha\alpha\beta\beta)_2$ . At the first stage, to form the fibrin monomer, thrombin cleaves fibrinopeptides A and B (FpA and FpB) from the  $\alpha$  and  $\beta$  chains, respectively. FpA is cleaved at the  $\alpha$  peptide bond Arg16-Gly17, while FpB is cleaved at the  $\beta$  bond Arg14-Gly15. As a result, chains  $\alpha$  and  $\beta$  have new N-terminal sequences, called keys “A” and “B”, which are nonenzymatically connected by a key-lock type to sites “a” and “b”, which are always open and located in  $\gamma$ - and  $\beta$ -nodes, respectively, near the C-termini of the chains of the same name. As a result, monomeric fibrin self-assembles, forming initially oligomers that lengthen to double-chain protofibrils, which in turn form a three-dimensional gel-like network [8].

At the enzymatic stage of fibrin synthesis, hepsin will play the role of a serine protease in our proposed mechanism. It belongs to the family of type II transmembrane serine proteases (TTSPs) anchored to the cytoplasmic membrane, whose enzymatic activity is limited to the pericellular space [31]. Hepsin is one of the proteins most commonly overexpressed in prostate and breast cancer. Its overexpression is believed to promote cancer progression and metastasis through several oncogenic pathways, including the most important one of TGFβ signalling via fibronectin proteolysis. TGFβ is synthesised intracellularly and is particularly active in cancer

cells. In the form of “masked” Latent, TGFβ is transported to the extracellular area and binds to fibronectin filaments, which are in turn cleaved by hepsin to release TGFβ, which, interacting with the appropriate receptors, activates the SMAD2/3 pathway (fig. 2). TGFβ inhibits the growth and division of normal human cells but enhances the growth and migration of highly transformed cancer cells [32, 33, 34].

Fibrinogen transported by trastuzumab will accumulate on the surface of plasma membranes of carcinoma cells and, as a result, its concentration in the pericellular matrix will increase significantly. It will lead to the fact that the proteinase properties of hepsin by the type of reverse competition will be directed primarily at cleaving fibrinopeptides A and B (FpA and FpB) from the  $\alpha$  and  $\beta$  chains, providing the first enzymatic stage of fibrin formation, while the process of fibronectin splitting with the release of TGFβ will be slower [8].

What are the advantages of this proposed mechanism of fibrin capsule formation around the tumour (fig. 3)?

Firstly, using trastuzumab as a fibrinogen transporter to the carcinoma will ensure targeted delivery, minimising the risk of thrombosis and adverse hypermetastasis. This drug has been proven and is already used in targeted cancer therapy [26, 29, 30].

Secondly, it will combine the barrier properties of the fibrin capsule with the highly proven therapeutic properties of trastuzumab, namely: 1) binding to the HER2 receptor and blocking further signal transduction, 2) promoting antibody-dependent cellular cytotoxicity, which causes cancer cell death, 3) depolymerisation of microtubules by DM1, which prevents the assembly of a functional mitotic spindle and leads to cell cycle arrest in metaphase due to the inability of kinetochores to attach to spindle fibres [35, 36].

Thirdly, hepsin as serine fibrin-activating proteinase will also help reduce the risk of side effects such as systemic hypercoagulation and metastasis, explained by its exclusive pericellular action [31].

Fourthly, the pro-oncogenic effect of TGFβ will be reduced, as the enzymatic centres of hepsin will be occupied by fibrinogen molecules and thus inhibit the release of active TGFβ from its latent form [32].

How to attach fibrinogen to trastuzumab molecule?

We propose to attach the fibrinogen molecule to trastuzumab through the formation of a peptide bond

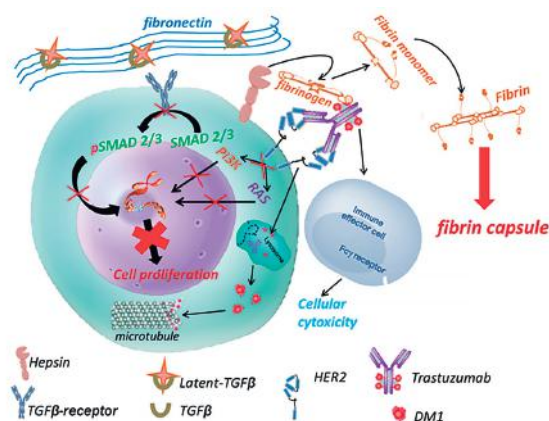


Figure 3 – Mechanisms that undergo in the tumour under the influence of Trastuzumab emtansine connected to fibrinogen.

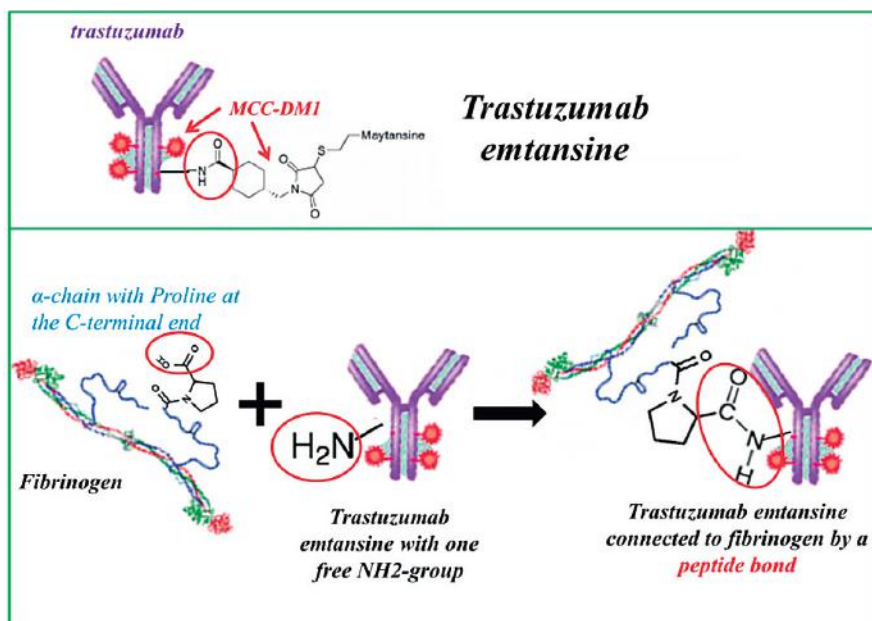


Figure 4 – Mechanism of peptide bound formation between the amino group of trastuzumab and the carboxyl group of Proline of the fibrinogen  $\alpha$ -chain.

similar to the attachment of the MCC-DM1 molecule to the Trastuzumab-emtansine structure [37, 38]. The peptide bound is formed between the free amino group of trastuzumab and the carboxyl group of the fibrinogen molecule. The priority is to minimise interference with the structure of the fibrinogen molecule so as not to disturb its conformation, since the main role in the non-enzymatic stage of fibrin synthesis is played by the structural features of fibrinogen, namely the «a» and

but rather as an additional one that must be combined with conventional treatment.

**Prospects for further research.**

Further experimental confirmation or refutation of the described assumptions. Due to the imperfect system of control over the process of fibrin capsule formation, there is a high risk of negative consequences. It prompts us to search for new materials that would serve as a substrate with greater safety.

«b» sites contained in the  $\gamma$ - and  $\beta$ -nodes, respectively, near the C-ends of the chains of the same name. [8] In view of this, it is recommended to use the  $\alpha$ -chain of fibrinogen, the C-terminal amino acid of which is Proline [39] (fig. 4).

**Conclusions.**

The formation of a capsule around the tumour can be considered a promising method of inhibiting the growth and metastasis of malignant neoplasia, which allows the «transformation» of its infiltrative growth into an expansive one, which is typical for benign neoplasms and significantly reduces the rate of development of local cancer symptoms. The proposed method cannot be used as an independent therapy method

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-30-41

УДК 616-006.6-018.1:612.115.1

Курик М. І., Фоменко І. С.

**ПЕРСПЕКТИВА ФІБРИНОВОЇ КАПСУЛИ В ГАЛЬМУВАННІ РОСТУ  
Й МЕТАСТАЗУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів, Україна)

[maryanakuryk@gmail.com](mailto:maryanakuryk@gmail.com)

Рак посідає друге місце у структурі летальності населення України, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. Злоякісні пухлини на відміну від доброякісних виявляють значну агресивність, що проявляється блискавичним ростом, руйнуванням оточуючих тканин і поширенням на віддалені ділянки. Одною з основних причин цих відмінностей є різний характер росту пухлин: експансивний для доброякісних, інвазивний для злоякісних. Добре відомо про можливу малігнізацію доброякісних неоплазій з їхнім подальшим перетворенням у злоякісні. Цей процес прийнято вважати одностороннім. Але яким був би перебіг раку, якщо така трансформація була б зворотною? Мета даного дослідження полягає в пошуку відповіді на це питання. Ми пропонуємо змодельювати перехід злоякісного процесу в доброякісний шляхом формування навколо ракової пухлини штучної фібринової капсули. Припускаємо, що в такий спосіб можна на деякий час перетворити інфільтративний ріст канцер-пухлини в експансивний. Сформована навколо ракового новоутвору капсула механічно перешкоджатиме виходу метастатичних клітин у крово- й лімфоносне русла. Послідовність RGD, що входить до молекулярної будови фібрину та його попередника фібриногену, забезпечуватиме зв'язування інтегринів  $\alpha 5 \beta 1$  та  $\alpha V \beta 3$  онкоклітин і, у такий спосіб, блокуватиме утворення контактів з молекулами фібронектину, що істотно зменшує інвазивність пухлини й кількість її метастазів. Крім цього, капсула здатна до часткового розгальмовування контактного гальмування канцер-змінених клітин шляхом збільшення внутрішньопухлинного тиску до значень його нового порогу. Обмеження розміру пухлини зменшить швидкість прогресування місцевої симптоматики раку, оскільки остання прямо пропорційно залежить від темпів росту новоутвору. Отже, це дає змогу розглядати моделювання фібринової капсули навколо пухлини як перспективний метод гальмування росту й метастазування злоякісних пухлин.

**Ключові слова:** капсула, фібрин, злоякісні неоплазії, метастазування, контактне гальмування.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Дослідження проведене в межах НДР: «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті», № держреєстрації 0120U002142.

**Вступ.**

Упродовж багатьох років онкологія входить до трійки захворювань, що очолюють список найчастіших причин смерті. Рак займає друге місце у структурі летальності населення України, поступаючись тільки серцево-судинним захворюванням, і разом з ними визначає рівень здоров'я нації.

Канцер-зміненні клітини можуть проростати й руйнувати прилеглі структури, поширюватися на віддалені ділянки. Натомість доброякісні пухлини є локалізованими й не здатними до метастазування. Ці відмінності є одними з основних, що дають змогу диференціювати злоякісні й доброякісні неоплазії, і полягають, головним чином, в особливості росту пухлин. Доброякісні новоутворення мають капсулу й ростуть експансивно, не проростаючи в навколишні здорові тканини, а розсуваючи їх. Сполучнотканнна волокниста капсула, ймовірно, формується з екстрацелюлярного матриксу. Натомість ріст злоякісних пухлин інвазивний (інфільтративний): не мають капсули та проростають у навколишні тканини [1, 2, 3, 4].

Доброякісні пухлини з часом можуть малігнізуватися й перетворюватися на злоякісні, але зворотній перехід ракових пухлин у доброякісні невідомий і, як прийнято стверджувати, не можливий [1, 3, 4]. Проте за допомогою формування навколо ракової пухлини штучної капсули, гіпотетично, можна імітувати цю трансформацію. У такий спосіб можна на деякий час перетворити інфільтративний ріст канцер-пухлини в експансивний.

**Мета дослідження.**

Пошук підтвердження чи спростування висунутої нами гіпотези про ймовірність штучно зумовленої трансформації онкоклетин, зворотної до процесу малігнізації. У даній статті ми описуємо можливі механізми позитивного впливу моделювання фібринової капсули навколо пухлини та зважуємо можливі негативні наслідки.

**Основна частина.****Вплив на метастазування.**

Сформована навколо пухлини капсула механічно обмежуватиме новоутвір, надасть йому чітких меж і слугуватиме перепорою, певним бар'єром, на шляху відщеплення окремих клітин від цілісної пухлини та їхнього виходу в кровеносне чи лімфатичне русло. Так можна заблокувати всі можливі шляхи метастазування: гематогенний, лімфогенний і тканинний.

Негативний результат може бути зумовлений характерним для раку процесом ангиогенезу та проростанням новоутворених судин усередину пухлини. Тоді метастатичні клітини зможуть поширюватися кровеносним руслом, обминаючи сформований бар'єр [1, 2, 5, 6, 7]. Враховуючи це, потрібно створити капсулу з такого матеріалу, який може зумовити облітерацію судин, стискаючи їх ззовні, і зупинити рух крові. Таким субстратом можуть слугувати фібринові волокна, що є доволі міцними й надійними. Підтвердженням цього є, по-перше, стійка зупинка кровотечі

фібриновим тромбом, по-друге, у разі дифтеричного запалення формується плівка, яка важко знімається з утворенням кровоточивих виразок. Механічні властивості фібрину є унікальними, оскільки він є в'язко-пружним полімером. Це означає, що він володіє одночасно як і зворотними пружними властивостями, так і необоротними в'язкими: піддається деформації чи підвищує свою жорсткість у залежності від певних умов. Окрім цього, фібринові згустки мають надзвичайну здатність до розтягу і стискання, отже, вони можуть значно деформуватися без розриву. Вказані особливості фібринової сітки можуть певною мірою змінюватися під впливом різноманітних факторів навколишнього середовища [8, 9]. Це робить фібрин ідеальним матеріалом для побудови капсули.

Коли фібрин не розкладається упродовж 5-7 днів, він слугує матрицею для проліферації фібробластів. Ці абераційні вогнища складаються із нефункціональної рубцевої тканини. Однак дослідження показали, що вони містять різні клітинні компоненти, пов'язані з динамічними регенеруючими структурами. Гістологічно такі вогнища складаються з аномальних фіброзних смуг, що включають організовану судинну, нервову та гладком'язову тканини [10]. Сполучнотканнна трансформація капсули лише підвищить її щільність і надійність.

Окрім механічного гальмування метастазування можна припустити також і його біохімічний механізм. Потрапивши в інтерстицій, пухлинні клітини прикріплюються до колагену I і III типів за допомогою "фібронектинових містків". Інтегрини онкоклетин розрізняють у структурі фібронектину характерну для нього послідовність RGD (Arg-Gly-Asp), розташовану в 10 модулі III типу, яка слугує місцем приєднання клітин через  $\alpha 5 \beta 1$  і  $\alpha V \beta 3$  інтегрини на їхній поверхні [10, 11, 12]. Цей механізм використовують у сучасній хіміотерапії, пропонуючи введення коротких синтетичних полімерів, що містять у своєму складі аналогічну послідовність, сподіваючись, як результат, отримати зв'язування цими полімерами інтегринів ракових клітин і блокування взаємодії останніх з фібронектином, що істотно зменшує інвазивність пухлини й кількість її метастазів [12]. Послідовність RGD міститься також у молекулі фібриногену, а, отже, й у молекулі фібрину, який з нього утворюється [10, 11]. Це дозволяє розглядати фібринову капсулу не лише в ролі механічної перепони для метастатичних клітин, а і як біохімічний бар'єр.

**Сповільнення темпів росту пухлини.**

Для нормальних клітин характерний процес контактного гальмування: вони діляться доти, поки не утвориться моношар, на цьому їхнє розмноження припиняється. Натомість ракові клітини діляться увесь час, формуючи багаточарову структуру [1, 2, 3, 4].

Досі природа феномену контактного гальмування остаточно не з'ясована. Схиляємося до думки про його тісний зв'язок із механізмами адгезії та міжклітинної сигналізації. Важливу роль при цьому виділяється білкам цитоскелету, трансформація структури яких під впливом тиску клітин-сусідів ззовні зумовлює пригнічення проліферації [13, 14, 15].

Як відомо, у процесі канцерогенезу відбувається зворотній розвиток клітини від диференційованої до ембріональної, яка має відмінну будову елементів

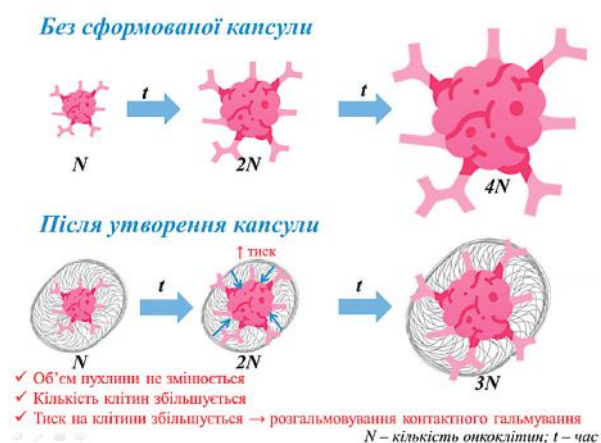


Рисунок 1 – Розгальмовування механізмів контактного гальмування внаслідок підвищення внутрішньотуморного тиску після формування капсули навколо пухлини.

цитоскелету [2, 3, 4, 16, 17]. При дослідженні мишачі ембріональні стовбурові клітини (мЕСК) продемонстрували незвичайні цитомеханічні властивості: низьку жорсткість клітин і ослаблену реакцію на жорсткість субстрату. Під час мікроскопії актину мЕСК з високою роздільною здатністю помітили, що кора актину складається з розрідженої й ізотропної мережі [18]. Такі особливості будови цитоскелету головним чином пов'язані з комплексом Arp2/3 – це білковий комплекс із семи субодиниць, який генерує розгалуження актинової мережі. Субодиниці ARP2 і ARP3 нагадують структуру мономерного актину й слугують місцями зародження нових актинових ниток. Комплекс зв'язується з існуючою («материнською») ниткою й ініціює ріст нової («дочірньої») чітко під кутом 70 градусів. У такий спосіб, комплекс Arp2/3 перехресно зв'язує нитки актину в мережу, яка створює силу штовхання [19, 20]. Іншими словами, розгалужений актин збільшує пористість цитоскелету й він стає подібним на губку, набуваючи характерних для неї гнучких властивостей: високої здатності до стискання з подальшим поверненням до початкового стану без зміни своєї структури. Така будова цитоскелету забезпечує часткове блокування контактного гальмування: для припинення поділу клітини потрібно прикласти на її стінки тиск значно більшої сили, який зміг би зумовити трансформацію структури елементів цитоскелету. Це необхідно для активного розмноження клітин під час ембріогенезу, проте відіграє негативну роль у процесі канцерогенезу. Порівнюючи нормальну регуляцію Arp2/3 у нетрансформованих клітинах із реактивацією комплексу Arp2/3, що спостерігається в пацієнтів, уражених різними видами раку, можна зробити висновок, що його надмірна діяльність сприяє прогресуванню раку й безпосередньо впливає на виживаність пацієнтів [20].

Із вище зазначеного випливає, що для часткового розгальмовування процесу контактного гальмування в культурі канцер-змінених клітин потрібно збільшити тиск усередині пухлини до значень його нового порогу. Формуючи навколо пухлини щільну капсулу, ми досягнемо підвищення внутрішньотуморного тиску, оскільки об'єм пухлини буде обмежений утвореним бар'єром і не змінюватиме своїх розмірів, а кількість клітин увесь час збільшуватиметься. Це

приведе до того, що тиск однієї клітини на поверхню іншої буде значно сильніший, ніж зазвичай і, як результат, відбудеться часткове розгальмовування механізмів контактного гальмування, які були заблоковані внаслідок малігнізації. Це, швидше за все, не зупинить розмноження злоякісних клітин, оскільки воно зумовлене мутаціями на генетичному рівні, але може зменшити швидкість їх поділу (рис. 1).

#### Зменшення місцевої симптоматики раку.

До місцевої симптоматики належать ті прояви пухлинного росту, що спричинені її безпосереднім впливом на органи й системи в залежності від її локалізації. Так синдром обтурації зумовлений звуженням просвіту порожнистого органу пухлиною, а синдром деструкції виникає внаслідок виразкоутворення, розпаду новоутворення чи травми, яка зумовлена твердим вмістом органа чи іншими механічними факторами.

Одним з найбільш важких місцевих проявів ракового росту є біль, який при онкологічних захворюваннях виникає внаслідок подразнення нервових закінчень пухлиною, що стискає навколишні тканини. Спочатку він легкої інтенсивності, періодичний, згодом поступово, паралельно з ростом пухлини, посилюється і стає постійним. Важливо зауважити, що інтенсивність проявів місцевих симптомів раку є тим більшою, чим більші розміри пухлини.

Після формування капсули навколо пухлини, остання не змінюватиметься в розмірах або незначно збільшуватиметься протягом довшого часового проміжку. Як результат, біль та інші місцеві прояви, які безпосередньо залежать від об'єму пухлини, не будуть прогресувати, а ніби «зупиняться» на тій максимальній інтенсивності, яка зумовлена розміром капсули.

#### Фібрин як надійний субстрат для побудови штучної капсули навколо злоякісної пухлини.

Субстратом для побудови такої капсули може бути будь-який матеріал, що володіє одночасно в'язко-пружними властивостями та є надійно міцним. Ми пропонуємо розглянути для формування капсули фібрин. По-перше, він володіє унікальними властивостями: може піддаватися деформації чи підвищувати свою жорсткість у залежності від навколишніх умов [8, 9]. По-друге, фібрин через присутність у його структурі послідовності RGD слугуватиме не лише механічним бар'єром, але й біохімічним завдяки зв'язуванню інтегринів ракових клітин і блокуванню взаємодії останніх з фібронектином, що істотно зменшує інвазивність пухлини й кількість її метастазів [10, 11, 12]. По-третє, процес утворення фібрину є фізіологічним і виникає при кровотечі чи запальній реакції, тому формування штучної капсули з використанням у якості матеріалу фібрину чи його попередника фібриногену мало б бути добре сприйняте організмом, оскільки ці молекули є антиген-розпізнаними імунною системою як фізіологічні. І четверта причина: процес розрешення фібринових нашарувань, який відбувається шляхом трансформації в сполучну тканину, додатково підвищить міцність утвореної капсули й максимально наблизить її до такої, яка формується навколо доброякісних новоутворень [10].

Позитивний ефект фібринової капсули на метастазування також описали R Lunevicius та співавтори.

Їхні дослідження підтвердили, що частота початкових рецидивів у залишковій печінці, яка є показником поганого прогнозу колоректальних метастазів у печінці, була значно нижчою в групі інкапсульованих метастазів порівняно з групою неінкапсульованих [21].

Також значну ефективність утворення фібринової капсули навколо метастазів у печінці як функціонального бар'єру для місцевої інвазії описали M V Gulubova і T I Vlaykova. Результати дослідження показують, що утворення фіброзної капсули прямо пропорційне довшій виживаності після операції порівняно з пацієнтами, для яких характерний неінкапсульований тип метастазів [22].

#### **Можливі побічні ефекти формування фібринової капсули.**

При використанні фібрину як субстрату для будови капсули існує загроза замість гальмування метастатичного процесу, навпаки, прискорити його. Дослідження Joseph S Palumbo та його колег показують, що фібрин відіграє важливу роль у спонтанному метастазуванні, сприяючи стабільній адгезії та/або виживанню метастатичних емболів після інтравазалі пухлинних клітин [23]. Онкоклетина виходить у кровоносне русло, об'єднується з іншими, формуючи метастатичну емболу, яка стає значно стабільнішою, якщо обплетена фібриною сіткою. Таким чином фібрин значно полегшує процес дисемінації. Також фібрин відіграє важливу роль і на кінцевому етапі метастазування, а саме екстравазації, оскільки сприяє проникненню метастатичної емболи в тканини шляхом прикріплення до мікрошкоджень стінок кровоносних судин [24].

Якщо синтез фібрину зумовити поза судинним руслом, безпосередньо в тканині навколо новоутвору, тоді сформована капсула затримуватиме злоякісні клітини у складі єдиної пухлини й попереджатиме їх відокремлення. Зумовлено це тим, що сітка обплітає пухлину повністю з утворенням стійкого каркасу, через який не проходять окремі клітини чи їх скупчення. У такий спосіб вдасться заблокувати процес метастазування ще на його першій фазі – виході онкоклетин за межі пухлини й проникнення їх у кровоносне чи лімфатичне русло – інтравазалі [2, 3, 4, 6, 7].

Іншим важливим побічним ефектом, що може виникнути при формуванні фібринової сітки, є генералізована гіперактивація процесів коагуляції крові з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ). У результаті множинного утворення тромбів у мікроциркуляторному й, меншою мірою, у макроциркуляторному руслах і порушення їхнього кровотоку розвивається синдром поліорганної дисфункції. Згодом надмірне використання тромбозитів у процесах згортання крові призведе до їх дефіциту, що зумовить розвиток геморагічного діатезу [25].

Єдиним способом запобігти небажаним реакціям, які можуть виникнути під час моделювання фібринової капсули навколо ракової пухлини, є така методика її формування, що забезпечить цільову доставку латентного фібриногену до онковогнища та його місцеву активацію з утворенням нерозчинних волокон фібрину безпосередньо в паратуморному просторі. Це дозволить значно підвищити екстра-

вазальну концентрацію фібриногену, не змінюючи її інтравазальний показник, і зумовить обмеження гіперсинтезу фібрину лише в межах парапухлинного середовища.

Зважаючи на високу ймовірність розвитку побічних ефектів при формуванні фібринової капсули, особливо важливим є проведення постійного моніторингу концентрації фібриногену в плазмі крові, оскільки підвищення його рівня може призвести до прискорення метастатичних процесів і гіперкоагуляції крові з розвитком ДВЗ-синдрому [23, 24, 25].

#### **Механізм формування фібринової капсули.**

Вибір способу формування фібринової капсули є надзвичайно важливим і відповідальним завданням, оскільки необхідно одночасно забезпечити концентрування процесу гіперполімеризації волокон фібрину безпосередньо навколо пухлини й не допустити гіперкоагуляцію в організмі. З цією метою потрібно забезпечити цільове транспортування фібриногену до канцер-вогнища і його місцеве активування.

Ми пропонуємо використати трастузумаб – моноклональне антитіло до рецепторів епідермального фактора росту людини 2 (HER2) – у ролі цільового транспортера молекул фібриногену до онкоклетин [26].

HER2 є трансмембранним глікопротеїном, що складається з позаклітинного, трансмембранного та внутрішньоклітинного доменів з внутрішньою активністю тирозинкінази. Його головна роль полягає у сприянні надмірному, неконтрольованому росту клітин і утворенню пухлин. HER2 на відміну від інших рецепторів даного сімейства не має відомого ліганда й постійно перебуває в активованому стані. Його гомо- або гетеродимеризація (з іншими членами сімейства) призводить до аутофосфорильовання залишків тирозину в цитоплазматичному домені рецептора й ініціює різноманітні сигнальні шляхи, головним чином PI3K/АКТ-шлях і Ras/MAPK-шлях, що призводить до клітинної проліферації, диференціювання, ангиогенезу й інвазії (рис. 2). Ампліфікація HER-2/neu гена й надмірна експресія білка HER2 спостерігається в ряді пухлин, особливо при раку молочної залози, яєчників і шлунка. Поєднання надмірної експресії рецепторів HER2 у пухлинах і низької в нормальних тканинах забезпечує потенційне терапевтичне вікно, а наявність позаклітинного домену робить HER2 клітинним маркером, придатним для опосередкованої рецептором адресної доставки в пухлини [27, 28, 29]. Трастузумаб зв'язується з позаклітинним доменом цього рецептора та пригнічує гомодимеризацію HER2, тим самим запобігаючи подальшій опосередкованій HER2 передачі сигналу [26, 29, 30].

Важливо згадати, що біосинтез фібрину проходить у дві стадії: ферментативну й неферментативну. Структуру фібриногену можна описати формулою  $(A\alpha B\beta)_2$ . На першому етапі для утворення мономеру фібрину тромбін відщеплює від ланцюгів  $A\alpha$  і  $B\beta$  фібринопептиди  $A$  і  $B$  ( $FpA$  і  $FpB$ ) відповідно.  $FpA$  відщеплюється по пептидному зв'язку  $A\alpha$  Arg16-Gly17, тоді як  $FpB$  – по зв'язку  $B\beta$  Arg14-Gly15. Внаслідок цього ланцюги  $\alpha$  і  $\beta$  мають нові N-кінцеві послідовності, названі ключами «А» і «В», що неферментативно з'єднуються по типу «ключ-замок» з ділянками «а» і «b», які завжди відкриті й знаходяться у  $\gamma$ - і  $\beta$ -вузликах відповідно поблизу C-кінців однойменних



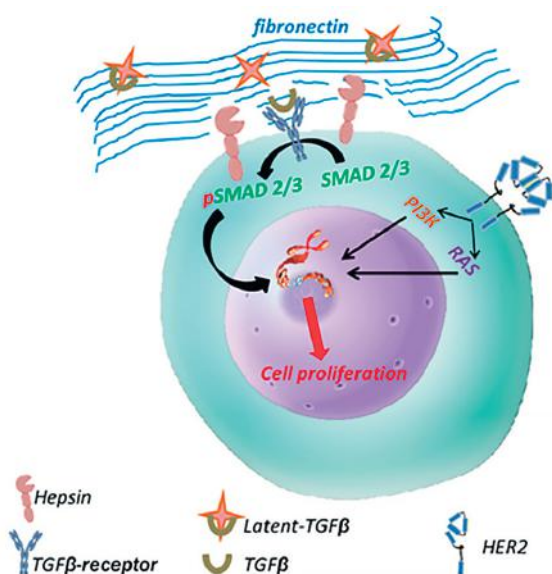


Рисунок 2 – Вплив HER2 (як активатора PI3K/АКТ і Ras/MAPK шляхів) і гепсину (як стимулятора передачі сигналів TGFβ через протеоліз фібронектину) на канцерогенез і онкопрогресування.

ланцюгів. У результаті чого мономерний фібрин самозбирається, утворюючи спочатку олігомери, які подовжуються до дволанцюгових протофібрил, які у свою чергу утворюють тривимірну гелеподібну мережу за типом сітки [8].

На ферментативному етапі синтезу фібрину роль серинової протеази в запропонованому нами механізмі відіграватиме гепсин. Він належить до сімейства трансмембранних серинових протеаз (TTSP) типу II, закріплених на цитоплазматичній мембрані, ферментативна активність яких обмежена перичелюлярним простором [31]. Гепсин є одним із білків, які найчастіше надлишково експресуються при онкопроцесах простати й молочної залози. Вважається, що його надмірна експресія сприяє прогресуванню та метастазуванню раку декількома онкогенними шляхами, зокрема один із найважливіших є передача сигналів TGFβ через протеоліз фібронектину. Синтез TGFβ проходить внутрішньоклітинно й особливо активно в онкоклітинах. У формі «замаскованого» Latend-TGFβ транспортується в позаклітинне середовище і зв'язується з нитками фібронектину, які у свою чергу розщеплюються під дією гепсину з вивільненням TGFβ, що, взаємодіючи з відповідними рецепто-

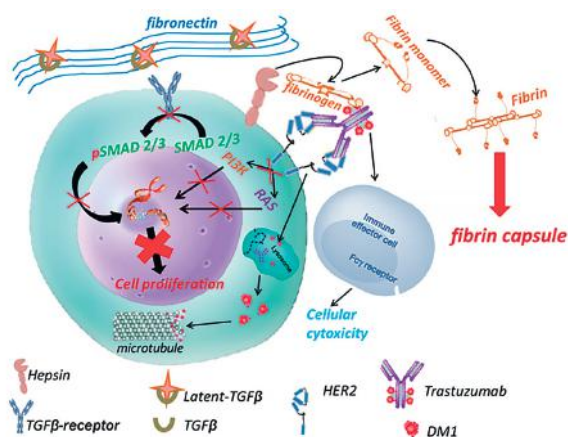


Рисунок 3 – Механізми, які проходять в онковогнищі під впливом Трастузумаб-емтанзину, з'єднаного з фібриногеном.

рами, активує SMAD2/3-шлях (рис. 2). TGFβ пригнічує ріст і поділ нормальних клітин людини, але посилює ріст і міграцію високотрансформованих ракових клітин [32, 33, 34].

Фібриноген, транспортований за допомогою трастузумабу, накопичуватиметься на поверхні плазматичних мембран канцер-змінених клітин і, як результат, його концентрація у перичелюлярному матриці значно зростатиме. Це призведе до того, що протеїназні властивості гепсину за типом зворотної конкуренції будуть направлені насамперед на відщеплення фібринопептидів А і В (FrA і FrB) від ланцюгів Аα і Вβ, забезпечуючи перший ферментативний етап утворення фібрину, водночас процес розщеплення фібронектину з вивільненням TGFβ відбуватиметься повільніше [8].

Які переваги має даний, запропонований нами, механізм утворення фібринової капсули навколо пухлини (рис. 3)?

По-перше, використання трастузумабу як транспортера фібриногену до канцер-вогнища забезпечить цільову доставку, що дозволить мінімізувати ризик тромбозів і побічного гіперметастазування. Цей препарат є доказовим і вже використовуються у таргетній терапії раку [26, 29, 30].

По-друге, забезпечить поєднання бар'єрних властивостей фібринової капсули з високими доказовими терапевтичними властивостями трастузумабу, а саме: 1) зв'язування з HER2 рецептором і блокування подальшої передачі сигналу, 2) сприяння антитіло-залежній клітинній цитотоксичності, що зумовлює смерть онкоклітин, 3) деполімеризація мікротрубочок за допомогою DM1, що запобігає збиранню функціонального мітотичного веретена й призводить до зупинки клітинного циклу в метафазі через неможливість прикріплення кінетохорів до волокон веретена [35, 36].

По-третє, гепсин як серинова протеїназа активації фібрину також сприятиме зменшенню ризику розвитку таких побічних ефектів, як системної гіперкоагуляції та метастазування, що пояснюється її виключною перичелюлярною дією [31].

По-четверте, зменшиться проонкогенний ефект TGFβ, оскільки ферментативні центри гепсину будуть зайняті молекулами фібриногену й, таким чином, гальмуватиметься процес вивільнення активної TGFβ з її латентної форми [32].

Як приєднати фібриноген до молекули трастузумабу?

Пропонуємо здійснити приєднання молекули фібриногену до трастузумабу через утворення пептидного зв'язку аналогічно до приєднання молекули MCC-DM1 у структуру Трастузумаб-емтанзину [37, 38]. Пептидний зв'язок утвориться між вільною аміногрупою трастузумабу й карбоксильною групою молекули фібриногену. Пріоритетним є мінімальне втручання в структуру молекули фібриногену, щоб не порушити її конформацію, адже головну роль на неферментативному етапі синтезу фібрину відіграють структурні особливості фібриногену, а саме ділянки «а» і «б», що містяться в γ- і β-вузликах відповідно поблизу С-кінців однойменних ланцюгів. [8] З огляду на це варто використовувати α-ланцюг фібриногену, С-кінцевою амінокислотою якого є Пролін [39] (рис. 4).

**Висновки.**

Формування капсули навколо пухлини можна розглядати як перспективний метод гальмування росту й метастазування злоякісної неоплазії, який дозволяє «перетворити» її інфільтративний ріст у експансивний, що характерний для доброякісних новоутворів, і значно зменшити темп розвитку місцевої симптоматики раку. Запропонований метод не можна застосовувати як самостійний спосіб терапії, а радше як додатковий, який повинен обов'язково поєднуватися з традиційним лікуванням.

**Перспективи подальших досліджень.**

Подальше проведення експериментального підтвердження чи спростування описаних припущень. Через недосконалу систему контролю за процесом формування фібринової капсули існує високий ризик негативних

наслідків. Це спонукає нас до пошуку нових матеріалів, які б послужили субстратом із більшою безпекою.

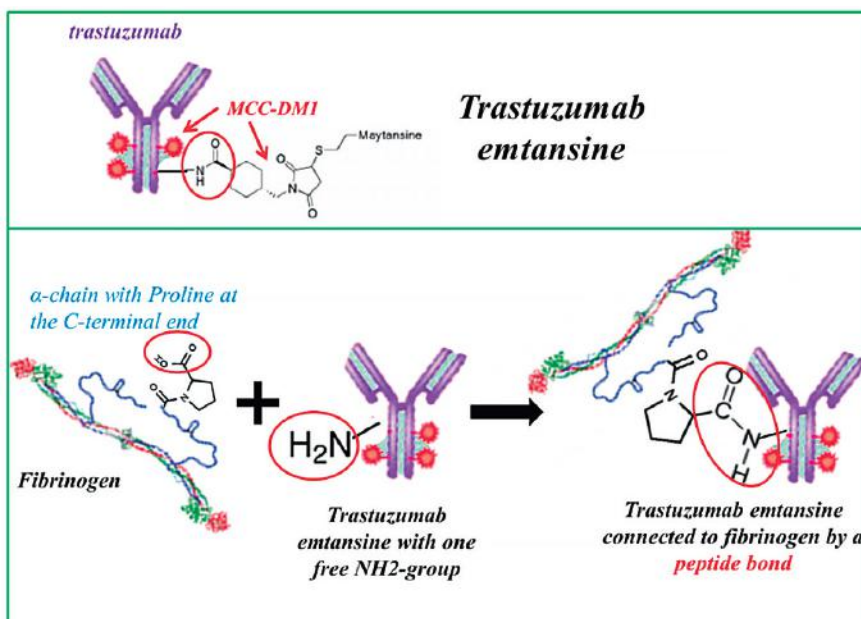


Рисунок 4 – Механізм утворення пептидного зв'язку між аміногрупою трастузумабу й карбоксильною групою Проліну α-ланцюга фібриногену.

**References / Література**

- Koten JW, Neijt JP, Zonnenberg BA, Den Otter W. The difference between benign and malignant tumours explained with the 4-mutation paradigm for carcinogenesis. *Anticancer Res.* 1993 Jul-Aug;13(4):1179-82.
- Becker FF, editor. *Cancer: a Comprehensive Treatise: 4. Biology of Tumours: Surfaces, Immunology and Comparative Pathology.* New York: Plenum Press; 1975. 439 p.
- Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, Ochoa R (eds.). *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology.* 3rd ed. Elsevier Inc.; 2013. Chapter 5, Carcinogenesis: Mechanisms and Manifestations; p. 107-46. DOI: [10.1016/B978-0-12-415759-0.00001-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00001-7).
- Baba AI, Cătoi C. *Comparative Oncology.* Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy; 2007. Chapter 2, Carcinogenesis; Chapter 3: Tumor cell morphology.
- Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in Cancer. *Vasc Health Risk Manag.* 2006 Sep;2(3):213-9. DOI: [10.2147/vhrm.2006.2.3.213](https://doi.org/10.2147/vhrm.2006.2.3.213).
- Malandrino A, Kamm RD, Moendarbarry E. In Vitro Modeling of Mechanics in Cancer Metastasis. *ACS Biomater Sci Eng.* 2018 Feb 12;4(2):294-301. DOI: [10.1021/acsbiomaterials.7b00041](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.7b00041).
- Popper H. Primary tumor and metastasis—sectioning the different steps of the metastatic cascade. *Transl Lung Cancer Res.* 2020 Oct;9(5):2277-300. DOI: [10.21037/tlcr-20-175](https://doi.org/10.21037/tlcr-20-175).
- Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin Formation, Structure and Properties. *Subcell Biochem.* 2017 Jan 19;82:405-56. DOI: [10.1007/978-3-319-49674-0\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13).
- Chan LW-G, Wang X, Wei H, Pozzo LD, White NJ, Pun SH. A Synthetic Fibrin-Crosslinking Polymer for Modulating Clot Properties and Inducing Hemostasis. *Sci Transl Med.* 2015 Mar 4;7(277):277ra29. DOI: [10.1126/scitranslmed.3010383](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010383).
- Gopireddy DR, Soule E, Arif-Tiwari H, Sharma S, Kanmaniraja D, Jain K, et al. Spectrum of CT Findings Related to Bowel Adhesions Without Bowel Obstruction. *J Clin Imaging Sci.* 2020 Dec 10;10:80. DOI: [10.25259/JCIS\\_126\\_2020](https://doi.org/10.25259/JCIS_126_2020).
- Chekhn V, Nalieskina L, Zadvornyi T, Mushii O, Borikun T, Kunska L, et al. Markery remodeliuvannya kistkovoї tkanyny v kantserohenezi, pukhlynnii prohresii ta metastazuvanni: obgruntuvannya mozhylyvostei vykorystannia v klinichnii onkologii. *Naukovo-praktychnyi zhurnal «Onkologhiia».* 2022;24(3). DOI: [10.32471/oncology.2663-7928.t-24-3-2022-g.10813](https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-24-3-2022-g.10813). [in Ukrainian].
- Russo MA, Paolillo M, Sanchez-Hernandez Y, Curti D, Ciusani E, Serra M. A small-molecule RGD-integrin antagonist inhibits cell adhesion, cell migration and induces anoikis in glioblastoma cells. *Int J Oncol.* 2013 Jan;42(1):83-92. DOI: [10.3892/ijo.2012.1708](https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1708).
- Schwager SC, Taufale PV, Reinhart-Kingcorresponding CA. Cell–Cell Mechanical Communication in Cancer. *Cell Mol Bioeng.* 2019 Feb;12(1):1-14. DOI: [10.1007/s12195-018-00564-x](https://doi.org/10.1007/s12195-018-00564-x).
- Ong MS, Deng S, Halim CE, Cai W, Tan TZ, Huang RY-J, et al. Cytoskeletal Proteins in Cancer and Intracellular Stress: A Therapeutic Perspective. *Cancers (Basel).* 2020 Jan;12(1):238. DOI: [10.3390/cancers12010238](https://doi.org/10.3390/cancers12010238).
- Francis SL, Antonipillai J. Cytoskeletal Molecules Play a Major Role in Cancer Progression. *Insights in Biomedicine.* 2017 May 05;2(2):9. DOI: [10.21767/2572-5610.100009](https://doi.org/10.21767/2572-5610.100009).
- Bearer EL. Cytoskeleton in Development. *Curr Top Dev Biol.* 1992;26:1-7.
- Chow, AY. Cell Cycle Control by Oncogenes and Tumor Suppressors: Driving the Transformation of Normal Cells into Cancerous Cells. *Nature Education.* 2010;3(9):7. Available from: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/cell-cycle-control-by-oncogenes-and-tumor-14191459/>.
- Xia S, Lim YB, Zhang Z, Wang Y, Zhang S, Lim CT, et al. Nanoscale Architecture of the Cortical Actin Cytoskeleton in Embryonic Stem Cells. *Cell Rep.* 2019 Jul 30;28(5):1251-67.e7. DOI: [10.1016/j.celrep.2019.06.089](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.089).
- Ding B, Narvaez-Ortiz HY, Singh Y, Hocky GM, Chowdhury S, Nolen BJ. Structure of Arp2/3 complex at a branched actin filament junction resolved by single-particle cryo-electron microscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 May 31;119(22):e2202723119. DOI: [10.1073/pnas.2202723119](https://doi.org/10.1073/pnas.2202723119).
- Molinie N, Gautreau A. The Arp2/3 Regulatory System and Its Deregulation in Cancer. *Physiol Rev.* 2018 Jan 1;98(1):215-38. DOI: [10.1152/physrev.00006.2017](https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2017).
- Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, et al. Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127(3):193-9. DOI: [10.1007/s004320000199](https://doi.org/10.1007/s004320000199).

22. Gulubova MV, Vlaykova TI. Significance of tenascin-C, fibronectin, laminin, collagen IV, alpha5beta1 and alpha9beta1 integrins and fibrotic capsule formation around liver metastases originating from cancers of the digestive tract. *Neoplasma*. 2006;53(5):372-83.
23. Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS, Talmage K, Jackson DG, Degen JL. Spontaneous hematogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice. *Cancer Res*. 2002 Dec 1;62(23):6966-72.
24. Costantini V, Zacharski LR. The role of fibrin in tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 1992 Nov;11(3-4):283-90. DOI: [10.1007/BF01307183](https://doi.org/10.1007/BF01307183).
25. Costello RA, Nehring SM. Disseminated Intravascular Coagulation. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.statpearls.com/point-of-care/20610>.
26. Chiu S-J, Ueno NT, Lee RJ. Tumor-targeted gene delivery via anti-HER2 antibody (trastuzumab, Herceptin®) conjugated polyethylenimine. *J Control Release*. 2004 June 18;97(2):357-69. DOI: [10.1016/j.jconrel.2004.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.03.019).
27. Moasser MM. The oncogene HER2: Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*. 2007 Oct 4;26(45):6469-87. DOI: [10.1038/sj.onc.1210477](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477).
28. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*. 2018 June;5(2):77-106. DOI: [10.1016/j.gendis.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001).
29. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748. DOI: [10.1155/2014/852748](https://doi.org/10.1155/2014/852748).
30. Burris HA3rd, Tibbitts J, Holden SN, Sliwkowski MX, Lewis Phillips GD. Trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel agent for targeting HER2+ breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2011 Oct;11(5):275-82. DOI: [10.1016/j.clbc.2011.03.018](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.03.018).
31. Martin CE, List K. Cell-surface anchored serine proteases in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2019 Sep;38(3):357-87. DOI: [10.1007/s10555-019-09811-7](https://doi.org/10.1007/s10555-019-09811-7).
32. Belitškin Shishir D, Pant SM, Munne P, Suleymanova I, Belitškina K, Hongisto H-A, et al. Hepsin regulates TGFβ signaling via fibronectin proteolysis. *EMBO Reports*. 2021 Nov 4;22(11):e52532. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.202152532>.
33. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF-β Signaling. *Biomolecules*. 2020 Mar;10(3):487. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10030487>.
34. Cabezas F, Farfán P, Marzolo M-P. Participation of the SMAD2/3 signalling pathway in the down regulation of megalin/LRP2 by transforming growth factor beta (TGF-β1). *PLoS One*. 2019 May 23;14(5):e0213127. DOI: [10.1371/journal.pone.0213127](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213127).
35. Sadeghi S, Olevsky O, Hurvitz SA. Profiling and targeting HER2-positive breast cancer using trastuzumab emtansine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2014 Oct 15;7(default):329-38. DOI: [10.2147/PGPM.S47524](https://doi.org/10.2147/PGPM.S47524).
36. Hunter FW, Barker HR, Lipert B, Rothé F, Gebhart G, Piccart-Gebhart MJ, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2020 Mar;122(5):603-12. DOI: [10.1038/s41416-019-0635-y](https://doi.org/10.1038/s41416-019-0635-y).
37. Lim YJ, Lau PSC, Low SX, Li Ng S, Ong MY, Pang HM, et al. How Far Have We Developed Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of Cancer? *Drugs Drug Candidates*. 2023;2(2):377-421. DOI: <https://doi.org/10.3390/ddc2020020>.
38. Jang JH, Han SJ, Kim JY, Kim KI, Lee KC, Kang CS. Synthesis and Feasibility Evaluation of a new Trastuzumab Conjugate Integrated with Paclitaxel and 89Zr for Theranostic Application Against HER2-Expressing Breast Cancers. *ChemistryOpen*. 2019 Apr;8(4):451-6. DOI: [10.1002/open.201900037](https://doi.org/10.1002/open.201900037).
39. Kikuchi W, Nishimura M, Kuga T, Tsuchida S, Saito T, Satoh M, et al. Fibrinogen alpha C chain 5.9 kDa fragment (FIC5.9), a biomarker for various pathological conditions, is produced in post-blood collection by fibrinolysis and coagulation factors. *Clinical Proteom*. 2016 Dec;13(1):27. DOI: [10.1186/s12014-016-9129-6](https://doi.org/10.1186/s12014-016-9129-6).

## ПЕРСПЕКТИВА ФІБРИНОВОЇ КАПСУЛИ В ГАЛЬМУВАННІ РОСТУ Й МЕТАСТАЗУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН

Курик М. І., Фоменко І. С.

**Резюме.** Протягом останніх декількох років рак незмінно займає друге місце в структурі летальності населення України, поступаючи лише серцево-судинним захворюванням, і разом з ними визначає рівень здоров'я нації.

Злоякісні пухлини на відміну від доброякісних володіють значною агресивністю, що проявляється блискавичним ростом, руйнуванням оточуючих тканин і поширенням на віддалені ділянки. Одною з основних причин цих відмінностей є характер росту пухлин: експансивний для доброякісних, інвазивний для злоякісних.

Добре відомо, що доброякісні неоплазії з часом можуть перетворюватися на злоякісні. Цей процес прийнято вважати одностороннім. Але яким був би перебіг раку, якщо така трансформація була б зворотною? Пошук відповіді на це питання формує мету даного дослідження.

Ми пропонуємо змодельувати перехід злоякісного процесу в доброякісний шляхом формування навколо ракової пухлини штучної фібринової капсули. У такий спосіб можна на деякий час перетворити інфільтративний ріст канцер-пухлини в експансивний.

Сформована навколо ракового новоутвору капсула механічно перешкоджає виходу метастатичних клітин у крово- й лімфоносне русло. Послідовність RGD, що входить до структури молекули фібрину та його попередника фібриногену, забезпечує зв'язування інтегринів α5β1 та αVβ3 онкоклітин і блокує утворення контактів з молекулами фібронектину, що істотно зменшує інвазивність пухлини й кількість її метастазів.

Утворена капсула здатна до часткового розгальмовування контактного гальмування канцер-змінених клітин шляхом збільшення внутрішньотуморного тиску до значень його нового порогу, що зумовить сповільнення темпів росту пухлини.

Обмеження розмірів новоутвору зменшить швидкість прогресування місцевої симптоматики раку, оскільки остання прямо пропорційно залежить від темпів росту пухлини.

Отже, формування фібринової капсули навколо злоякісної неоплазії можна розглядати як перспективний метод гальмування росту й метастазування канцер-пухлини шляхом «перетворення» її інфільтративного росту на експансивний, який характерний для доброякісних неоплазій.

**Ключові слова:** капсула, фібрин, злоякісні неоплазії, метастазування, контактне гальмування.

## PERSPECTIVE OF FIBRIN CAPSULE IN INHIBITION OF GROWTH AND METASTASIS OF MALIGNANT TUMORS

Kuryk M. I., Fomenko I. S.

**Abstract.** Over the past few years, cancer has consistently taken second place in the structure of the mortality of the population of Ukraine, second only to cardiovascular diseases, and together with them determines the level of health of the nation.

Unlike benign tumors, malignant tumors have significant aggressiveness, manifested by rapid growth, destruction of surrounding tissues, and spread to distant areas. One of the main reasons for these differences is the nature of tumor growth: expansive for benign, invasive for malignant.

It is well known that benign neoplasias can turn into malignant ones over time. This process is considered one-sided. But what would be the course of cancer if such a transformation were reversed? The search for an answer to this question formed the purpose of this study.

We propose to simulate the transition of a malignant process into a benign one by forming an artificial fibrin capsule around a cancerous tumor. In this way, it is possible to turn the infiltrative growth of a cancer tumor into an expansive one for a while.

Such a capsule, formed around a cancerous neoplasm, mechanically prevents the exit of metastatic cells into the blood and lymphatic channels. The RGD sequence, included in the structure of the fibrin molecule and its precursor fibrinogen, ensures the binding of  $\alpha 5\beta 1$  and  $\alpha V\beta 3$  integrins of tumor cells and blocks the formation of contacts with fibronectin molecules, which significantly reduces the invasiveness of the tumor and the number of its metastases.

The formed capsule is capable of partially disinhibiting the contact inhibition of cancer-altered cells by increasing the intratumoral pressure to its new threshold values, which will slow down the rate of tumor growth.

Limiting the size of the neoplasm will reduce the progression rate of local cancer symptoms, as the latter is directly proportional to the tumor growth rate.

Therefore, forming a fibrin capsule around malignant neoplasia can be considered a promising method of inhibiting the growth and metastasis of a cancer tumor by «transforming» its infiltrative growth into an expansive one, characteristic of benign neoplasias.

**Key words:** capsule, fibrin, malignant neoplasia, metastasis, contact inhibition.

### ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Kuryk M. I.: <https://orcid.org/0009-0006-4121-930X><sup>ABCD</sup>

Fomenko I. S.: <https://orcid.org/0000-0002-5479-0525><sup>EF</sup>

### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

---

### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Kuryk Mariana Ihorivna / Курик Мар'яна Ігорівна

Danylo Halytsky Lviv National Medical University / Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Ukraine, 79010, Lviv, 69 Pekarska str. / Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69

Tel.: 0635545720 / Тел.: 0635545720

E-mail: [maryanakuryk@gmail.com](mailto:maryanakuryk@gmail.com)

---

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

*Received 17.05.2023 / Стаття надійшла 17.05.2023 року*

*Accepted 06.11.2023 / Стаття прийнята до друку 06.11.2023 року*