

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Опухоль-ассоциированные фибробласты и их роль в опухолевой прогрессии

М.С. Ермаков¹, А.А. Нуштаева¹, В.А. Рихтер¹, О.А. Коваль^{1, 2} 

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 o_koval@ngs.ru

Аннотация. Стромальные элементы опухоли могут стимулировать прогрессию опухолевого роста и метастазирование. В структуру опухолевой стромы входят соединительнотканые элементы, сосуды, нервы и внеклеточный матрикс. Одним из клеточных элементов стромы опухоли являются опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ), происхождение и функции которых активно изучают на протяжении последних тридцати лет. ОАФ продуцируют основной каркасный белок внеклеточного матрикса – коллаген, избыток которого в строме опухоли стимулирует фиброз, повышает жесткость опухолевой ткани и нарушает передачу сигналов пролиферации и дифференцировки. ОАФ контролируют ангиогенез в опухоли, подвижность опухолевых клеток, иммуногенные свойства опухоли и развитие резистентности к химиопрепаратам и иммунотерапии. В результате метаболической адаптации быстрорастущей опухолевой ткани к нехватке питательных веществ и кислорода, при конверсии основного типа производства энергии в клетках с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз инициируются молекулярные изменения, в том числе индукция определенных транскрипционных факторов, которые обуславливают активацию ОАФ. Молекулярный фенотип активированных ОАФ имеет сходство с фибробластами, активированными в процессе воспаления. В активированных ОАФ происходит *de novo* синтез альфа-актина гладкой мускулатуры (α -SMA), продукция различных протеаз и фибронектина. Поскольку ОАФ обнаружены во всех типах карцином, эти клетки могут быть мишенями для разработки новых подходов противоопухолевой терапии. Часть ОАФ происходит из резидентных фибробластов пораженного опухолью органа, другие берут свое начало из опухолевых эпителиоцитов, претерпевая эпителиально-мезенхимальный переход. На сегодняшний день обнаружено большое количество молекулярных и метаболических индукторов эпителиально-мезенхимального перехода, к которым относят трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), гипоксию и воспаление. В данном обзоре систематизированы современные представления о молекулярных маркерах ОАФ, их функциональных особенностях, этапах эпителиально-мезенхимального перехода и обсуждается возможность использования ОАФ в качестве мишеней для противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: опухоль-ассоциированные фибробласты; эпителиально-мезенхимальный переход; карцинома; гипоксия.

Для цитирования: Ермаков М.С., Нуштаева А.А., Рихтер В.А., Коваль О.А. Опухоль-ассоциированные фибробласты и их роль в опухолевой прогрессии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(1):14-21. DOI 10.18699/VJGB-22-03

Cancer-associated fibroblasts and their role in tumor progression

M.S. Ermakov¹, A.A. Nushtaeva¹, V.A. Richter¹, O.A. Koval^{1, 2} 

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 o_koval@ngs.ru

Abstract. The stromal elements of a malignant tumor can promote cancer progression and metastasis. The structure of the tumor stroma includes connective tissue elements, blood vessels, nerves, and extracellular matrix (ECM). Some of the cellular elements of the tumor stroma are cancer-associated fibroblasts (CAFs). The origin and function of CAFs have been actively studied over the past thirty years. CAFs produce collagen, the main scaffold protein of the extracellular matrix. Collagen in the tumor stroma stimulates fibrosis, enhances the rigidity of tumor tissue, and disrupts the transmission of proliferation and differentiation signaling pathways. CAFs control tumor angiogenesis, cell motility, tumor immunogenic properties, and the development of resistance to chemo- and immunotherapy. As a result of metabolic adaptation of rapidly growing tumor tissue to the nutrients and oxygen deprivation, the main type of energy production in cells changes from oxidative phosphorylation to anaerobic glycolysis. These changes lead to sequential molecular alterations, including the induction of specified transcriptional factors that result in the CAFs activation. The molecular phenotype of activated CAFs is similar to fibroblasts activated during inflammation. In activated CAFs, alpha-smooth muscle actin (α -SMA) is synthesized *de novo* and various proteases

and fibronectin are produced. Since CAFs are found in all types of carcinomas, these cells are potential targets for the development of new approaches for anticancer therapy. Some CAFs originate from resident fibroblasts of the organs invaded by the tumor, while others originate from epithelial tumor cells, which are undergoing an epithelial-mesenchymal transition (EMT). To date, many molecular and metabolic inducers of the EMT have been discovered including the transforming growth factor-beta (TGF- β), hypoxia, and inflammation. This review classifies modern concepts of molecular markers of CAFs, their functional features, and discusses the stages of epithelial-mesenchymal transition, and the potential of CAFs as a target for antitumor therapy.

Key words: cancer-associated fibroblasts; epithelial-to-mesenchymal transition; carcinoma; hypoxia.

For citation: Ermakov M.S., Nushtaeva A.A., Richter V.A., Koval O.A. Cancer-associated fibroblasts and their role in tumor progression. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(1):14-21. DOI 10.18699/VJGB-22-03

Биология опухоль-ассоциированных фибробластов

Согласно современным представлениям, в микроокружении солидных опухолей присутствуют эпителиальные и стромальные клетки, среди которых можно выделить фибробласты, эндотелиоциты, а также иммунные клетки (Wang et al., 2017). Клетки стромы с фибробластоподобным фенотипом – так называемые опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ), в отличие от нормальных фибробластов, содержат различные хромосомные нарушения, такие как дупликации, множественные перестройки и даже утрата целых хромосом (Hosein et al., 2010). ОАФ контролируют ангиогенез в опухоли, подвижность и метастазирование, иммуногенные свойства опухоли и развитие резистентности к химиопрепаратам и иммунотерапии (Tripathi et al., 2012; Alkasalias et al., 2018; Nushtaeva et al., 2018).

В метаанализе клинической значимости опухолевой стромы была продемонстрирована связь высокого содержания ОАФ с поздними стадиями опухолевой прогрессии, а также с вероятностью местного рецидива после удаления опухоли (Knops et al., 2020).

Гетерогенность клеток-предшественников ОАФ

В 1995 г. было выдвинуто предположение о гетерогенном происхождении ОАФ, когда L. Rønnov-Jessen с коллегами показали, что ОАФ в злокачественных новообразованиях молочной железы происходят из резидентных фибробластов, гладкомышечных клеток сосудов и перicyтов (Rønnov-Jessen et al., 1995). К настоящему времени установлено, что источниками ОАФ могут быть предшественники мезенхимальных клеток из красного костного мозга, эндотелиальные и эпителиальные клетки, собственные или резидентные фибробласты органа, в котором развилась опухоль, адипоциты и клетки адвентиции сосудов (Puré, Hingorani, 2018; Yin et al., 2019). Для реализации фенотипа ОАФ в некоторых клетках-предшественниках необходима дополнительная стимуляция цитокинами и факторами роста, такими как трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β), фактор роста фибробластов (FGF) и другие сигнальные молекулы (табл. 1) (Bordignon et al., 2019).

Эпителиальные клетки опухоли могут претерпевать трансформацию в ОАФ в процессе эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) (рис. 1). Это динамический процесс, при котором эпителиоциты трансдифференцируются в фибробластоподобные клетки. Он характерен не только для опухолевых клеток, но, прежде всего, для

формирования мезодермы и нервного гребня в эмбриогенезе, а также при воспалении и заживлении ран (Kim et al., 2017). Динамическая трансформация морфологии клетки при ЭМП обусловлена изменением экспрессии генов-регуляторов, ведущей к продукции определенных белков, что позволяет считать эти белки маркерами ЭМП (см. рис. 1). Среди таких маркеров наиболее значимыми являются N-кадгерин и виментин, которые обеспечивают перестройку цитоскелета и изменение формы клетки, а также контактов с соседними клетками и внеклеточным матриксом (ВКМ) (Massagué, 2008; Ye, Weinberg, 2015).

Помимо молекулярных стимуляторов ЭМП, показана важная роль гипоксических условий. Гипоксия активирует ЭМП за счет связывания фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1) с генами-регуляторами ЭМП. HIF-1 увеличивает экспрессию транскрипционного фактора ZEB1 из семейства белков, содержащих мотив цинковых пальцев, а также транскрипционных факторов Snail и SLUG. Гиперэкспрессия этих факторов связана с мезенхимальным фенотипом и снижением представленности маркеров эпителиальных клеток – E-кадгерина и белка плотных контактов 1-го типа (TJP1 или ZO-1) (Nushtaeva et al., 2019; Tam et al., 2020).

Эндотелиальные клетки сосудов опухоли могут претерпевать эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭндМП) и приобретать фенотип и функциональные особенности ОАФ с потерей молекулярных маркеров эндотелиоцитов, таких как молекула адгезии эндотелиоцитов/тромбоцитов (CD31), и продукцией маркеров, специфичных для мезенхимальных клеток, например α -SMA и фибробластоспецифического белка 1 (FSP-1) (Zeisberg et al., 2007).

Важной частью стромы злокачественных опухолей молочной железы являются клетки жировой ткани – адипоциты, которые могут трансформироваться в опухоль-ассоциированные адипоциты и далее в ОАФ. Такие изменения сопровождаются увеличением экспрессии молекулярных маркеров, характерных для мезенхимальных клеток, а именно: рецепторов, индуцируемых активаторами пероксисом гамма (PPARG), транскрипционного фактора, содержащего ДНК-связывающий домен Runt 2-го типа (RUNX-2), и транскрипционного фактора семейства HMG ДНК-связывающих белков (SOX9) (Bochet et al., 2013; Liu et al., 2021).

На клеточной модели рака простаты было показано, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) могут дифференцироваться в ОАФ после активации хемокинового рецептора 6-го типа (CXCR6) его лигандом CXCL16. Помимо того, что активация CXCR6 ведет к трансформации

Таблица 1. Активаторы ОАФ

Индуктор	Путь активации	Литературный источник
TGF- β	CLIC4/Arf6	Calon et al., 2014
FGF	RAS/MAPK, PI3k/AKT	Bordignon et al., 2019; Mossahebi-Mohammadi et al., 2020
PDGF	PI3k/AKT	Yoshida, 2020
HSF-1	TRiC/CCT	Scherz-Shouval et al., 2014; Grantham, 2020

Примечание. PDGF – тромбоцитарный фактор роста; HSF-1 – фактор теплового шока 1-го типа; CLIC4/Arf6 – хлоридный внутриклеточный канал 4, фактор АДФ-рибозилирования 6-го типа; RAS/MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; PI3k/AKT – фосфоинозитид-3-киназа, альфа серин/треонин протеинкиназа; TRiC/CCT – шаперонин, содержащий TCP-1.

МСК в ОАФ, происходит секреция стромального фактора-1, известного также как CXCL12, который принимает участие в ЭМП (Jung et al., 2013). В работе (Weber et al., 2015) продемонстрировано, что внеклеточный структурный белок остеоопонин (OPN), который играет ключевую роль в формировании костной ткани, при раке молочной железы индуцирует экспрессию TGF- β в интегрин-зависимых МСК, чтобы обеспечивать поддержание фенотипа ОАФ. Интересно, что даже специализированные клетки, такие как клетки Ито в печени, звездчатые клетки поджелудочной железы и миофибробласты молочной железы, могут приобретать фенотип ОАФ (Weber et al., 2015). Данные примеры иллюстрируют широкий спектр клеток, которые в результате молекулярных изменений в опухоли могут приобретать фенотип ОАФ и, как следствие, вовлекаться в биологию опухоли.

Маркеры опухоль-ассоциированных фибробластов

Вовлеченность ОАФ в онкогенез и опухолевую прогрессию делает их привлекательными для применения таргетной терапии. Потенциально клинически значимым маркером ОАФ является трансмембранный муциноподобный белок подоплагин (PDPN) (табл. 2). На сегодняшний день PDPN описан как маркер клеток-предшественников капилляров лимфоидного русла и ОАФ в раковых опухолях легких. Экспрессия подоплагина была зарегистрирована в 54 (30.5%) из 177 исследованных популяций ОАФ (Yurugi et al., 2017). При этом все подоплагин-положительные ОАФ были характерны для инвазивных аденокарцином, тогда как для неинвазивных аденокарцином был показан подоплагин-отрицательный фенотип (Yurugi et al., 2017).

Важными маркерами ОАФ служат рецепторы тромбоцитарного фактора роста PDGFR α и PDGFR β , которые относятся к 3-му классу тирозинкиназ и активируются при взаимодействии с лигандом PDGF. При функционировании вне патологии PDGFR регулирует органогенез различных систем в эмбриогенезе, однако значение активации рецепторов PDGFR α и - β в опухолях еще не до конца ясно. Показано, что экспрессия рецептора PDGFR β повышена в клетках микроокружения опухоли, в особенности в ОАФ, где тромбоцитарный фактор роста активирует ОАФ и может стимулировать опухолевую прогрессию (Anderberg et al., 2009). PDGFR α -положительные ОАФ были обнаружены в строме меланомы, что позволяет предположить, что эти ОАФ происходят из резидентных фибробластов в результате активации (Lynch, Watt, 2018). Одной из потенциальных мишеней для таргетного воздействия на ОАФ является сывороточный белок амилоида А (SAA-1); его экспрессия и роль в опухолевой прогрессии

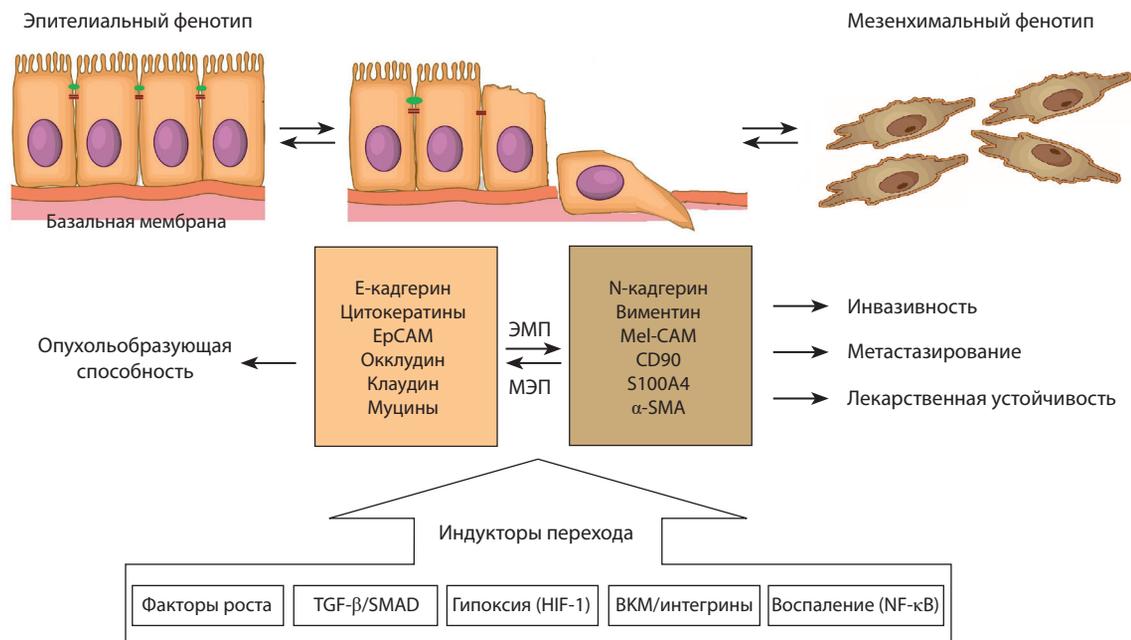


Рис. 1. Клеточные и молекулярные изменения при ЭМП и МЭП.

МЭП – мезенхимально-эпителиальный переход; EpCAM – молекула адгезии эпителиоцитов; Mel-CAM – молекула адгезии меланомы; α -SMA – альфа-актин гладкой мускулатуры; HIF-1 – фактор, индуцируемый гипоксией 1-го типа.

Таблица 2. Потенциальные маркеры ОАФ

Маркеры ОАФ	Распространенность в опухолях	Литературный источник
α -SMA	РМЖ	Yang et al., 2021
SAA-1	Рак желудка	Yasukawa et al., 2021
Остеопонтин	РМЖ	Weber et al., 2015
Кавеолин-1	РМЖ: люминальный тип (повышен), базальный (понижен)	Witkiewicz et al., 2009; Goetz et al., 2011
PDGFR α/β	РМЖ, меланома	Jansson et al., 2018; Lynch, Watt, 2018
CD90	Аденокарцинома простаты, РМЖ, рак легкого	True et al., 2010; Lobba et al., 2018
Подопланин	Опухоли легкого	Yurugi et al., 2017
Металлопротеиназы	Опухоли головы и шеи	Glentis et al., 2017
S100A4	РМЖ	Grum-Schwensen et al., 2005

Примечание. α -SMA – альфа-актин гладкой мускулатуры; PDGFR α/β – рецепторы тромбоцитарного фактора роста; РМЖ – рак молочной железы.

были описаны на клеточной модели ОАФ из опухолей желудка (Yasukawa et al., 2021).

В процессе поиска специфических маркеров опухолевой стромы в ОАФ аденокарциномы простаты была показана повышенная экспрессия поверхностного белка с одиночным V-доменом иммуноглобулина (CD90), исходно обнаруженного на Т-клетках и нейронах. Высокий уровень CD90 позволил отличать опухоль-ассоциированную строму от «доброкачественной». Поскольку экспрессия CD90 была обнаружена только в фибробластах, ассоциированных с опухолью, такой маркер является потенциальной терапевтической мишенью для таргетной терапии (True et al., 2010).

Определенные белки ОАФ могут выступать прогностическими маркерами инвазивности опухоли. Одним из таких маркеров может быть белок S100A4 из семейства S100 низкомолекулярных кальций-связывающих белков (Fei et al., 2017). Белки семейства S100 интересны наличием как внутри-, так и внеклеточной активности, обусловленной участием в поддержании баланса кальция, и процессов, зависящих от уровня внутриклеточного кальция. S100A4 активирует каскад реакций, связанных в основном с секрецией провоспалительных цитокинов и экспрессией факторов роста, белков внеклеточного матрикса, металлопротеиназ и др. Особый интерес представляет внутриклеточная активность S100A4, которая сопряжена с усилением инвазивных возможностей опухолевых клеток, уходом от апоптоза и стволовым фенотипом клетки (Ambartsumian et al., 2019). При исследовании роли S100A4 в опухолевой прогрессии выявлено, что супрессия белка способствует снижению роста опухоли (Joyce, Pollard, 2009; Grum-Schwensen et al., 2015). Роль стромальных клеток, которые секретируют S100A4, была продемонстрирована на модели мышей MMTV-PyVmT с нокаутированным геном *S100A4*: при совместной ортотопической трансплантации клеток аденокарциномы молочной железы мыши CSML100 и эмбриональных фибробластов мыши MEF. Клеточные линии MEF были получены путем спонтанной иммортализации первичных эмбриональных фибробластов мышей с фенотипом S100A4⁺ и S100A4⁻. При совместной трансплантации опухолевых клеток и фибробластов с фенотипом S100A4⁻

сингенным мышам метастазы не образовывались, однако при трансплантации S100A4⁺-фибробластов метастатический потенциал клеток опухоли возвращался. S100A4⁺-фибробласты характеризовались повышенной подвижностью и инвазивностью по сравнению с фибробластами S100A4⁻, а также способностью секретировать S100A4 в микроокружение опухоли (Grum-Schwensen et al., 2005).

Сегодня уже стало очевидным, что экспрессия определенных маркеров ОАФ не позволяет однозначно предсказать агрессивность опухоли. Например, потеря кавеолина-1 в ОАФ связана с плохим прогнозом при раке молочной железы, потому что популяция этих ОАФ стимулирует рост трижды негативных (ER-/PR-/HER2-) опухолевых клеток молочной железы (Witkiewicz et al., 2009). В параллельном исследовании экспрессия кавеолина-1 в ОАФ трансформированной молочной железы стимулировала перестройку микроокружения опухоли, вследствие чего облегчалась инвазия злокачественных клеток и уровень увеличения инвазивности коррелировал с метастатическим потенциалом опухоли (Witkiewicz et al., 2009; Goetz et al., 2011). Такие противоречивые результаты указывают на то, что кавеолин-1 играет различную роль при разных гистологических типах опухолей. Для определения его в качестве опухолевого прогностического маркера должны быть проведены более масштабные исследования.

Роль опухоль-ассоциированных фибробластов в опухолевой прогрессии

Особый интерес в исследовании опухолевой прогрессии представляет стимулирующее действие ОАФ на пролиферацию опухолевых клеток и их инвазию. Такой интерес связан в первую очередь с тем, что еще в предраковом фенотипе эпителиальных клеток резидентные фибробласты трансформируются в ОАФ (Liotta, Kohn, 2001). На модели фибробластов из опухолей и полипов кишечника была показана стимуляция ими пролиферации опухолевых клеток и клеток полипов, что подтверждает вклад стромальных клеток в опухолевый рост и прогрессию (Mukaiida, Sasaki, 2016).

Взаимодействие опухолевых эпителиоцитов с ОАФ было проанализировано при сравнении гистологической картины различных типов рака желудка. В исследовании

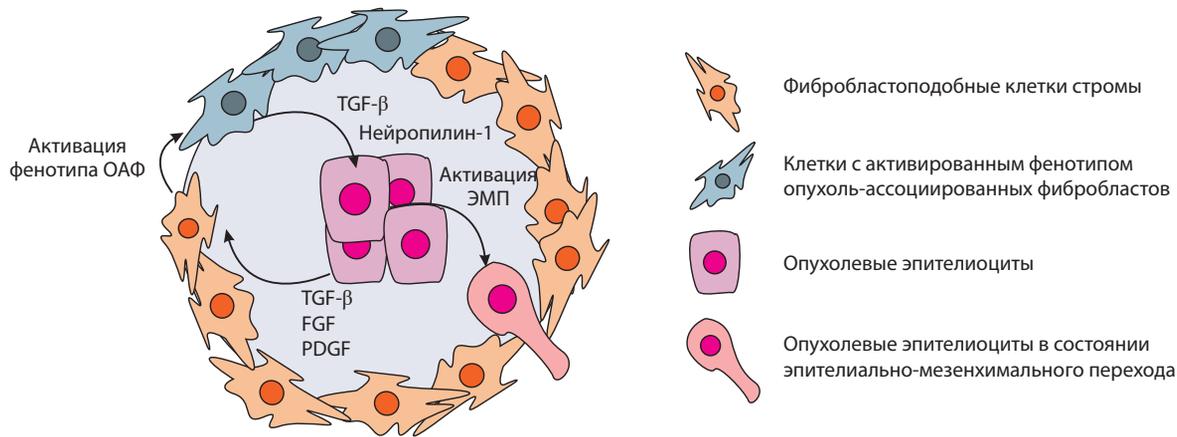


Рис. 2. Схема взаимодействия опухолевых эпителиоцитов и стромальных элементов опухоли.

TGF- β – трансформирующий фактор роста- β ; FGF – фактор роста фибробластов; PDGF – тромбоцитарный фактор роста.

рака желудка диффузного типа (Orimo, Weinberg, 2006) ОАФ и эпителиоциты расположены более тесно, тогда как при кишечном типе ОАФ формируют стромоподобный матрикс, благодаря которому опухолевые эпителиоциты сохраняют железистое строение.

T. Dang с коллегами показали на гетерогенных 3D клеточных моделях, состоящих из опухолевых эпителиоцитов и ОАФ молочной железы, что ОАФ молочной железы стимулировали миграцию опухолевых клеток в случае базального типа РМЖ (ER-/PR-/HER2-). В моделях люминальных типов РМЖ (ER+/PR+/HER2+, ER+/PR+/HER2-) такого эффекта не наблюдалось (Dang et al., 2011). Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями, которые указывают на доминирование метастазирования в случаях трижды негативного РМЖ в сравнении с другими типами опухолей молочной железы, однако не дают понимания, почему клетки базального типа РМЖ более чувствительны к стимуляции ОАФ (Al-Mahmood et al., 2018).

Поскольку для проникновения в кровеносное и лимфатическое русло опухолевым клеткам необходимо преодолеть базальную мембрану (БМ), отделяющую опухолевые клетки, ОАФ должны синтезировать металлопротеиназы – эндопептидазы, способные разрушать все типы белков внеклеточного матрикса БМ (Gonzalez-Avila et al., 2019). В это же время было опубликовано исследование, согласно которому ОАФ способны преодолевать БМ по независимо от металлопротеиназ пути, за счет способности ОАФ растягивать БМ с образованием в ней пор, через которые не только они, но и опухолевые эпителиоциты могут мигрировать в кровеносное русло и образовывать метастазы в отдаленных органах. Растяжению хорошо поддаются области БМ с низкой экспрессией ламинина и коллагена IV типа (Glentis et al., 2017). Открытие альтернативного пути миграции ОАФ объясняет неэффективность применения ингибиторов металлопротеиназ у пациентов с опухолями головы и шеи.

Яркий пример стимуляции опухолевого роста ОАФ – секреция ими IL-1 β при раке мочевого пузыря и активация пути Wnt в опухолевых клетках (Yang et al., 2021). Более того, ОАФ рака мочевого пузыря, секретирующие IL-8, способны стимулировать секрецию нейропилина-1,

который усиливает пролиферацию опухолевых клеток и признан одним из потенциальных прогностических маркеров (Chen C. et al., 2020). В недавних исследованиях было показано, что нейропилин-1 может быть потенциальным кофактором при индукции ЭМП (Chen Z. et al., 2020).

Паракринная стимуляция опухоль-ассоциированными фибробластами эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевых эпителиоцитах считается важным фактором, способствующим опухолевой прогрессии. Центральным механизмом индукции ЭМП в опухолевом узле является активация пути TGF- β /Smad, который реализуется за счет секреции фактора TGF- β фибробластами стромы (рис. 2) (Yu et al., 2014). Smad – это транскрипционный фактор, контролирующий экспрессию генов ЭМП. В исследовании M. Vered с коллегами клетки с маркерами ЭМП встречались в первичных очагах плоскоклеточной карциномы языка и в метастазах региональных лимфатических узлов, что подтверждает значимость ОАФ в индукции метастазирования и в формировании вторичного опухолевого очага (Vered et al., 2010).

При раке яичника ключевую роль в процессе активации ЭМП играет индукция CXCR4/Wnt/ β -катенинового пути в опухолевых эпителиоцитах через взаимодействие со стромальным фактором роста-1 (SDF-1 или CXCL12), секретируемым ОАФ. Помимо индукции процесса трансформации, SDF-1 стимулирует устойчивость опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам, например цисплатину (Zhang et al., 2020).

В 2020 г. E. Franzè с коллегами продемонстрировали феномен активации фенотипа ОАФ в нормальных фибробластах полипов прямой кишки при сокультивировании с ОАФ. Они показали, что ОАФ, полученные из колоректальных опухолей, могут секретировать IL-34, который активирует в нормальных фибробластах экспрессию белков, характерных для ОАФ: α -SMA, виментина и белка, активирующего фибробласты (FAP) (Franzè et al., 2020).

Несмотря на то что большая часть описанных функций ОАФ связана со стимуляцией опухолевой прогрессии, некоторые авторы сообщают и об опухоль-супрессирующих функциях ОАФ. Например, наличие в опухолях молочной железы субпопуляции клеток, экспрессирующих молекулу

адгезии меланомы (CD146), среди ОАФ коррелировало с замедлением пролиферации в эстроген-зависимых люминальных типах РМЖ (Vrechbuhl et al., 2017). Поскольку ОАФ секретируют цитокины, которые участвуют в привлечении и созревании макрофагов, Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (IL-10, TGF- β , TNF, IFN- γ и IL-6), они увеличивают доступность опухоли для клеток иммунной системы и способствуют развитию противоопухолевого иммунного ответа (Marlow et al., 2008). При исследовании рака ротовой полости также было показано, что ОАФ способны замедлять пролиферацию опухолевых клеток: популяция ОАФ, секретирующая костный морфогенетический белок 4 (BMP4) и экспрессирующая α -SMA, тормозила деление опухолевых стволовых клеток (Patel et al., 2018). Создание модели мышей с предрасположенностью к развитию опухолей поджелудочной железы позволило выявить, что исключение α -SMA-положительной популяции ОАФ или ингибирование сигнального пути Hedgehog сдерживает рост протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Согласно гистологическому анализу препаратов опухолей, это происходит из-за нарушения процессов, связанных с ангиогенезом (Rhim et al., 2014).

Данные примеры демонстрируют опухоль-супрессирующую функцию ОАФ только для высокодифференцированных типов опухолей, в низкодифференцированных опухолях таких эффектов не наблюдается. Можно предположить, что функция ОАФ определяется не только происхождением фибробластов, тканью или органом, где возникла опухоль, но и уровнем дифференцировки опухолевых клеток (Vu et al., 2019).

Получение ОАФ для исследовательских целей

При исследовании свойств ОАФ чаще всего используют культуры клеток, выделенные из опухолей пациентов после оперативного вмешательства. Необходимость в получении нового материала ОАФ существует, поскольку *in vitro* ОАФ имеют тенденцию к быстрому старению, и потому возможности их применения ограничены ранними пассажами (Taddei et al., 2014). Более того, в коммерчески доступных коллекциях клеточных культур (Американская коллекция культур (ATCC), Европейская коллекция аутентифицированных клеточных культур (ECACC), Российская коллекция клеточных культур и др.) присутствует ограниченное количество линий клеток с фенотипом ОАФ. Например, в ATCC представлена лишь одна клеточная линия ОАФ, полученная из аденокарциномы простаты и модифицированная введением трансгена теломеразы под контролем конститутивного промотора вируса полиомы SV40 hTERT PF179T CAF. Такая модификация фибробластов направлена на сохранение пролиферативных свойств ОАФ (Madar et al., 2009).

Для создания клеточных культур из опухолевой ткани применяют механическую дезагрегацию, ферментативную диссоциацию, диссоциацию с хелатирующими агентами и их комбинацию. Для разрушения стромы опухолевой ткани чаще всего используют трипсин и коллагеназу IV типа. Выбор методики должен учитывать гистологическое происхождение ткани, из которой получают культуру клеток. При дезагрегации ОАФ могут представлять небольшую популяцию клеток, и такие монокультуры требу-

ют дополнительной стадии их отделения от общей массы клеток. С этой целью применяют магнитную сепарацию или проточную сортировку клеток с иммуноокрашиванием специфических маркеров ОАФ. К таким маркерам можно отнести FAP или α -SMA (Sharon et al., 2013; Huang et al., 2017; Sha et al., 2018). Основная сложность в выделении ОАФ заключается в адаптации протоколов для витального окрашивания внутриклеточных маркеров, например α -SMA, FAP и виментина, поэтому дополнение панели специфическими поверхностными маркерами, такими как CD90, крайне желательно.

Заключение

Углубленное понимание роли компонентов микроокружения опухоли имеет решающее значение для разработки новых подходов диагностики и лечения онкологических заболеваний различного гистогенеза. Многогранное влияние ОАФ на опухолевую прогрессию делает их важным объектом для изучения канцерогенеза и разработки новых противоопухолевых средств. Применение таргетных препаратов, направленных на компоненты микроокружения опухоли, не показало предполагаемой эффективности как в случае с ингибиторами металлопротеиназ, так и в случае с ингибиторами ангиогенеза и ингибиторами контрольных точек Т-клеточного иммунитета при некоторых видах рака (Wang-Gillam, 2019). Неоднородность молекулярного фенотипа ОАФ может являться важным фактором неэффективности таргетного лечения рака, поэтому следует уделить внимание разработке более подробных классификаций различных подтипов ОАФ, с учетом их вовлеченности в прогрессирование опухоли.

Таким образом, подробная классификация ОАФ и исследование функций каждого фенотипического подмножества, возможно, будут полезны для разработки новых методов лечения и диагностики онкологических заболеваний, учитывающих ОАФ.

Список литературы / References

- Alkasalias T., Moyano-Galceran L., Arsenian-Henriksson M., Lehti K. Fibroblasts in the tumor microenvironment: shield or spear? *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):1532. DOI 10.3390/ijms19051532.
- Al-Mahmood S., Sapiezynski J., Garbuzenko O.B., Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2018;8(5):1483-1507. DOI 10.1007/s13346-018-0551-3.
- Ambartsumian N., Klingelhöfer J., Grigorian M. The multifaceted S100A4 protein in cancer and inflammation. In: Heizmann C. (Ed.). Calcium-Binding Proteins of the EF-Hand Superfamily: From Basics to Medical Applications. (Ser. Methods in Molecular Biology). New York: Humana Press, 2019;1929:339-365. DOI 10.1007/978-1-4939-9030-6_22.
- Anderberg C., Li H., Fredriksson L., Andrae J., Betsholtz C., Li X., Eriksson U., Pietras K. Paracrine signaling by platelet-derived growth factor-CC promotes tumor growth by recruitment of cancer-associated fibroblasts. *Cancer Res.* 2009;69(1):369-378. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-08-2724.
- Bochet L., Lehuède C., Dauvillier S., Wang Y.Y., Dirat B., Laurent V., Dray C., Guet R., Maridonneau-Parini I., Le Gonidec S., Couderc B., Escourrou G., Valet P., Muller C. Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer. *Cancer Res.* 2013;73(18):5657-5668. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-13-0530.

- Bordignon P., Bottoni G., Xu X., Popescu A.S., Truan Z., Guenova E., Kofler L., Jafari P., Ostano P., Röcken M., Neel V., Dotto G.P. Dualism of FGF and TGF- β signaling in heterogeneous cancer-associated fibroblast activation with ETV1 as a critical determinant. *Cell Rep.* 2019;28(9):2358-2372.e6. DOI 10.1016/j.celrep.2019.07.092.
- Brechbuhl H.M., Finlay-Schultz J., Yamamoto T.M., Gillen A.E., Citelley D.M., Tan A.-C., Sams S.B., Pillai M.M., Elias A.D., Robinson W.A., Sartorius C.A., Kabos P. Fibroblast subtypes regulate responsiveness of luminal breast cancer to estrogen. *Clin. Cancer Res.* 2017;23(7):1710-1721. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-15-2851.
- Bu L., Baba H., Yoshida N., Miyake K., Yasuda T., Uchihara T., Tan P., Ishimoto T. Biological heterogeneity and versatility of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment. *Oncogene.* 2019;38(25):4887-4901. DOI 10.1038/s41388-019-0765-y.
- Calon A., Tauriello D.V.F., Batlle E. TGF-beta in CAF-mediated tumor growth and metastasis. *Semin. Cancer Biol.* 2014;25:15-22. DOI 10.1016/j.semcancer.2013.12.008.
- Chen C., Zhang R., Ma L., Li Q., Zhao Y., Zhang G., Zhang D., Li W., Cao S., Wang L., Geng Z. Neuropilin-1 is up-regulated by cancer-associated fibroblast-secreted IL-8 and associated with cell proliferation of gallbladder cancer. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24(21):12608-12618. DOI 10.1111/jcmm.15825.
- Chen Z., Gao H., Dong Z., Shen Y., Wang Z., Wei W., Yi J., Wang R., Wu N., Jin S. NRP1 regulates radiation-induced EMT via TGF- β /Smad signaling in lung adenocarcinoma cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020;96(10):1281-1295. DOI 10.1080/09553002.2020.1793015.
- Dang T.T., Prechtel A.M., Pearson G.W. Breast cancer subtype-specific interactions with the microenvironment dictate mechanisms of invasion. *Cancer Res.* 2011;71(21):6857-6866. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-11-1818.
- Fei F., Qu J., Zhang M., Li Y., Zhang S. S100A4 in cancer progression and metastasis: a systematic review. *Oncotarget.* 2017;8(42):73219-73239. DOI 10.18632/oncotarget.18016.
- Franzè E., Di Grazia A., Sica G.S., Biancone L., Laudisi F., Monteleone G. Interleukin-34 enhances the tumor promoting function of colorectal cancer-associated fibroblasts. *Cancers.* 2020;12(12):3537. DOI 10.3390/cancers12123537.
- Glentis A., Oertle P., Mariani P., Chikina A., El Marjou F., Attieh Y., Zaccarini F., Lae M., Loew D., Dingli F., Sirven P., Schoumacher M., Gurchenkov B.G., Plodinec M., Vignjevic D.M. Cancer-associated fibroblasts induce metalloproteinase-independent cancer cell invasion of the basement membrane. *Nat. Commun.* 2017;8(1):924. DOI 10.1038/s41467-017-00985-8.
- Goetz J.G., Minguet S., Navarro-Lérida I., Lazcano J.J., Samaniego R., Calvo E., Tello M., Osteso-Ibáñez T., Pellinen T., Echarri A., Cerezo A., Klein-Szanto A.J.P., Garcia R., Keely P.J., Sánchez-Mateos P., Cukierman E., Del Pozo M.A. Biomechanical remodeling of the microenvironment by stromal caveolin-1 favors tumor invasion and metastasis. *Cell.* 2011;146(1):148-163. DOI 10.1016/j.cell.2011.05.040.
- Gonzalez-Avila G., Sommer B., Mendoza-Posada D.A., Ramos C., Garcia-Hernandez A.A., Falfan-Valencia R. Matrix metalloproteinases participation in the metastatic process and their diagnostic and therapeutic applications in cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019;137:57-83. DOI 10.1016/j.critrevonc.2019.02.010.
- Grantham J. The molecular chaperone CCT/TRiC: an essential component of proteostasis and a potential modulator of protein aggregation. *Front. Genet.* 2020;11:172. DOI 10.3389/fgene.2020.00172.
- Grum-Schwensen B., Klingelhöfer J., Beck M., Bonefeld C.M., Hammerlik P., Guldberg P., Grigorian M., Lukanidin E., Ambartsumian N. S100A4-neutralizing antibody suppresses spontaneous tumor progression, pre-metastatic niche formation and alters T-cell polarization balance. *BMC Cancer.* 2015;15(1):44. DOI 10.1186/s12885-015-1034-2.
- Grum-Schwensen B., Klingelhofer J., Berg C.H., El-Naaman C., Grigorian M., Lukanidin E., Ambartsumian N. Suppression of tumor development and metastasis formation in mice lacking the S100A4(mts1) gene. *Cancer Res.* 2005;65(9):3772-3780. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-04-4510.
- Hosein A.N., Wu M., Arcand S.L., Lavallée S., Hébert J., Tonin P.N., Basik M. Breast carcinoma-associated fibroblasts rarely contain p53 mutations or chromosomal aberrations. *Cancer Res.* 2010;70(14):5770-5777. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-10-0673.
- Huang Yingying, Zhou S., Huang Yong, Zheng D., Mao Q., He J., Wang Y., Xue D., Lu X., Yang N., Zhao Y. Isolation of fibroblast-activation protein-specific cancer-associated fibroblasts. *BioMed Res. Int.* 2017;2017:4825108. DOI 10.1155/2017/4825108.
- Jansson S., Aaltonen K., Bendahl P.-O., Falck A.-K., Karlsson M., Pietras K., Rydén L. The PDGF pathway in breast cancer is linked to tumour aggressiveness, triple-negative subtype and early recurrence. *Breast Cancer Res. Treat.* 2018;169(2):231-241. DOI 10.1007/s10549-018-4664-7.
- Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat. Rev. Cancer.* 2009;9(4):239-252. DOI 10.1038/nrc2618.
- Jung Y., Kim J.K., Shiozawa Y., Wang Jingcheng, Mishra A., Joseph J., Berry J.E., McGee S., Lee E., Sun H., Wang Jianhua, Jin T., Zhang H., Dai J., Krebsbach P.H., Keller E.T., Pienta K.J., Taichman R.S. Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis. *Nat. Commun.* 2013;4(1):1795. DOI 10.1038/ncomms2766.
- Kim D., Xing T., Yang Z., Dudek R., Lu Q., Chen Y.-H. Epithelial mesenchymal transition in embryonic development, tissue repair and cancer: a comprehensive overview. *J. Clin. Med.* 2017;7(1):1. DOI 10.3390/jcm7010001.
- Knops A.M., South A., Rodeck U., Martinez-Outschoorn U., Harshyne L.A., Johnson J., Luginbuhl A.J., Curry J.M. Cancer-associated fibroblast density, prognostic characteristics, and recurrence in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Front. Oncol.* 2020;10:565306. DOI 10.3389/fonc.2020.565306.
- Liotta L.A., Kohn E.C. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature.* 2001;411(6835):375-379. DOI 10.1038/35077241.
- Liu B., Pan S., Liu J., Kong C. Cancer-associated fibroblasts and the related Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) promote bladder cancer progression. *Gene.* 2021;775:145451. DOI 10.1016/j.gene.2021.145451.
- Lobba A.R.M., Carreira A.C.O., Cerqueira O.L.D., Fujita A., DeOcesano-Pereira C., Osorio C.A.B., Soares F.A., Rameshwar P., Sogayar M.C. High CD90 (THY-1) expression positively correlates with cell transformation and worse prognosis in basal-like breast cancer tumors. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199254. DOI 10.1371/journal.pone.0199254.
- Lynch M.D., Watt F.M. Fibroblast heterogeneity: implications for human disease. *J. Clin. Investig.* 2018;128(1):26-35. DOI 10.1172/JCI93555.
- Madar S., Brosh R., Buganim Y., Ezra O., Goldstein I., Solomon H., Kogan I., Goldfinger N., Klocker H., Rotter V. Modulated expression of WFDC1 during carcinogenesis and cellular senescence. *Carcinogenesis.* 2009;30(1):20-27. DOI 10.1093/carcin/bgn232.
- Marlow R., Strickland P., Lee J.S., Wu X., Pebenito M., Binnewies M., Le E.K., Moran A., Macias H., Cardiff R.D., Sukumar S., Hinck L. SLITs suppress tumor growth *in vivo* by silencing Sdf1/Cxcr4 within breast epithelium. *Cancer Res.* 2008;68(19):7819-7827. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-08-1357.
- Massagué J. TGF β in cancer. *Cell.* 2008;134(2):215-230. DOI 10.1016/j.cell.2008.07.001.
- Mossahebi-Mohammadi M., Quan M., Zhang J.-S., Li X. FGF signaling pathway: a key regulator of stem cell pluripotency. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:79. DOI 10.3389/fcell.2020.00079.
- Mukaida N., Sasaki S. Fibroblasts, an inconspicuous but essential player in colon cancer development and progression. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(23):5301. DOI 10.3748/wjg.v22.i23.5301.
- Nushtaeva A.A., Karpushina A.A., Ermakov M.S., Gulyaeva L.F., Gerasimov A.V., Sidorov S.V., Gayner T.A., Yunusova A.Y., Tkachenko A.V., Richter V.A., Koval O.A. Establishment of primary human breast cancer cell lines using "pulsed hypoxia" method and development of metastatic tumor model in immunodeficient mice. *Cancer Cell Int.* 2019;19(1):46. DOI 10.1186/s12935-019-0766-5.

- Nushtaeva A.A., Stepanov G.A., Semenov D.V., Juravlev E.S., Balahonova E.A., Gerasimov A.V., Sidorov S.V., Savelyev E.I., Kuligina E.V., Richter V.A., Koval O.A. Characterization of primary normal and malignant breast cancer cell and their response to chemotherapy and immunostimulatory agents. *BMC Cancer*. 2018;18(1):728. DOI 10.1186/s12885-018-4635-8.
- Orimo A., Weinberg R.A. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type. *Cell Cycle*. 2006;5(15):1597-1601. DOI 10.4161/cc.5.15.3112.
- Patel A.K., Vipparthi K., Thatikonda V., Arun I., Bhattacharjee S., Sharan R., Arun P., Singh S. A subtype of cancer-associated fibroblasts with lower expression of alpha-smooth muscle actin suppresses stemness through BMP4 in oral carcinoma. *Oncogenesis*. 2018;7(10):78. DOI 10.1038/s41389-018-0087-x.
- Puré E., Hingorani S.R. Mesenchymal cell plasticity and perfidy in epithelial malignancy. *Trends Cancer*. 2018;4(4):273-277. DOI 10.1016/j.trecan.2018.02.007.
- Rhim A.D., Oberstein P.E., Thomas D.H., Mirek E.T., Palermo C.F., Sastra S.A., Dekleva E.N., Saunders T., Becerra C.P., Tattersall I.W., Westphalen C.B., Kitajewski J., Fernandez-Barrera M.G., Fernandez-Zapico M.E., Iacobuzio-Donahue C., Olive K.P., Stanger B.Z. Stromal elements act to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*. 2014;25(6):735-747. DOI 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
- Rønnov-Jessen L., Petersen O.W., Kotliansky V.E., Bissell M.J. The origin of the myofibroblasts in breast cancer. Recapitulation of tumor environment in culture unravels diversity and implicates converted fibroblasts and recruited smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.* 1995;95(2):859-873. DOI 10.1172/JCI117736.
- Scherz-Shouval R., Santagata S., Mendillo M.L., Sholl L.M., Ben-Aharon I., Beck A.H., Dias-Santagata D., Koeva M., Stemmer S.M., Whitesell L., Lindquist S. The reprogramming of tumor stroma by HSF1 is a potent enabler of malignancy. *Cell*. 2014;158(3):564-578. DOI 10.1016/j.cell.2014.05.045.
- Sha M., Jeong S., Qiu B., Tong Y., Xia L., Xu N., Zhang J., Xia Q. Isolation of cancer-associated fibroblasts and its promotion to the progression of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Med*. 2018;7(9):4665-4677. DOI 10.1002/cam4.1704.
- Sharon Y., Alon L., Glanz S., Servais C., Erez N. Isolation of normal and cancer-associated fibroblasts from fresh tissues by Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS). *J. Vis. Exp.* 2013;71:4425. DOI 10.3791/4425.
- Taddei M.L., Cavallini L., Comito G., Giannoni E., Folini M., Marini A., Gandellini P., Morandi A., Pintus G., Raspollini M.R., Zaffaroni N., Chiarugi P. Senescent stroma promotes prostate cancer progression: the role of miR-210. *Mol. Oncol.* 2014;8(8):1729-1746. DOI 10.1016/j.molonc.2014.07.009.
- Tam S.Y., Wu V.W.C., Law H.K.W. Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in cancers: HIF-1 α and beyond. *Front. Oncol.* 2020;10:468. DOI 10.3389/fonc.2020.00486.
- Tripathi M., Billet S., Bhowmick N.A. Understanding the role of stromal fibroblasts in cancer progression. *Cell Adh. Migr.* 2012;6(3):231-235. DOI 10.4161/cam.20419.
- True L.D., Zhang H., Ye M., Huang C.-Y., Nelson P.S., von Haller P.D., Tjoelker L.W., Kim J.-S., Qian W.-J., Smith R.D., Ellis W.J., Liebeskind E.S., Liu A.Y. CD90/THY1 is overexpressed in prostate cancer-associated fibroblasts and could serve as a cancer biomarker. *Mod. Pathol.* 2010;23(10):1346-1356. DOI 10.1038/modpathol.2010.122.
- Vered M., Dayan D., Yahalom R., Dobriyan A., Barshack I., Bello I.O., Kantola S., Salo T. Cancer-associated fibroblasts and epithelial-mesenchymal transition in metastatic oral tongue squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer*. 2010;127(6):1356-1362. DOI 10.1002/ijc.25358.
- Wang M., Zhao J., Zhang L., Wei F., Lian Y., Wu Y., Gong Z., Zhang S., Zhou J., Cao K., Li X., Xiong W., Li G., Zeng Z., Guo C. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J. Cancer*. 2017;8(5):761-773. DOI 10.7150/jca.17648.
- Wang-Gillam A. Targeting stroma: a tale of caution. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(13):1041-1043. DOI 10.1200/JCO.19.00056.
- Weber C.E., Kothari A.N., Wai P.Y., Li N.Y., Driver J., Zapf M.A.C., Franzen C.A., Gupta G.N., Osipo C., Zlobin A., Syn W.K., Zhang J., Kuo P.C., Mi Z. Osteopontin mediates an MZF1-TGF- β 1-dependent transformation of mesenchymal stem cells into cancer-associated fibroblasts in breast cancer. *Oncogene*. 2015;34(37):4821-4833. DOI 10.1038/ncr.2014.410.
- Witkiewicz A.K., Dasgupta A., Sotgia F., Mercier I., Pestell R.G., Sabel M., Kleer C.G., Brody J.R., Lisanti M.P. An absence of stromal caveolin-1 expression predicts early tumor recurrence and poor clinical outcome in human breast cancers. *Am. J. Pathol.* 2009;174(6):2023-2034. DOI 10.2353/ajpath.2009.080873.
- Yang F., Guo Z., He C., Qing L., Wang H., Wu J., Lu X. Cancer-associated fibroblasts promote cell proliferation and invasion via paracrine Wnt/IL1 β signaling pathway in human bladder cancer. *Neoplasma*. 2021;68(1):79-86. DOI 10.4149/neo_2020_200202N101.
- Yasukawa Y., Hattori N., Iida N., Takeshima H., Maeda M., Kiyono T., Sekine S., Seto Y., Ushijima T. SAA1 is upregulated in gastric cancer-associated fibroblasts possibly by its enhancer activation. *Carcinogenesis*. 2021;42(2):180-189. DOI 10.1093/carcin/bgaa131.
- Ye X., Weinberg R.A. Epithelial-mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression. *Trends Cell Biol.* 2015;25(11):675-686. DOI 10.1016/j.tcb.2015.07.012.
- Yin Z., Dong C., Jiang K., Xu Z., Li R., Guo K., Shao S., Wang L. Heterogeneity of cancer-associated fibroblasts and roles in the progression, prognosis, and therapy of hepatocellular carcinoma. *J. Hematol. Oncol.* 2019;12(1):101. DOI 10.1186/s13045-019-0782-x.
- Yoshida G.J. Regulation of heterogeneous cancer-associated fibroblasts: the molecular pathology of activated signaling pathways. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020;39(1):112. DOI 10.1186/s13046-020-01611-0.
- Yu Y., Xiao C.-H., Tan L.-D., Wang Q.-S., Li X.-Q., Feng Y.-M. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- β signalling. *Br. J. Cancer*. 2014;110(3):724-732. DOI 10.1038/bjc.2013.768.
- Yurugi Y., Wakahara M., Matsuoka Y., Sakabe T., Kubouchi Y., Haruki T., Nosaka K., Miwa K., Araki K., Taniguchi Y., Shiomi T., Nakamura H., Umekita Y. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts predicts poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the lung. *Anticancer. Res.* 2017;37(1):207-214. DOI 10.21873/anticancer.11308.
- Zeisberg E.M., Potenta S., Xie L., Zeisberg M., Kalluri R. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res.* 2007;67(21):10123-10128. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-07-3127.
- Zhang F., Cui J., Gao H., Yu H., Gao F., Chen J., Chen L. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition and cisplatin resistance in ovarian cancer via CXCL12/CXCR4 axis. *Future Oncol.* 2020;16(32):2619-2633. DOI 10.2217/fon-2020-0095.

ORCID ID

M.S. Ermakov orcid.org/0000-0001-7107-4187
A.A. Nushtaeva orcid.org/0000-0001-9367-807X
O.A. Koval orcid.org/0000-0001-7788-2249

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-74-10039) и проекта базового бюджетного финансирования ИХБФМ СО РАН № АААА-А17-117020210023-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.07.2021. После доработки 10.11.2021. Принята к публикации 12.11.2021.