

УДК 577.29

Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противоопухолевой терапии

А. В. Гапонова^{1*}, С. Родин², А. А. Мазина¹, П. Ю. Волчков¹¹Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Московская обл., 141701 Россия²Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institute, Stockholm, 17177 Sweden

*E-mail: annagaponova28@gmail.com

Поступила в редакцию 07.04.2020

Принята к печати 20.05.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11010

РЕФЕРАТ Примерно 90% всех злокачественных опухолей имеют эпителиальную природу. Эпителиальная ткань характеризуется тесной связью клеток между собой и тесной связью клеток с базальной мембраной, определяющей их полярность. Эти связи строго определяют положение клеток в пространстве и, казалось бы, противоречат способности многих опухолей к метастазированию (основной критерий злокачественности опухоли). Однако именно диссеминация опухоли из первичного источника в жизненно важные органы является основной причиной смертности пациентов при онкологической патологии. В основе опухолевой диссеминации лежит так называемый эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – процесс, при котором эпителиальные клетки трансформируются в мезенхимальные, обладающие высокой подвижностью и способностью к миграции. Количество публикаций, освещающих роль ЭМП не только в процессах метастазирования, но и в других сторонах опухолевой прогрессии, растет с каждым годом, формируя активно расширяющуюся область научного интереса в онкологии. В обзоре рассмотрены последние данные о внутриклеточных и внеклеточных молекулярных механизмах, активирующих ЭМП, их роли в таких аспектах опухолевой прогрессии, как метастазирование, устойчивость к апоптозу и уход от иммунного надзора, которые ранее связывали исключительно с существованием так называемых стволовых опухолевых клеток. Подробно рассмотрены одобренные и перспективные для противоопухолевой терапии таргетные препараты, использующие в качестве мишени компоненты сигнальных путей ЭМП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование, стволовые опухолевые клетки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; МЭП – мезенхимально-эпителиальный переход; ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; СОК – стволовые опухолевые клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – это физиологический процесс приобретения эпителиальными клетками свойств мезенхимальных клеток, причем как морфологических (изменение формы), так и физиологических (способность к подвижности, инвазии, глобальное изменение профиля экспрессии и метаболизма).

Клетки эпителия организованы в клеточные слои, связаны между собой межклеточными контактами и крепятся к базальной мембране, и, хотя возможна некоторая перестройка формы клеток, движение

эпителиальных клеток в значительной степени ограничено пределами эпителиального слоя. Среди межклеточных контактов, соединяющих эпителиальные клетки, выделяют так называемые адгезионные контакты (adherence junctions), плотные контакты (tight junctions) на основе E-кадгерина, связанные с актиновым цитоскелетом, а также щелевые контакты (gap junctions) и полудесмосомы (hemidesmosomes), связанные с промежуточными филаментами на основе цитокератинов.

Ключевыми компонентами эпителиальных клеточных контактов являются трансмембранный

Е-кадгерин и β -катенин, связывающий кадгерины с актиновым цитоскелетом. У позвоночных идентифицировано более 100 типов кадгеринов с различной тканевой специфичностью [1], что обеспечивается высоким разнообразием генов, кодирующих различные кадгерины, и процессами альтернативного сплайсинга. Контакты между клетками эпителиальной ткани позвоночных образованы гомодимерами Е-кадгерина.

Кадгерины – это трансмембранные белки, состоящие из внеклеточной кальцийсвязывающей части, образованной пятью доменами, трансмембранной части, представленной одиночной цепью гликопротеиновых повторов, и цитоплазматической части, соединенной с β -катенином и белком p120, стабилизирующим кадгерин на поверхности клетки. β -Катенин соединяет цитоплазматическую часть кадгерина с α -катенином [2, 3], связанным с актином цитоплазматического скелета, и регулирует сборку актиновых филаментов, подавляя опосредованную Arp2/3 полимеризацию актина [4]. Исправная работа этого белкового комплекса обеспечивает не только межклеточную адгезию, но и координацию динамики цитоскелета, контроль движения клеточных пластов в ходе эмбриогенеза, а также морфогенеза и гомеостаза ткани [5, 6].

Мезенхимальные клетки и фибробласты в отличие от клеток эпителия не обладают апикально-базальной полярностью, имеют веретеновидную форму и, несмотря на наличие участков фокальной адгезии к внеклеточному матриксу, могут перемещаться в трех измерениях, проходя вдоль коллагеновых сетей внеклеточного матрикса и сквозь них [7, 8].

Явление эпителиально-мезенхимального перехода впервые было описано в начале 1980-х в лаборатории Elizabeth Hay [9, 10] как на эмбриональных эпителиальных клетках ното хорда и хрусталика, выделенных из куриных эмбрионов, так и на дифференцированных эпителиальных клетках хрусталика. Эпителиальные клетки, помещенные в трехмерный коллагеновый матрикс *in vitro*, демонстрировали морфологические изменения – приобретали веретенообразную биполярную форму с длинными клеточными отростками, псевдоподиями и филоподиями, а также проникали в трехмерный коллагеновый матрикс [9].

В ходе ЭМП в эпителиальных клетках подавляется экспрессия Е-кадгерина и других компонентов плотных и адгезионных контактов, что ведет к утрате межклеточной адгезии и апикально-базальной полярности, реорганизации цитоскелета и увеличению подвижности. Подавление экспрессии эпителиальных генов происходит в сочетании с повышенной экспрессией факторов транскрипции и ассоциирован-

ных мезенхимальных генов, таких, как N-кадгерин, виментин, фибронектин и металлопротеиназы внеклеточного матрикса [11–13]. Изменение профиля экспрессии генов, ответственных за формирование эпителиального и мезенхимального фенотипов, считается ключевой характеристикой ЭМП.

ТИПЫ ЭМП

В самых первых экспериментах в лаборатории Elizabeth Hay [9], в которых обнаружили существование ЭМП, было показано, что данный процесс характерен и для стволовых, и для дифференцированных клеток. Несмотря на сходство молекулярных механизмов, лежащих в основе ЭМП, и общий результат – образование подвижных клеток с мезенхимальным фенотипом из прикрепленных эпителиальных клеток с апикально-базальной полярностью в эмбриональных и дифференцированных клетках, они несут принципиально разную функциональную нагрузку.

В зависимости от биологического контекста ЭМП принято делить на три подтипа: тип I, возникающий в ходе эмбриогенеза [14–16] и морфогенеза органов [17–19]; тип II, связанный с регенерацией раневых повреждений [20, 21] и патологическими склеротическими процессами [22–26]; тип III, ассоциированный с метастазированием опухолей.

ЭМП типа I – наиболее ранний тип, впервые наблюдаемый в ходе имплантации, когда внезародышевые клетки трофобласты претерпевают эпителиально-мезенхимальную трансформацию и мигрируют из тела бластоцисты в эндометрий матки, способствуя формированию прикрепленной плаценты [27, 28].

Следующее событие, связанное с ЭМП и возникающее после имплантации, – образование первичной мезодермы из первичной эктодермы в ходе гаструляции [29–31]. ЭМП является одним из механизмов, посредством которых осуществляется ингрессия (выселение) части клеток стенки бластулы (бластодермы, примитивной эктодермы), по гистологическому строению представляющей собой слой эпителия, внутрь бластоцеля. Миграция клеток осуществляется в определенный участок эмбриона, так называемую первичную полоску (the primitive streak). Далее в ходе инвагинации при участии механизмов ЭМП из клеток первичной полоски формируется мезо- и эндодерма [15]. Сигнальный путь Wnt/ β -катенин лежит в основе регуляции данных процессов.

Другое важное событие, происходящее при участии ЭМП, – формирование нервного гребня. Нервный гребень представляет собой совокупность клеток, выделяющихся из краевых отделов нервного желоба (нейроэктодерма) в ходе замыкания нервной трубки [32]. Популяция прекурсорных клеток нерв-

ного гребня обладает высокой способностью к миграции по всему эмбриону и участвует в формировании самых разнообразных структур в организме: вегетативных ганглиев нервной системы, меланоцитов кожи, хрящей лицевого черепа, хромоаффинных клеток надпочечников и сердечных клапанов. Как и при ЭМП, описанном в ходе гастрюляции, будущие клетки нервного гребня, отсоединяясь от нейроэпителия, теряют способность к клеточной адгезии, опосредованную N-кадгеринами. Происходит фрагментация базальной мембраны, усиление экспрессии генов, ответственных за формирование мезенхимального фенотипа, увеличение подвижности и последующая активная инвазия [33]. Миграция клеток нервного гребня индуцируется преимущественно сигнальным путем морфогенетического белка кости (BMP) и его ингибитором. Кроме того, одними из важнейших индукторов и регуляторов ЭМП в ходе формирования нервного гребня являются компоненты внеклеточного матрикса – высокие уровни фибронектина и гиалуроновой кислоты характерны для областей, в которые мигрируют клетки будущего нервного гребня [34].

ЭМП типа I участвует в морфогенезе сердечных клапанов и вторичного нёба. Зачатки митрального и трикуспидального клапанов, а также межжелудочковой перегородки сердца формируются в ходе эпителиально-мезенхимального перехода зародышевых клеток эндотелия при участии сигнальных путей TGF- β [35]. Кроме того, недавние исследования показали важность сигнального пути Wnt и гиалуроновой кислоты для процессов ЭМП при морфогенезе сердца [36]. ЭМП в области нёбного шва, регулируемый TGF- β 3, лежит в основе правильного морфогенеза лицевой части черепа, в частности, формирования вторичного нёба. Активированные TGF- β 3 факторы транскрипции SNAIL1 и SIP1 в сочетании со Smad4 связываются с промотором гена E-кадгерина, вызывая репрессию его транскрипции [37].

ЭМП типа II, в отличие от типов I и III, вызывается исключительно повреждением и воспалением [38]. ЭМП типа II является частью сложного процесса заживления ран и регенерации поврежденных тканей, играя важную роль как в реэпителизации ткани, так и в формировании грануляционной ткани. Реэпителизацией называют процесс, в ходе которого эпидермальные кератиноциты становятся подвижными, приобретают мезенхимальный фенотип и мигрируют к краю раны, где начинается их пролиферация и восполнение поврежденного участка до встречи с эпителиальными клетками противоположного края раны. С этого момента дальнейшая клеточная миграция прекращается благодаря феномену контактного ингибирования [39].

Заживление раны происходит не только благодаря реэпителизации, но и параллельно протекающему процессу ремоделирования – формирования грануляционной рубцовой ткани, главным участником которого являются миофибробласты, продуцирующие большие количества белков внеклеточного матрикса [40]. Описаны различные источники возникновения миофибробластов [41, 42], в том числе и их образование в ходе ЭМП [43].

После завершения реэпителизации миофибробласты подвергаются апоптозу [44], в то время как при нарушении регуляции ЭМП и патологически пролонгированной активности миофибробластов, вызванных хроническим (в частности, воспалительным) повреждением, возникает фиброз органов, их деструкция и нарушение функции. Кроме того, TGF- β 1, один из важнейших индукторов ЭМП, регулирующий также процессы физиологического заживления ран, считается основной движущей силой фиброза [45], частично благодаря его роли в активации миофибробластов [44, 46].

Помимо TGF- β , такие факторы роста, как FGF, HGF, EGF – известные индукторы ЭМП, задействованы в процессах заживления ран [47]. В процессы реэпителизации вовлечен также важный для ЭМП транскрипционный фактор Slug: у мышей с нокаутом Slug снижена способность к заживлению ран [20], что, очевидно, связано с нарушением миграции эпидермальных кератиноцитов [48].

Наименее изучен ЭМП типа III, характерный для опухолей, эпителиальные клетки которых значительно отличаются от нормальных клеток неограниченным репликативным потенциалом и интенсивной пролиферацией, резистентностью к сигналам, блокирующим рост и пролиферацию, а также к сигналам апоптоза, геномной нестабильностью и дерегуляцией метаболизма, уклонением от иммунного надзора и интенсивным ангиогенезом [49].

Одна из ключевых черт опухолевых клеток – их способность к инвазии, миграции и формированию метастатических очагов во внутренних органах [49]. Множество работ на моделях как *in vitro*, так и *in vivo* показывают роль активации программы ЭМП в процессах инвазии и метастазирования различных типов рака [50–53]. Кроме того, мезенхимальный фенотип опухолевых клеток и экспрессия маркеров ЭМП ассоциированы с устойчивостью к химио- [54], радио- [55] и иммунотерапии [56], сигналам старения и апоптоза [57, 58], а повышенная экспрессия N-кадгерина, виментина – и с уходом от иммунологического надзора [59].

Описаны многие молекулярные механизмы, лежащие в основе ЭМП типа III, сходные с программами ЭМП типов I и II, описанными ранее. Однако суще-

ствуют некоторые особенности процессов ЭМП, которые клетки опухоли используют для диссеминации, а механизмы, индуцирующие ЭМП в опухолях, остаются малоизвестными, и их роль в прогрессии рака ставится под сомнение и является предметом споров. Высказано предположение, что изменение экспрессии маркеров, ассоциированных с ЭМП, связано лишь с нестабильностью генома опухолевой клетки и не указывает на запуск программы, характерной для эмбриогенеза [60].

Далее мы опишем особенности как внутриклеточных, так и внеклеточных молекулярных механизмов (влияние опухолевого микроокружения) ЭМП, лежащего в основе разных аспектов прогрессии опухолей. Также мы подробно обсудим возможность их применения в качестве молекулярных мишеней противоопухолевой терапии и маркеров ранней диагностики рака.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭМП В КОНТЕКСТЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ (ВНЕШНИЕ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЫ)

Внутриклеточные сигналы

Координация внутриклеточных сигналов, лежащих в основе нормальных процессов ЭМП, может быть нарушена из-за дисрегуляторных стимулов, исходящих от измененного клеточного микроокружения, способствуя развитию фиброза и опухолевой прогрессии.

Внутриклеточные сигналы, регулирующие ЭМП, разнообразны и достаточно хорошо изучены (рис. 1). Наиболее подробно описана роль сигнальных путей (TGF)-β/BMP (выделяют SMAD-зависимые

и SMAD-независимые варианты этого сигнального пути в контексте ЭМП), Wnt-β-катенин, Notch, Hedgehog, рецепторных тирозинкиназ, таких, как EGF, FGF, IGF и PDGF, а также роль ключевых факторов транскрипции (экспрессия которых регулируется вышеуказанными рецепторными молекулами и сигнальными путями) SNAIL1, SNAIL2 (также известного как Slug), ZEB1, ZEB2 и TWIST, выступающих в качестве репрессоров экспрессии E-кадгерина, и других генов, ответственных за формирование эпителиального фенотипа [61] (рис. 1).

Кроме того, SNAIL1 и ZEB2 активируют экспрессию металлопротеиназ, которые способствуют деградации базальной мембраны и инвазии [62]. Также выделяют эпигенетические механизмы регуляции ЭМП, связанные с метилированием и ацетилизацией гистонов и микроРНК. Активация упомянутых молекулярных механизмов обеспечивает формирование новых характеристик, так называемых маркеров ЭМП, а именно повышенную экспрессию N-кадгерина, виментина, фибриллярного коллагена типа 1, β-катенина, репрессию E-кадгерина, клаудинов, белка zona occludens 1, окклюдина, цитокератинов и активацию матриксных металлопротеиназ (рис. 2).

Транскрипционный фактор ZEB1 играет ключевую роль в регуляции ЭМП в клетках рака поджелудочной железы и метастатическом процессе, подавляя экспрессию E-кадгерина через привлечение деацетилаз HDAC1 и HDAC2 к промоторной области гена *Cdh1* [63, 64]. Подавление сигнального пути TGF-β с использованием микроРНК miR-202 блокирует ЭМП в клетках рака поджелудочной железы [65].

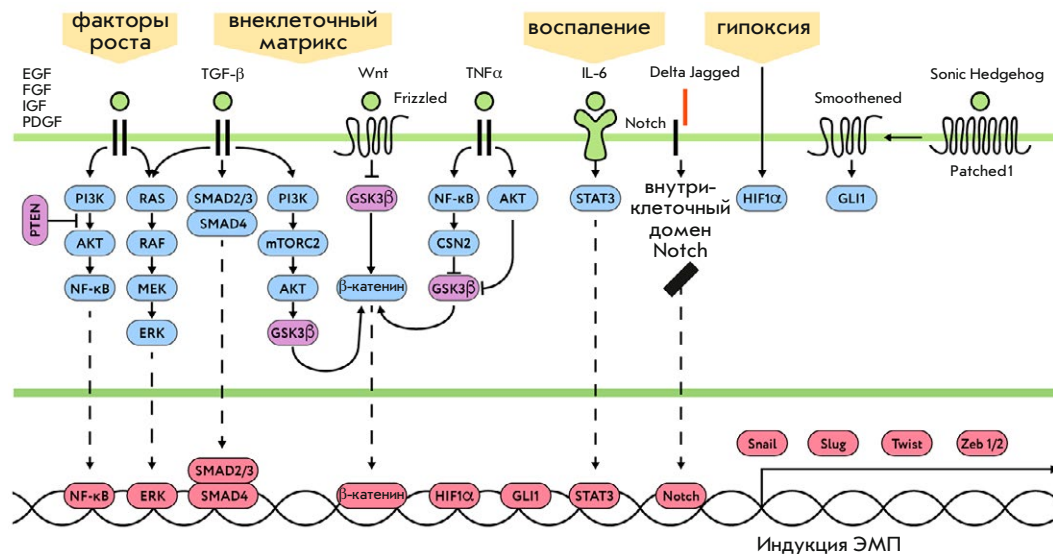


Рис. 1. Ключевые сигнальные пути регуляции ЭМП. Синим цветом обозначены компоненты передачи сигнала, обеспечивающие индукцию ЭМП, фиолетовым – компоненты, подавляющие ЭМП. Красным цветом обозначены транскрипционные факторы, активирующие процессы ЭМП

Транскрипционный фактор ETS1, высокий уровень экспрессии которого (по сравнению с нормальной тканью) характерен для образцов опухолевой ткани предстательной железы, активирует ЭМП через индукцию сигнального пути TGF-β с последующей активацией ZEB1 и SNAIL1 [66]. Недавно показано, что в регуляции ЭМП и инвазии клеток рака предстательной железы участвует кальциевый ионный канал TRPM4, который индуцирует экспрессию SNAIL1 [67].

Выявлено также участие протоонкогена *c-Myc* в индукции ЭМП и стволовых опухолевых клеток (СОК) через сигнальный путь Wnt и активацию ZEB1 в клетках тройного негативного рака молочной железы (РМЖ) [68]. Кроме того, сверхэкспрессия miR-93 в клетках РМЖ, подавляющая онкосупрессор PTEN (рис. 1), связана с ЭМП и устойчивостью опухоли к цитотоксическому действию доксорубина [69].

Ингибин В (INHBB) – мембранный гликопротеин, относящийся к суперсемейству TGF-β, и Smad-зависимый сигнальный путь TGF-β регулируют процессы ЭМП и аноиксиса в клетках плоскоклеточного рака головы и шеи [70]. Сигнальные пути TGF-β/SNAIL1 и TNFα/NF-κB определяют течение процессов ЭМП при колоректальном раке [71, 72] (рис. 1). Последние исследования описывают новые молекулярные регуляторы ЭМП, вовлеченные в метастазирование рака легкого [73–75].

Внеклеточные стимулы

В активации внутриклеточных сигнальных путей участвуют различные стимулы местного микроокружения, такие, как факторы роста, цитокины, гипоксия и контакт с окружающим внеклеточным матриксом (опухоль-ассоциированной стромой) (рис. 1). Факторы опухолевого микроокружения влияют на выживаемость, пролиферацию и прогрессию рака, с чем связано их активное изучение.

Воспаление считается критическим фактором развития опухоли. Хронический воспалительный процесс повышает риск развития рака; около 20% онкологических заболеваний связаны с хроническим воспалением, вызванным инфекциями, аутоиммунными реакциями и повреждением. Кроме того, сами онкогенные сигнальные пути в клетках, подверженных злокачественной трансформации, индуцируют активацию воспалительных сигнальных путей. Таким образом, инфильтрация опухолевой ткани иммунными клетками и повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов обнаруживается в большинстве типов опухоли независимо от того, вовлечено ли в их развитие внешнее воспаление [76]. На данный момент получено множество под-

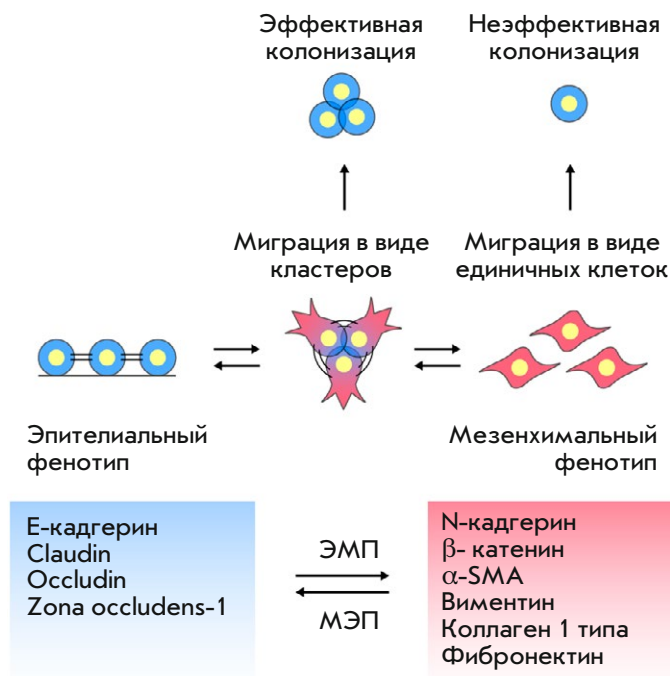


Рис. 2. Клеточная пластичность и роль промежуточно-эпителиально-мезенхимального фенотипа в формировании вторичных опухолевых очагов (подробное объяснение в тексте)

тверждений участия различных клеточных и гуморальных компонентов воспаления в индукции ЭМП и метастазирования [77] (рис. 1).

Активный рост опухоли связан также с нарушением васкуляризации, вследствие чего формируются области временной или хронической гипоксии. Гипоксия и индукция связанных с ней молекулярных эффекторов HIF (hypoxia induced factors) являются признаками многих опухолей. HIF регулируют экспрессию генов, отвечающих за выживание, пролиферацию, подвижность, метаболизм, регуляцию pH, привлечение факторов воспаления и процессы ангиогенеза. Таким образом, индукция HIF способствует прогрессии рака, в частности, как и в случае фиброза, активирует процессы ЭМП и метастазирования во многих типах рака [78–81] (рис. 1).

Ламинины – белки внеклеточного матрикса, представляющие собой гетеротримерные гликопротеины, составляют основную часть базальной мембраны, находящейся в прямом контакте с эпителиальными клетками и обеспечивающей передачу необходимых сигналов к клеткам [82]. Ламинины способны регулировать процессы поляризации и миграции, влияя на эпителиальные и мезенхимальные характеристики клеток в ходе нормального онтогенеза и заживления ран.

Фрагмент ламинина-111, возникший в результате расщепления матриксной металлопротеиназой MMP2, усиливает экспрессию E-кадгерина и за счет подавления SNAIL1 и SNAIL2 в эмбриональных стволовых клетках мыши [83].

В клетках эпителия молочной железы мышей, которые обычно подвергаются Rac1b-зависимому ЭМП при обработке матриксной металлопротеиназой-3 (MMP3), ламинин-111 также ингибирует переход к мезенхимальному фенотипу [84]. Активация Rac1b (вариант сплайсинга малой GTP-азы Rac1), опосредованная взаимодействием между ламинином-111 и его рецептором $\alpha 6$ -интегрином, связана с усилением экспрессии эпителиального маркера кератина-14 и подавлением мезенхимальных маркеров SNAIL1, α -гладкомышечного актина и виментина. Другой белок внеклеточного матрикса – фибронектин, напротив, стимулирует ЭМП в клетках молочной железы, взаимодействуя с его рецептором $\alpha 5$ -интегрином [84].

Фрагмент ламинина-111, расщепленного MMP2, также препятствует процессам фиброза ткани *in vivo* [85]. *In vitro* взаимодействие фрагмента с $\alpha 3 \beta 1$ -интегрином ослабляет TGF- $\beta 1$ -индуцированное фосфорилирование Smad3 и активацию SNAIL1 в перитонеальных клетках мыши, ингибирует мезотелиально-мезенхимальный переход [85], который является разновидностью ЭМП.

Кроме того, опухолевая прогрессия в значительной степени определяется ламининами [86], а некоторые изоформы ламинина способствуют миграции опухолевых клеток [87–89].

Ламинины, особенно ламинины базальной мембраны, считаются ключевым фактором, определяющим прикрепление и полярность эпителиальных клеток. Утрата связывания и прикрепления клеток к базальной мембране через ламинины связана, очевидно, с потерей полярности (одного из первых этапов ЭМП) и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом опухолевого процесса [90]. ЭМП обычно ассоциирован с потерей экспрессии компонентов базальной мембраны [91], таким образом, некоторые цепи ламининов можно рассматривать в качестве маркеров ЭМП.

Транскрипционные факторы, регулирующие ЭМП, непосредственно влияют на экспрессию ламинина. SNAIL1 подавляет $\alpha 5$ -цепь ламинина и усиливает экспрессию $\alpha 4$ -цепи в клетках плоскоклеточного рака полости рта [92]. ZEB1 подавляет экспрессию $\alpha 3$ -цепи ламинина и коллагена типа IV (также составляющего основную часть базальной мембраны) в клеточных линиях колоректального рака, но увеличивает экспрессию $\gamma 2$ -цепи ламинина [91]. Известно, что $\gamma 2$ -цепи ламинина накапливаются на фронтальном участке инвазии злокачественных опухолей [93] не как часть зрелых тримеров

ламинина или базальной мембраны, а в виде мономеров [94].

Показано также, что ламинины могут непосредственно влиять на процессы ЭМП в клетках опухоли. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы передача сигналов ламинина-332 через $\alpha 3$ -интегрин усиливает экспрессию SNAIL1 и SNAIL2 и подавляет экспрессию E-кадгерина [95]. Тем не менее, участие ко-стимулирующих сигналов через TGF- $\beta 1$ необходимо для завершения ЭМП и формирования инвазивного фенотипа [95].

Другие компоненты внеклеточного матрикса – фибронектин и коллаген – также играют важную роль в опухолевой прогрессии. Многие исследования указывают на связь коллагена типа 1 с процессами ЭМП и инвазии. Изоформа A1 коллагена-1 вносит важный вклад в прогрессию немелкоклеточного рака легкого и ассоциирована с ЭМП [96]. Прогрессия рака желудка также коррелирует с экспрессией коллагена типа 1 [97]. Кроме того, коллагеновые фибриллы в метастатических опухолях легкого характеризуются более высокой организацией в результате сшивания коллагена лизилоксидазой (LOX). Экспрессия изоформ лизилоксидазы (LOX и LOXL2) регулируется непосредственно miR-200 и ZEB1, ключевыми регуляторами ЭМП. Стабилизация коллагеновых фибрилл, вызванная действием лизилоксидазы, повышает жесткость внеклеточного матрикса и активирует сигнальный путь интегрин- $\beta 1$ /FAK/Src через коллаген типа 1, запуская процессы инвазии и метастазирования при раке легкого [96]. Сходным образом TGF- $\beta 1$ индуцирует экспрессию LOXL2 и стабилизацию коллагена типа 1 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы, способствуя формированию инвадосом и опухолевой инвазии [98].

Повышение жесткости внеклеточного матрикса за счет стабилизации коллагена индуцирует TWIST-зависимый ЭМП и служит негативным прогностическим маркером при раке молочной железы [99]. Таким образом, изменение физических характеристик внеклеточного матрикса, таких, как жесткость, может инициировать процессы ЭМП посредством механической трансдукции сигнала опухолевыми клетками, способствуя инвазии и метастазированию [99].

Еще один маркер ЭМП – фибронектин – компонент внеклеточного матрикса, обеспечивает связь коллагеновых волокон и молекул интегринов на поверхности клеток [100]. Изоформы фибронектина, содержащие домен ED-B, не экспрессируются в нормальных тканях взрослого организма. Эти изоформы экспрессируются только в опухолевой строме или в эмбриональном развитии, т.е. их также можно рассматривать в качестве перспективного опухолевоспецифичного маркера ЭМП [101].

КЛЕТОЧНАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ И ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

Процессы ЭМП лежат в основе широкого спектра функций на разных этапах развития организма, в разных органах и тканях, что, очевидно, обусловлено многообразием молекулярных механизмов регуляции. В широком же смысле процессы ЭМП определяют общее свойство – так называемую клеточную пластичность – способность клеток к изменению фенотипа и функции в определенных условиях. Кроме того, клеточная пластичность выражается и в том, что часто клетки, подверженные ЭМП, продвигаются в направлении мезенхимального состояния лишь частично (partial EMT) (рис. 2). Более того, процессы ЭМП могут иметь обратимый характер. Все эти процессы необходимы для нормального развития, при этом пластичность исходной клетки, трансформирующейся в опухолевую, утилизируется онкогенными механизмами в совершенно ином, патологическом, контексте. На сегодняшний день накоплены данные о критической роли частичного ЭМП и обратного процесса – мезенхимально-эпителиального перехода (МЭП) в процессах инвазии и метастазирования (рис. 2).

В отличие от полноценного ЭМП, реализуемого в ходе эмбриогенеза, опухолевые клетки, как правило, редко подвергаются полной трансформации в клетки мезенхимального типа [64, 67, 102–106], формируя гибридный эпителиальный/мезенхимальный фенотип, что выражается в коэкспрессии как эпителиальных, так и мезенхимальных маркеров. Причем разные типы рака имеют свой набор коэкспрессирующихся маркеров, что, вероятно, связано с преобладающей ролью в прогрессии тех или иных сигнальных путей, описанных выше (рис. 2).

Удивительно, но определенные популяции опухолевых клеток сохраняют высокий уровень экспрессии E-кадгерина, ключевой молекулы для поддержания эпителиального фенотипа, что, однако, не мешает формированию промежуточного эпителиально/мезенхимального фенотипа и способности к инвазии и миграции [103, 107–112].

Необходимость ЭМП для формирования метастазов даже была поставлена под сомнение в работах с трансгенными *in vivo* моделями рака молочной [113] и поджелудочной [114] железы. Однако впоследствии доказали несостоятельность этой экспериментальной модели, используемой Fischer и соавт. [113], а также ошибочный выбор генов *Fspl* и *Vim* в качестве мезенхимальных маркеров (низкий уровень экспрессии в клетках рака молочной железы, подверженных ЭМП) [115]. В то же время ключевая роль SNAIL1 в регуляции ЭМП и метастазировании при раке молочной железы показана в нескольких независимых

исследованиях [116, 117]. Сомнения вызывают выводы, сделанные на основе факторов SNAIL1 и TWIST, согласно которым ЭМП не участвует в метастазировании рака поджелудочной железы [118]. Кроме того, установлено, что нокдаун *ZEB1* в той же трансгенной *in vivo* модели ассоциирован с потерей клеточной пластичности (фиксацией эпителиального фенотипа опухолевыми клетками), снижением инвазии и метастатической способности [64]. Более того, с использованием различных трансгенных *in vivo* моделей обнаружено, что экспрессия E-кадгерина и p120-катенина обуславливает органотропизм метастатического поражения при раке поджелудочной железы, а именно, формирование метастазов в печени, тогда как для формирования метастазов в легких экспрессия этих белков не требуется [112].

Исследование опухолевого материала, полученного от пациентов с метастатическим раком молочной железы, выявило важное клиническое значение коэкспрессии E-кадгерина и виментина: высокий уровень E-кадгерина/позитивное окрашивание на виментин; низкий уровень E-кадгерина/позитивное окрашивание на виментин ассоциированы с наиболее агрессивной трижды негативной формой заболевания. Однако наиболее неблагоприятный прогноз десятилетней безрецидивной выживаемости ассоциирован именно с высоким уровнем E-кадгерина/позитивным окрашиванием на виментин. Кроме того, сравнение уровней экспрессии E-кадгерина в первичных опухолях и соответствующих метастазах в лимфатические узлы показало, что чаще всего уровень E-кадгерина в метастазах не изменен (46% случаев) или повышен (43% случаев) по сравнению с первичным опухолевым очагом, а снижен – лишь в 11% случаев [119].

Таким образом, молекулярные механизмы, лежащие в основе гибридного эпителиального/мезенхимального фенотипа, недостаточно понятны [120] и зачастую с трудом объясняются лишь устоявшейся концепцией подавления/активации транскрипции соответствующих «эпителиальных» и «мезенхимальных» генов. В некоторых случаях возможно нарушение функции E-кадгерина, вызванное мутациями в гене *Cdh1* или же связанное с aberrантными сигналами опухолевого микроокружения [121], причем нарушение функции не обязательно связано со снижением адгезионной способности, но и, как ни удивительно, может быть ассоциировано с ее повышением и конститутивной активацией, в некоторых случаях важной для процессов метастазирования [110].

Недавно с использованием репортерной линии мышей в качестве *in vivo* модели рака поджелудочной железы Aiello и соавт. подтвердили существование двух возможных программ ЭМП, осуществляемых

в ходе опухолевой инвазии – полноценного и промежуточного ЭМП. Полноценный ЭМП характеризуется снижением транскрипции гена E-кадгерина и увеличением транскрипции виментина. При промежуточном ЭМП сохраняется экспрессия мРНК E-кадгерина и повышена транскрипция гена виментина (промежуточный ЭМП также характеризуется более низкой экспрессией факторов транскрипции Etv1, Prrx1, ZEB1, TWIST1, SNAIL1, SNAIL2 и ZEB2 по сравнению с полноценным ЭМП). Причем промежуточный ЭМП наблюдали в большинстве опухолей мышинной модели, преобладание данной программы ЭМП показано также на опухолевых клетках человека (рака молочной железы и колоректального рака). В ходе иммуноцитохимического исследования выявлено отсутствие поверхностного окрашивания опухолевых клеток, подверженных промежуточному ЭМП, на E-кадгерин. Впервые показан механизм промежуточного ЭМП, связанный с рециркуляцией поверхностных белков и релокализацией поверхностного E-кадгерина в поздние эндосомы [107].

Программы ЭМП связаны с различными способами инвазии. Опухолевые клетки, использующие программу промежуточного ЭМП, мигрируют как многоклеточные кластеры с сохранением межклеточных контактов, они способны также к миграции в виде единичных клеток, в отличие от полноценного ЭМП, в ходе которого наблюдаются инвазия и миграция только единичных клеток [107] (рис. 2). Коллективную миграцию кластеров опухолевых клеток [64, 109, 110, 122, 123], подверженных промежуточному ЭМП [106, 123, 124] в ходе инвазии, подтверждают результаты многих исследований.

Хотя большинство клеток, составляющих такие кластеры, экспрессируют E-кадгерин и сохраняют межклеточные контакты, опухолевые клетки по краям кластера не экспрессируют E-кадгерин и обладают более выраженным мезенхимальным фенотипом. Таким образом, «лидирующие» клетки кластера претерпевают завершение программы ЭМП для усиления подвижности, продукции металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс, способствуя активной инвазии всего кластера, включая составляющие его более эпителиальные клетки [105, 107, 110, 111, 125].

Важно отметить, что метастазирование является неэффективным процессом: лишь небольшая часть циркулирующих опухолевых клеток не будет элиминирована и даст начало вторичным опухолевым очагам [126], причем, несмотря на меньшее количество циркулирующих кластеров опухолевых клеток по сравнению с единичными опухолевыми клетками, гораздо чаще метастазы возникают в результате колонизации именно кластеров опухолевых клеток

[127–129]. Более того, кластер обуславливает поликлональность вторичных опухолевых очагов [110, 130–132].

Циркуляция кластеров опухолевых клеток с промежуточным ЭМП, обнаруженная в крови пациентов с раком молочной железы, легкого, предстательной железы и колоректальным раком [124, 133–135], ассоциирована с негативным прогнозом: низким уровнем выживаемости, высоким риском рецидива и устойчивостью к химиотерапии [130, 136–139].

Процесс формирования метастазов опухоли является многоэтапным. Помимо процессов инвазии, миграции и экстравазации (проникновение опухолевых клеток через стенку кровеносного сосуда в ткань), он включает процесс колонизации (пролиферация опухолевых клеток во вторичном очаге), который связывают с противоположным процессом – мезенхимально-эпителиальным переходом, что в очередной раз подчеркивает важность клеточной пластичности для опухолевой прогрессии. Метастазы образованы эпителиальными клетками общей с клетками первичного очага морфологией, характеризующейся реэкспрессией эпителиальных маркеров и репрессией факторов ЭМП [51, 106, 140–143].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе МЭП, менее изучены и, как правило, связаны с подавлением программы ЭМП (рис. 2). Существенную роль в подавлении программы ЭМП в различных типах рака играют микроРНК (miRNA) – небольшие некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов-мишеней на посттранскрипционном уровне [144–151].

Однако существуют механизмы, непосредственно стимулирующие формирование эпителиального фенотипа. Фактор роста и дифференцировки 10 (Growth differentiation factor-10 (GDF10), известный также как морфогенетический белок кости 3В (BMP-3В)), подавляет миграцию и инвазию клеток плоскоклеточного рака головы и шеи, экспрессию виментина, увеличивает экспрессию E-кадгерина и чувствительность опухолевых клеток к цитотоксической терапии через индукцию апоптоза, а снижение экспрессии GDF10, характерное для данного типа рака, ассоциировано со снижением общей выживаемости пациентов. Интересно, что экспрессия GDF10 опосредована SMAD2/3-зависимыми активирующими сигналами от рецептора TGF- β типа III (TGFBR3), экспрессия которого также снижена при этом типе рака. Кроме того, репрессия GDF10 опосредуется сигналами RK, а не классическими для ЭМП сигналами TGF- β [152].

Изоформа Sx32 белка коннексина – компонента целевых контактов, стимулирует МЭП в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [153]. Sx32 является супрессором гепатоканцерогенеза и метастати-

ческого процесса в клетках печени, его экспрессия в клетках гепатоцеллюлярной карциномы снижена по сравнению с нормальной тканью печени [153]. Как известно, мезенхимальный фенотип опухолевых клеток ассоциирован с устойчивостью к апоптозу и цитотоксической химиотерапии, а ЭМП принято считать одним из механизмов резистентности. Интересно, что полученная Yu и соавт. [153] линия гепатоцеллюлярного рака с устойчивостью к ДНК-повреждающему препарату доксорубину имеет признаки ЭМП. Таким образом, постулируется существование индуцированного химиотерапией ЭМП, связанного со снижением экспрессии E-кадгерина и Sx32, а также с усилением экспрессии виментина. Сверхэкспрессия Sx32 в клетках, резистентных к доксорубину, индуцирует МЭП, связанный с реэкспрессией E-кадгерина и снижением экспрессии виментина. Однако стоит отметить, что в отсутствие экспериментов, подтверждающих сенситизацию клеток со сверхэкспрессией Sx32 к действию доксорубина, несколько самонадеянно заявлять о роли Sx32 в регуляции чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии и возможности его использования в качестве мишени для терапии, основываясь лишь на потенциальной связи фенотипа и чувствительности клеток [153]. Роль различных изоформ коннексина в метастазировании показана также при раке почки [154] и меланоме [155].

Другой важный индуктор МЭП – транскрипционный фактор GRHL2, активирующий экспрессию различных молекул эпителиальной адгезии и подавляющий экспрессию факторов ЭМП, таких, как ZEB1 [156]. Механизмы регуляции опухолевой прогрессии, контролируемые GRHL2, очень разнообразны и, очевидно, зависят от типа ткани. Более того, эффекты данного фактора транскрипции противоречивы: он может способствовать опухолевой прогрессии [157, 158] или выступать в качестве онкосупрессора [159, 160]. Широкомасштабное сравнительное исследование, проведенное на различных типах рака и образцах нормальной ткани, выявило сложные паттерны тканевой экспрессии GRHL2, свидетельствующие как об уменьшении, так и о повышении экспрессии в различных опухолях. Интересно, что повышение экспрессии наблюдали в пролиферирующих эпителиальных клетках с характеристиками стволовости (что подтверждается результатами изучения роли GRHL2 при раке поджелудочной железы [157], плоскоклеточного рака головы и шеи [161]), а также при неинвазивных типах рака [159]. Кроме того, повышенная экспрессия GRHL2 связана с увеличением пролиферативной активности, большими размерами опухолей и поздними клиническими стадиями колоректального рака.

GRHL2-отрицательный рак молочной железы встречается достаточно редко, но связан при этом с метастазированием в лимфатические узлы. В то же время сверхэкспрессия GRHL2 в клетках рака молочной железы стимулирует пролиферацию и ассоциирована с наиболее низким уровнем безрецидивной выживаемости [162, 163]. Сходный двойной эффект GRHL2 наблюдается при раке предстательной железы [164]. Рак почки и желудка характеризуется высокой частотой GRHL2-отрицательных опухолей [159]. В опухолях этого типа GRHL2 выступает в роли онкосупрессора и подавляет процессы инвазии и метастазирования [165, 166].

Интересна и мало изучена роль факторов репрограммирования в индукции МЭП и их влияние на опухолевую прогрессию. Показано, что в ходе получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) из мышечных фибробластов путем сверхэкспрессии факторов репрограммирования Oct3/4, Klf4, c-Myc и Sox2 (OKMS) активируется эпителиальная программа, связанная с индукцией экспрессии miR-205/miR-200 и подавлением SNAIL1 и TGF- β 1/TGF- β 2, и клетки претерпевают МЭП [167, 168].

Результаты экспериментов по репрограммированию опухолевых клеток и влиянию репрограммирования на злокачественную прогрессию довольно противоречивы. С одной стороны, репрограммирование ведет к потере онкогенности [169, 170] и подавлению метастазирования [171–173], что, очевидно, связано с эффектом МЭП. С другой – экспрессия факторов репрограммирования ассоциирована с негативным прогнозом заболевания [172, 174–176]. Таким образом, индукция ЭМП с использованием факторов репрограммирования и рассмотрение этого подхода в качестве потенциальной противоопухолевой терапии требуют дальнейшего изучения и более глубокого понимания молекулярных механизмов связи плюрипотентности и клеточной пластичности.

Инициацию МЭП на этапе колонизации опухолевыми клетками сторонних тканей в ходе метастазирования связывают с изменением микроокружения, отсутствием внешних ЭМП-индуцирующих стимулов от опухоль-ассоциированной стромы, а также с изменением уровня оксигенации окружающей ткани [177–180].

ЭМП И УСТОЙЧИВОСТЬ К ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ, РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Химиотерапия

Процессы эпителиально-мезенхимального перехода при многих типах рака ассоциированы с негативным

прогнозом не только в связи с метастазированием. ЭМП – один из механизмов развития устойчивости к цитотоксическому действию противоопухолевых препаратов, главной проблемы современной онкологии. Более того, в то время как необходимость ЭМП для метастазирования рака поджелудочной и молочной железы подвергалась сомнению, как описано выше, его роль в формировании резистентности к химиотерапевтическим препаратам не вызывает разногласий [113, 114].

Сверхэкспрессия miR-93 вызывает индукцию ЭМП и снижение чувствительности клеток рака молочной железы к цитотоксическому действию доксорубина. Кроме того, экспрессия генов, связанных с множественной лекарственной устойчивостью, в клетках MCF-7, сверхэкспрессирующих miR-93, была значительно выше, чем в контроле. miR-93 взаимодействует с мРНК белка PTEN, известного регулятора ЭМП, в клетках рака молочной железы [69]. Другая микроРНК, подавляющая экспрессию PTEN – miR-21, также вовлечена в индукцию ЭМП и развитие резистентности клеток рака молочной железы к гемцитабину [181].

Регулятор транскрипции eIF4E обеспечивает индукцию экспрессии SNAIL1 и запуск ЭМП, ассоциированного с инвазией и резистентностью клеток назофарингеальной карциномы к цисплатину [182]. В клетках глиобластомы STAT3 активирует экспрессию SNAIL1, вызывая устойчивость опухоли к другому цитостатику – темозоломиду. Использование антител, блокирующих IL-6, препятствует активации STAT3 и экспрессии SNAIL1, что позволяет увеличивать чувствительность клеток глиобластомы к темозоломиду в комбинированной терапии [183].

Активация STAT3 за счет фосфорилирования по Y705 также ведет к индукции ЭМП и развитию толерантности клеток рака яичника к действию цисплатина. Активация процессов ЭМП, однако, связана с индукцией не SNAIL1, а другого транскрипционного фактора, важного для формирования мезенхимального фенотипа – Slug [184]. Кроме того, развитие резистентности к цисплатину связывают непосредственно со снижением аутофагии, вызванным активацией STAT3, но стоит отметить, что непосредственная роль активации Slug в этом процессе в данном исследовании не оценивали [184]. В то же время участие SNAIL1 и Slug в развитии резистентности рака яичников к химио- и радиотерапии подтверждается данными ряда публикаций [55, 185–188]. Повышенная активация Slug ассоциирована с устойчивостью к радиотерапии и эффективностью темозоломида у пациентов со злокачественной глиомой, в то время как при более низком уровне Slug повышается выживаемость пациентов без прогрес-

сирования заболевания [189]. Также показана роль Slug в развитии мультилекарственной резистентности в клеточной линии MCF-7 рака молочной железы. Slug индуцирует экспрессию металлопротеиназы MMP1, связываясь непосредственно с промоторной областью гена. Высокий уровень MMP1 ассоциирован с высоким уровнем прогрессии, метастазирования и негативным прогнозом у пациенток с раком молочной железы [190].

Онкосупрессор FBXW7, запускающий убиквитин-зависимую деградацию таких онкогенных факторов, как Myc, c-Jun, Cyclin E и Notch1, ответствен за деградацию SNAIL1 в клетках немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Сверхэкспрессия FBXW7 подавляет прогрессию немелкоклеточного рака легкого путем задержки клеточного цикла, подавления ЭМП и увеличения чувствительности к химиотерапии. В образцах опухолей, полученных от пациентов с НМРЛ, снижена экспрессия FBXW7, причем это снижение коррелирует с более поздней стадией заболевания по классификации TNM и худшими показателями пятилетней выживаемости [191].

Наиболее изученным и одним из самых распространенных подходов к терапии рака является химиотерапия. Цитотоксический эффект химиотерапевтических препаратов (как и радиотерапии) распространяется преимущественно на быстроделющиеся клетки, так как молекулярный механизм их действия заключается в формировании повреждений ДНК, а также в нарушении образования митотического веретена. Таким образом, клетки с мезенхимальным фенотипом, имеющие более низкий индекс пролиферации, менее чувствительны к цитотоксическому действию химиотерапевтических препаратов в сравнении с эпителиальным фенотипом [75, 106, 192, 193]. Кроме того, недавние немногочисленные исследования выявили непосредственное влияние ЭМП на хорошо известные механизмы толерантности опухолевых клеток к массивному повреждению ДНК, связанные с репарацией ДНК [194–196], контролем клеточного цикла [197–199], инактивацией активных форм кислорода [200, 201] и аутофагией [202]. Таким образом, молекулярные механизмы резистентности к химиотерапевтическим средствам многообразны и при многих типах рака опосредованы запуском программы ЭМП, но эта взаимосвязь на сегодняшний день изучена недостаточно.

Таргетная противоопухолевая терапия

Представления о вкладе ЭМП в прогрессию опухолей значительно изменились с момента открытия этого процесса. На сегодняшний день очевидно, что ЭМП сводится не только к формированию мезенхимального фенотипа опухолевых клеток, способных к ин-

вазии и миграции. Участники ЭМП способны влиять непосредственно на пусковые онкогенные механизмы. Таргетная противоопухолевая терапия, в отличие от цитотоксической химиотерапии, направлена на конкретные молекулярные мишени – специфичные для конкретного типа рака белки, запускающие и способствующие росту опухолей. ЭМП лежит в основе устойчивости некоторых типов рака к действию таргетных препаратов. Наиболее подробно описана роль ЭМП в развитии устойчивости рака легкого к таргетной терапии.

По данным американского Института исследования рака (American Institute for Cancer Research, AICR), в 2018 году рак легкого стал самой распространенной в мире онкопатологией. Немелкоклеточный рак легкого составляет большую часть (около 85%) всех видов рака легкого. Активирующие мутации в гене *Egfr*, кодирующем рецептор эпидермального фактора роста, обнаруживают в 40–89% НМРЛ. Эти мутации приводят к повышению активности внутриклеточных сигнальных путей через аутофосфорилирование цитоплазматической части рецепторной тирозинкиназы EGFR, что ведет к индукции пролиферации клеток легочного эпителия, повышению ангиогенеза, инвазии и метастазированию [203]. Таргетная терапия, направленная на ингибирование активности EGFR, такими препаратами, как гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб, лежит в основе лечения пациентов с активирующими мутациями *Egfr*. Однако, как и в случае химиотерапии, основной проблемой остается долгосрочная эффективность данных препаратов, которую ограничивают исходная и приобретенная устойчивость опухоли к действию ингибитора. Предпринимаются попытки преодоления устойчивости, в том числе связанные с подавлением механизмов ЭМП.

Сверхэкспрессия TWIST1, одного из ключевых транскрипционных факторов ЭМП, вызывает резистентность *Egfr*-мутантных клеток НМРЛ к действию ингибиторов EGFR – эрлотиниба и озимертиниба [204]. Озимертиниб – ингибитор EGFR третьего поколения, одобренный в 2017 году к применению при НМРЛ со специфической мутацией EGFR T790M, существующей *de novo* или приобретенной в ходе лечения препаратами первой линии: гефитинибом, эрлотинибом или афатинибом, ассоциированной с резистентностью к этим препаратам. Однако резистентность к противоопухолевому действию озимертиниба возникает в течение примерно 10 месяцев и ассоциирована с мутацией C797S в экзоне 20 *Egfr*. Важно отметить, что в настоящее время не существует одобренного средства, эффективного при НМРЛ с мутацией в *Egfr*, который прогресси-

рует после развития устойчивости к озимертинибу. Подавление активности TWIST1 в клетках НМРЛ, устойчивых к действию эрлотиниба и озимертиниба, дозозависимо повышало их чувствительность к цитотоксическому действию ингибиторов EGFR. Причем механизм сенситизации связан с тем, что TWIST1 подавляет транскрипцию проапоптотического BCL2L1 (BIM), связываясь с промоторной областью гена [204].

Помимо этого, клеточные линии НМРЛ, устойчивые к эрлотинибу, имеют мезенхимальный фенотип (снижение экспрессии E-кадгерина и индукция виментина и N-кадгерина), в них активированы не только TWIST1, но и SNAIL1, Slug и ZEB1. Причем преодоление устойчивости к эрлотинибу при помощи фураמידина, ингибитора PRMT-1, связано с подавлением ЭМП и восстановлением эпителиальных характеристик [205]. Роль ЭМП в развитии резистентности к гефитинибу и отмена резистентности в результате МЭП подтверждены в ряде исследований [206, 207].

НМРЛ (в 3–7% случаев) ассоциирован с различными транслокациями гена *Alk*, ведущими к образованию более 19 химерных белков, включая EML4, KIF5B, KLC1 и TPR. Однако независимо от разнообразия партнеров, вовлеченных в транслокацию, все химерные продукты сохраняют киназный домен ALK, ответственный за конститутивную онкогенную активацию сигнальных путей ALK (в числе которых сигнальные пути Ras/Raf/MEK/ERK1/2, JAK/STAT, PI3K/Akt, PLC- γ), регулирующих процессы миграции, пролиферации и выживаемости клеток [208]. Большинство химерных ALK чувствительны к ингибитору кризотинибу, высокоэффективному при подобных формах НМРЛ. Однако резистентность к кризотинибу развивается у большинства пациентов в течение нескольких лет.

В некоторых линиях НМРЛ (H2228 и DFCI032, но не H3122) с онкогенной активацией ALK обнаружен низкий уровень E-кадгерина и высокий уровень виментина и других мезенхимальных маркеров, причем ингибирование ALK приводит к смене фенотипа клеток на эпителиальный [209]. В то же время Nakamichi и соавт. [210] получили линии H2228, резистентные к трем различным ингибиторам ALK (кризотинибу, алектинибу и серитинибу). В этих линиях выявлено снижение экспрессии ALK и сверхэкспрессия другого онкогенного белка – AXL, признаки ЭМП и стволовых клеток. При этом искусственная индукция ЭМП с использованием TGF- β 1 ассоциирована также с увеличением экспрессии AXL, а ингибитор AXL позволял сенситизировать резистентные клетки к противоопухолевому действию ингибиторов ALK [210]. Таким образом, активацию AXL можно рассматривать как механизм, лежащий в основе опу-

холевой резистентности к ингибиторам ALK, а также индукции ЭМП в условиях низкой активности ALK. При этом причиной развития резистентности является именно ЭМП. Подавление ЭМП не только на уровне AXL, но и при использовании ингибиторов HDAC позволяет преодолеть устойчивость клеток НМРЛ с мутантным ALK [211]. Активацию AXL и ЭМП при раке почки вызывает также длительное применение сунитиниба [212].

Последние исследования показывают, что ЭМП, связанный с метилированием гена E-кадгерина, лежит в основе устойчивости к гормональной терапии тамоксифеном при эстроген-положительном раке молочной железы [213], а при HER2-положительной форме заболевания ЭМП играет ключевую роль в развитии устойчивости к таргетному препарату трастузумабу [214, 215].

Иммунотерапия

Противоопухолевая иммунотерапия направлена на активацию иммунных клеток для распознавания и индукции цитотоксичности в отношении клеток опухоли. Ингибиторы так называемых иммунологических чекпойнтов (а именно, ингибиторы CTLA4, PD-1 и PD-L1) считаются одним из главных и наиболее успешных направлений иммунотерапии рака. В 2018 году J.P. Allison и T. Honjo были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии за открытие этого подхода и молекулярных механизмов, лежащих в его основе.

CTLA4 экспрессируется на поверхности активированных Т-клеток (а также на поверхности Т-регуляторных клеток (Treg)) и взаимодействует с молекулами CD80 и CD86 на поверхности антигенпредставляющих клеток. В отличие от гомологичной костимуляторной молекулы CD28 (которая также связывается с CD80 и CD86), CTLA4 является коингибитором сигнального ответа Т-клеточного рецептора и подавляет иммунный ответ, поддерживая баланс и предотвращая развитие аутоиммунных процессов [216]. Allison и соавт. впервые показали, что использование антител, блокирующих CTLA4, позволяет усилить иммунный ответ против опухоли и вызывает ее отторжение *in vivo* [217]. Мембранный белок PD-1, как и CTLA4, подавляет иммунный ответ. PD-1, экспрессирующийся на поверхности Т-лимфоцитов, взаимодействует с молекулами PD-L1, PD-L2, в норме локализованными на поверхности антигенпредставляющих клеток. Кроме того, опухолевые клетки используют экспрессию PD-L1 на своей поверхности, чтобы скрыться от иммунного ответа [218, 219]. Honjo и соавт. показали, что ингибирование PD-1 активирует противоопухолевый иммунный ответ независимо от PD-L1/PD-L2-статуса опухоли, вызывая при этом

более мягкий аутоиммунный эффект по сравнению с ингибированием CTLA4 [220].

На сегодняшний день одобрено применение различных ингибиторов CTLA4, PD-1, PD-L1 и их комбинации в терапии меланомы, рака почки, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи, уротелиальной карциномы, колоректального рака и лимфомы Ходжкина. Причем эти ингибиторы используются в качестве адъювантной терапии или же в качестве терапии второй и третьей линии, когда применение химиотерапии и таргетных противоопухолевых препаратов становится неэффективным из-за развития резистентности. Исключение представляет метастатическая форма немелкоклеточного рака легкого с высоким уровнем экспрессии PD-L1, *Egfr* и *Alk* дикого типа, при которой показана комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом (ингибиторы CTLA4 и PD-1 соответственно) в качестве препаратов первой линии [221]. Таким образом, на сегодняшний день иммунотерапия – это последняя терапевтическая опция при неэффективности химио- и таргетной терапии для многих пациентов с онкологическими заболеваниями.

Обнаружено, что ЭМП ассоциирован с повышенной экспрессией PD-L1 [222–227], а также ингибиторного поверхностного белка CD47, блокирующего фагоцитоз [228] в клетках опухоли, скрывая их от иммунологического надзора, в частности, во время инвазии и миграции во вторичные органы с образованием метастазов. Более того, при немелкоклеточном раке легкого ЭМП ассоциирован со снижением инфильтрации CD4/CD8 Т-лимфоцитами, играющими ключевую роль в противоопухолевом иммунном ответе [229], и повышенным содержанием CD4/Foxp3 Т-регуляторных лимфоцитов, подавляющих иммунный ответ [230]. Также экспрессия маркеров ЭМП в тканях НМРЛ ассоциирована с повышенной экспрессией иммунологических чекпойнтов PD-L1, PD-L2, PD-1, TIM-3, B7-H3, BTLA, CTLA4 [230] и экспрессией иммуносупрессорных цитокинов, таких, как IL-10 и TGF- β , однако молекулярные механизмы этого неясны [229].

Опухоли с высоким уровнем инфильтрации Т-лимфоцитов, очевидно, должны быть более чувствительными к ингибиторам PD-1/PD-L1, однако большое количество пациентов с подобными опухолями не отвечают на терапию. Используя данные, представленные в базе экспрессионных профилей опухолей (The Cancer Genome Atlas (TCGA)), Wang и соавт. обнаружили в уротелиальных опухолях положительную корреляцию между экспрессией маркеров ЭМП и уровнем инфильтрации Т-лимфоцитами. Однако высокий уровень экспрес-

сии маркеров ЭМП в уротелиальных опухолях с высоким уровнем инфильтрации Т-лимфоцитами связан с плохим ответом на терапию ниволумабом (ингибитор PD-1) и более низкой выживаемостью. Интересно, что источником повышенной экспрессии маркеров ЭМП выступают при этом клетки опухолевой стромы [231].

Таким образом, развитие устойчивости опухолей к терапии ингибиторами иммунологических чекпойнтов на сегодняшний день изучено недостаточно. Предполагается возможность утилизации механизмов ЭМП в этом процессе, однако необходимо дальнейшее изучение тонких молекулярных механизмов ЭМП.

Стволовые опухолевые клетки

На данный момент классическая концепция, объясняющая развитие устойчивости к противоопухолевой терапии, основана на так называемых стволовых опухолевых клетках (СОК). СОК экспрессируют маркеры, характерные для нормальных стволовых клеток, например, CD44, CD133, CD34 и ЕрСАМ. За счет множества различных механизмов СОК устойчивы к действию химио- и радиотерапии [232–234] (в отличие от основной массы дифференцированных опухолевых клеток, которые подвергаются апоптозу в случае эффективной терапии), миграции (многочисленные данные свидетельствуют о роли СОК в метастазировании [235]), а также, что наиболее важно, к последующему делению и дифференцировке в различные линии опухолевых клеток, что обеспечивает гетерогенность рецидивирующей опухоли и возникновение клонов, устойчивых к терапии [236].

Существует ли связь между ЭМП и СОК, объясняющая столь выраженное сходство в их влиянии на опухолевую прогрессию? Несмотря на то что СОК несомненно обладают характеристиками, присущими нормальным стволовым клеткам, на сегодняшний день нет однозначного понимания их происхождения. Это связано со сложностью идентификации маркеров стволовости, которые могут различаться в опухолях разных типов. По-видимому, по этой же причине СОК идентифицированы не во всех типах рака [237].

Существует несколько теорий о возможных источниках возникновения СОК. Первая предполагает образование СОК из стволовых клеток в составе зрелой ткани, обеспечивающих ее обновление в результате соматических мутаций. Показано, что СОК, инициирующие острый миелоидный лейкоз, не только способны к дифференцировке во все типы клеток крови, но и сохраняют потенциал к самообновлению и восстановлению гемопоэза в серии трансплантаций облученным мышам, что считается главной характеристикой гемопоэтических стволовых клеток. Это дает

основания предполагать, что в данном случае СОК возникают именно из гемопоэтических стволовых клеток в результате мутаций, что позволяет опухолевой клетке утилизировать «стволовые» регуляторные сигнальные пути для продвижения опухолевой прогрессии [238].

Вторая теория предполагает образование СОК из дифференцированных клеток путем их дедифференцировки и обретения некоторых характеристик стволовых клеток. Это предположение связано с пониманием клеточной пластичности и возможностью перепрограммирования соматических клеток в плюрипотентные стволовые [239]. Более того, недавно на линиях клеток рака предстательной железы показано, что такое перепрограммирование возможно и может быть индуцировано терапевтическим вмешательством и развитием резистентности к нему [240].

Специфические молекулярные механизмы, лежащие в основе перепрограммирования опухолевых клеток в СОК, еще недостаточно изучены, но есть основания полагать, что они связаны с ЭМП. Активация ЭМП путем эктопической экспрессии SNAIL1 или TWIST, а также путем активации TGF- β 1 в линии клеток рака молочной железы связана с индукцией экспрессии маркеров стволовости (появление CD44⁺/CD24⁻ клеток) и повышением их способности к образованию мамосфер – опухолеподобных структур, каждая из которых представляет собой клон единичной СОК [241]. Более того, активация ЭМП через сигнальный путь Ras-МАРК в нормальных CD44⁻/CD24⁺ клетках молочной железы приводит к их трансформации в CD44⁺/CD24⁻ стволовые опухолевые клетки, а дополнительная активация TGF- β 1 усиливает этот эффект [242]. Примечательно, что в недавнем исследовании на трансгенных мышах – моделях рака молочной железы MMTV-РумТ, показано, что СОК и нормальные стволовые клетки молочной железы, несмотря на схожесть фенотипа, не только формируются в разных участках эпителия молочной железы (люминальная и базальная области соответственно), но и обладают отличиями в молекулярных механизмах активации ЭМП, задействуя транскрипционные факторы SNAIL1 и Slug соответственно. Данное исследование поддерживает теорию образования СОК из дифференцированных клеток путем их репрограммирования в ходе ЭМП [125]. Участие ЭМП в формировании СОК и связанные с данными процессами устойчивость к противоопухолевой терапии и метастатическая прогрессия показаны также для рака поджелудочной железы [243, 244], предстательной железы [245], плоскоклеточного рака головы и шеи [158, 246, 247], рака желудка [248, 249], мелано-

мы [250], глиобластомы [251] и колоректального рака [252, 253].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ЭМП – МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

В обзоре рассмотрена роль механизмов ЭМП в опухолевой прогрессии, а также экспериментальные и клинические данные, подтверждающие вовлечение ЭМП практически во все аспекты прогрессии: инвазию и метастазирование, устойчивость к цитотоксической и таргетной терапии, уход от иммунного надзора. Наиболее важен, на наш взгляд, потенциальный вклад ЭМП в возникновение СОК. Согласно современным представлениям СОК являются основой гетерогенности опухоли, представляющей главную сложность для терапии онкопатологии, а также ключевым фактором рецидива заболевания. Таким образом, участники сигнальных путей и транскрипционные факторы, активирующие ЭМП, считаются перспективными молекулярными мишенями для противоопухолевой терапии. Как правило, это ингибиторы ключевых компонентов онкогенных сигнальных путей, регулирующих не только ЭМП, но и пролиферацию, рост, выживаемость и ангиогенез. Причем терапевтическая эффективность ингибирования конкретного белка, связанного с ЭМП, зависит от типа опухоли, поскольку, как обсуждалось выше, в комплексе регуляции ЭМП в ходе опухолевой прогрессии (в зависимости от типа ткани) могут использоваться разные сигнальные пути.

Одобрено клиническое применение ряда препаратов, используемых в комбинированной терапии опухолей (в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ или химио- и радиотерапией), в виде монотерапии, если отсутствуют иные терапевтические опции,

а также в качестве препаратов второй и третьей линии терапии при развитии устойчивости (таблица).

В настоящее время проходят клинические испытания ряда ингибиторов (преимущественно комбинированные схемы). Завершены клинические испытания (фаза 1) ингибитора TGF- β RI (Galunisertib) в комбинации с ингибитором PD-L1 (Durvalumab) при метастатическом раке поджелудочной железы (NCT02734160), а также в качестве монотерапии у пациентов с поздней стадией заболевания и распространением опухоли в другие части тела (NCT02154646), а также в сочетании с гемцитабином при неоперабельной метастатической форме заболевания (фазы 1, 2 испытаний) (NCT01373164). Опубликованные данные последнего исследования подтверждают преимущества комбинированной терапии по сравнению с химиотерапией гемцитабином. Кроме того, анализ опухолевых образцов, полученных от пациентов, позволил выявить потенциальные предиктивные маркеры чувствительности к терапии [254]. Помимо этого, Galunisertib прошел испытания фаз 2 и 3 на пациентах с миелодиспластическим синдромом разной степени тяжести (NCT02008318). Эта терапия имела приемлемый профиль безопасности и приводила к улучшению гематологических показателей у пациентов с низкой и средней степенью риска трансформации в острый лейкоз и к положительному ответу у пациентов с признаками раннего блока дифференцировки стволовых клеток [255]. Проведены клинические испытания Galunisertib в различных терапевтических схемах при ряде опухолей (clinicaltrials.gov).

Моноклональное антитело Fresolimumab, связывающее все изоформы трансформирующего фактора роста TGF- β , в комбинации с радиотерапией прошло клинические испытания (фаза 2)

Противоопухолевые препараты, подавляющие различные компоненты сигнальных путей ЭМП

Препарат	Мишень	Фаза клинических испытаний	Заболевание
Vismodegib	Smoothened (Shh-сигнальный путь)	Одобен	Метастатическая, неоперабельная, устойчивая к радиотерапии форма базально-клеточного рака
Temsirolimus и Everolimus	mTOR (сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR)	Одобен	Рак почки, рецидив лимфомы, устойчивой к другим видам терапии, хронический лимфоцитарный лейкоз
Galunisertib	TGF- β RI	Фаза 1 Фазы 2, 3	Метастатическая форма рака поджелудочной железы, миелодиспластический синдром
Fresolimumab	TGF- β	Фаза 2	Метастатическая форма рака молочной железы, меланома, рак почки, злокачественная плевральная мезотелиома, немелкоклеточный рак легкого
Tarextumab	Notch	Фаза 1b/2	Рак поджелудочной железы, IV стадия
Vantictumab	Frizzled	Фаза 1	Рак поджелудочной железы, IV стадия, НМРЛ, метастатическая форма рака молочной железы
Harmine	TWIST1	Доклинические испытания	НМРЛ

на выборке пациенток с метастатической формой рака молочной железы (NCT01401062). Выявлены молекулярные маркеры чувствительности к терапии Fresolimumab [256], показана перспективность использования этого антитела в комбинации с блокадой PD-1 для усиления эффективности терапии [257]. Кроме того, Fresolimumab проходит испытания в качестве препарата против меланомы и рака почки (NCT00356460), злокачественной плевральной мезотелиомы (NCT01112293) и немелкоклеточного рака легкого в сочетании с радиотерапией (NCT02581787).

Ингибитор Notch Tarextumab, успешно прошедший доклинические испытания, оказался не эффективным в фазе 1b/2 рандомизированных клинических испытаний в составе комбинированной терапии (в сочетании с этопозидом и препаратами платины) мелкоклеточного рака легкого (NCT01859741). В комбинации с набпаклитакселом и гемцитабином препарат испытан также у пациентов с IV стадией рака поджелудочной железы, ранее не получавших терапию (NCT01647828). В подобной схеме участвует также ингибитор Frizzled Vantictumab (NCT02005315). Кроме того, Vantictumab прошел испытания первой фазы в терапии НМРЛ (NCT01957007) и метастатической формы рака молочной железы (NCT01973309).

Ингибитор TWIST1 – алкалоид Harmine, вызывающий деградацию гомодимеров TWIST1 и гетеродимеров TWIST1-E2A, на данный момент находится на доклиническом этапе исследований. Сам Harmine оказывает цитотоксический эффект на клеточные

линии НМРЛ с мутациями в гене *Egfr*, *Kras* и *c-Met*. Также он эффективен в моделях *in vivo* как в трансгенных мышцах с мутацией *Kras*, так и в ксенографтных моделях, полученных из опухолевой ткани пациентов (PDX – patient derived xenograft) [258]. Таким образом, Harmine является перспективным таргетным противоопухолевым препаратом как для монотерапии НМРЛ, так и в качестве препарата третьей линии при резистентности к ингибиторам EGFR, что считается более вероятной схемой введения препарата в клинические испытания.

Таким образом, молекулярные механизмы регуляции ЭМП представляют интерес для исследований в области противоопухолевой терапии. Знание механизмов ЭМП важно как для создания новых лекарственных средств, так и для совершенствования уже существующей терапии. Фармакологическое подавление ЭМП может способствовать не только ограничению процессов метастазирования и преодолению резистентности к существующей терапии, но также поможет подавить источник опухолевого рецидива – СОК. В некоторых случаях, когда другие типы терапии неэффективны, препараты, ингибирующие ЭМП, являются единственной терапевтической опцией. ●

Обзорное исследование выполнено за счет гранта
Российского научного фонда
(проект № 18-75-10054).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nollet F., Kools P., van Roy F. // *J. Mol. Biol.* 2000. V. 299. № 3. P. 551–572.
- Yamada S., Pokutta S., Drees F., Weis W.I., Nelson W.J. // *Cell.* 2005. V. 123. № 5. P. 889–901.
- Ishiyama N., Lee S.H., Liu S., Li G.Y., Smith M.J., Reichardt L.F., Ikura M. // *Cell.* 2010. V. 141. № 1. P. 117–128.
- Drees F., Pokutta S., Yamada S., Nelson W.J., Weis W.I. // *Cell.* 2005. V. 123. № 5. P. 903–915.
- Perez-Moreno M., Fuchs E. // *Dev. Cell.* 2006. V. 11. № 5. P. 601–612.
- Shamir E.R., Ewald A.J. // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2015. V. 112. P. 353–382.
- Cukierman E., Pankov R., Stevens D.R., Yamada K.M. // *Science.* 2001. V. 294. № 5547. P. 1708–1712.
- Pankov R., Cukierman E., Katz B.Z., Matsumoto K., Lin D.C., Lin S., Hahn C., Yamada K.M. // *J. Cell. Biol.* 2000. V. 148. № 5. P. 1075–1090.
- Greenburg G., Hay E.D. // *J. Cell. Biol.* 1982. V. 95. № 1. P. 333–339.
- Hay E.D. // *Acta Anat. (Basel).* 1995. V. 154. № 1. P. 8–20.
- Thiery J.P., Sleeman J.P. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006. V. 7. № 2. P. 131–142.
- Maschler S., Wirl G., Spring H., Bredow D.V., Sordat I., Beug H., Reichmann E. // *Oncogene.* 2005. V. 24. № 12. P. 2032–2041.
- Takenawa T., Suetsugu S. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 8. № 1. P. 37–48.
- Kimelman D. // *Nat. Rev. Genet.* 2006. V. 7. № 5. P. 360–372.
- Viebahn C. // *Acta Anat. (Basel).* 1995. V. 154. № 1. P. 79–97.
- Correia A.C., Costa M., Moraes F., Bom J., Novoa A., Mallo M. // *Dev. Dyn.* 2007. V. 236. № 9. P. 2493–2501.
- Markwald R.R., Fitzharris T.P., Manasek F.J. // *Am. J. Anat.* 1977. V. 148. № 1. P. 85–119.
- Person A.D., Klewer S.E., Runyan R.B. // *Int. Rev. Cytol.* 2005. V. 243. № 1. P. 287–335.
- Fitchett J.E., Hay E.D. // *Dev. Biol.* 1989. V. 131. № 2. P. 455–474.
- Hudson L.G., Newkirk K.M., Chandler H.L., Choi C., Fossey S.L., Parent A.E., Kusewitt D.F. // *J. Dermatol. Sci.* 2009. V. 56. № 1. P. 19–26.
- Eming S.A., Martin P., Tomic-Canic M. // *Sci. Transl. Med.* 2014. V. 6. № 265. P. 265sr6.
- Liu Y. // *Nat. Rev. Nephrol.* 2011. V. 7. № 12. P. 684–696.
- Higgins D.F., Kimura K., Bernhardt W.M., Shrimanker N., Akai Y., Hohenstein B., Saito Y., Johnson R.S., Kretzler M., Cohen C.D., et al. // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117. № 12. P. 3810–3820.
- Zeisberg M., Hanai J., Sugimoto H., Mammoto T., Charytan D., Strutz F., Kalluri R. // *Nat. Med.* 2003. V. 9. № 7. P. 964–968.
- Zhou G., Dada L.A., Wu M., Kelly A., Trejo H., Zhou Q., Varga J., Sznajder J.I. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2009. V. 297. № 6. P. L1120–L1130.
- Gressner A.M., Weiskirchen R. // *J. Cell. Mol. Med.* 2006. V. 10. № 1. P. 76–99.

27. Yamakoshi S., Bai R., Chaen T., Ideta A., Aoyagi Y., Sakurai T., Konno T., Imakawa K. // *Reproduction*. 2012. V. 143. № 3. P. 377–387.
28. Uchida H., Maruyama T., Nishikawa-Uchida S., Oda H., Miyazaki K., Yamasaki A., Yoshimura Y. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 7. P. 4441–4450.
29. Saunders L.R., McClay D.R. // *Development*. 2014. V. 141. № 7. P. 1503–1513.
30. Carver E.A., Jiang R., Lan Y., Oram K.F., Gridley T. // *Mol. Cell. Biol.* 2001. V. 21. № 23. P. 8184–8188.
31. Lim J., Thiery J.P. // *Development*. 2012. V. 139. № 19. P. 3471–3486.
32. Duband J.L., Monier F., Delannet M., Newgreen D. // *Acta Anat. (Basel)*. 1995. V. 154. № 1. P. 63–78.
33. Duband J.L., Dady A., Fleury V. // *Curr. Top Dev. Biol.* 2015. V. 111. P. 27–67.
34. Poelmann R.E., Gittenberger-de Groot A.C., Mentink M.M., Delpech B., Girard N., Christ B. // *Anat. Embryol (Berl.)*. 1990. V. 182. № 1. P. 29–39.
35. Azhar M., Schultz J., Grupp I., Dorn G.W., 2nd., Meneton P., Molin D.G., Gittenberger-de Groot A.C., Doetschman T. // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003. V. 14. № 5. P. 391–407.
36. Hernandez L., Ryckebusch L., Wang C., Ling R., Yelon D. // *Dev. Dyn.* 2019. V. 248. № 12. P. 1195–1210.
37. Jalali A., Zhu X., Liu C., Nawshad A. // *Dev. Growth Differ.* 2012. V. 54. № 6. P. 633–648.
38. Volk S.W., Iqbal S.A., Bayat A. // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2013. V. 2. № 6. P. 261–272.
39. Yan C., Grimm W.A., Garner W.L., Qin L., Travis T., Tan N., Han Y.P. // *Am. J. Pathol.* 2010. V. 176. № 5. P. 2247–2258.
40. Hinz B., Gabbiani G. // *Thromb. Haemost.* 2003. V. 90. № 6. P. 993–1002.
41. Abe R., Donnelly S.C., Peng T., Bucala R., Metz C.N. // *J. Immunol.* 2001. V. 166. № 12. P. 7556–7562.
42. Higashiyama R., Nakao S., Shibusawa Y., Ishikawa O., Moro T., Mikami K., Fukumitsu H., Ueda Y., Minakawa K., Tabata Y., et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2011. V. 131. № 2. P. 529–536.
43. Frid M.G., Kale V.A., Stenmark K.R. // *Circ. Res.* 2002. V. 90. № 11. P. 1189–1196.
44. Gabbiani G. // *J. Pathol.* 2003. V. 200. № 4. P. 500–503.
45. Border W.A., Noble N.A. // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 331. № 19. P. 1286–1292.
46. Hong K.M., Belperio J.A., Keane M.P., Burdick M.D., Strieter R.M. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 31. P. 22910–22920.
47. Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M.S., Brem H., Tomic-Canic M. // *Wound Repair Regen.* 2008. V. 16. № 5. P. 585–601.
48. Savagner P., Kusewitt D.F., Carver E.A., Magnino F., Choi C., Gridley T., Hudson L.G. // *J. Cell Physiol.* 2005. V. 202. № 3. P. 858–866.
49. Hanahan D., Weinberg R.A. // *Cell*. 2011. V. 144. № 5. P. 646–674.
50. Vincent-Salomon A., Thiery J.P. // *Breast Cancer Res.* 2003. V. 5. № 2. P. 101–106.
51. Brabletz T., Jung A., Reu S., Porzner M., Hlubek F., Kunz-Schughart L.A., Knuechel R., Kirchner T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. V. 98. № 18. P. 10356–10361.
52. Milano A., Mazzetta F., Valente S., Ranieri D., Leone L., Botticelli A., Onesti C.E., Lauro S., Raffa S., Torrisi M.R., et al. // *Anal. Cell. Pathol. (Amst.)*. 2018. V. 2018. P. 3506874.
53. Giannoni E., Bianchini F., Masieri L., Serni S., Torre E., Calorini L., Chiarugi P. // *Cancer Res.* 2010. V. 70. № 17. P. 6945–6956.
54. Li Q.Q., Xu J.D., Wang W.J., Cao X.X., Chen Q., Tang F., Chen Z.Q., Liu X.P., Xu Z.D. // *Clin. Cancer Res.* 2009. V. 15. № 8. P. 2657–2665.
55. Kurrey N.K., Jalgaonkar S.P., Joglekar A.V., Ghanate A.D., Chaskar P.D., Doiphode R.Y., Bapat S.A. // *Stem Cells*. 2009. V. 27. № 9. P. 2059–2068.
56. Kudo-Saito C., Shirako H., Takeuchi T., Kawakami Y. // *Cancer Cell*. 2009. V. 15. № 3. P. 195–206.
57. Ansieau S., Bastid J., Doreau A., Morel A.P., Bouchet B.P., Thomas C., Fauvet F., Puisieux I., Doglioni C., Piccinin S., et al. // *Cancer Cell*. 2008. V. 14. № 1. P. 79–89.
58. Vega S., Morales A.V., Ocana O.H., Valdes F., Fabregat I., Nieto M.A. // *Genes Dev.* 2004. V. 18. № 10. P. 1131–1143.
59. Terry S., Savagner P., Ortiz-Cuaran S., Mahjoubi L., Saintigny P., Thiery J.P., Chouaib S. // *Mol. Oncol.* 2017. V. 11. № 7. P. 824–846.
60. Tarin D., Thompson E.W., Newgreen D.F. // *Cancer Res.* 2005. V. 65. № 14. P. 5996–6000.
61. Goossens S., Vandamme N., van Vlierberghe P., Berx G. // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2017. V. 1868. № 2. P. 584–591.
62. Wu W.S., You R.I., Cheng C.C., Lee M.C., Lin T.Y., Hu C.T. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 17753.
63. Aghdassi A., Sendler M., Guenther A., Mayerle J., Behn C.O., Heidecke C.D., Friess H., Buchler M., Evert M., Lerch M.M., et al. // *Gut*. 2012. V. 61. № 3. P. 439–448.
64. Krebs A.M., Mitschke J., Lasierra Losada M., Schmalhofer O., Boerries M., Busch H., Boettcher M., Mouggiakakos D., Reichardt W., Bronsert P., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2017. V. 19. № 5. P. 518–529.
65. Mody H.R., Hung S.W., Pathak R.K., Griffin J., Cruz-Monserrate Z., Govindarajan R. // *Mol. Cancer Res.* 2017. V. 15. № 8. P. 1029–1039.
66. Rodgers J.J., McClure R., Epis M.R., Cohen R.J., Leedman P.J., Harvey J.M., Australian Prostate Cancer B., Thomas M.A., Bentel J.M. // *J. Cell Biochem.* 2019. V. 120. № 1. P. 848–860.
67. Sagredo A.I., Sagredo E.A., Pola V., Echeverria C., Andaur R., Michea L., Stutzin A., Simon F., Marcelain K., Armisen R. // *J. Cell. Physiol.* 2019. V. 234. № 3. P. 2037–2050.
68. Yin S., Cheryan V.T., Xu L., Rishi A.K., Reddy K.B. // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 8. P. e0183578.
69. Chu S., Liu G., Xia P., Chen G., Shi F., Yi T., Zhou H. // *Oncol. Rep.* 2017. V. 38. № 4. P. 2401–2407.
70. Zou G., Ren B., Liu Y., Fu Y., Chen P., Li X., Luo S., He J., Gao G., Zeng Z., et al. // *Cancer Sci.* 2018. V. 109. № 11. P. 3416–3427.
71. Li H., Zhong A., Li S., Meng X., Wang X., Xu F., Lai M. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 4915.
72. Wu Y., Zhou B.P. // *Br. J. Cancer*. 2010. V. 102. № 4. P. 639–644.
73. Wang D., Shi W., Tang Y., Liu Y., He K., Hu Y., Li J., Yang Y., Song J. // *Oncogene*. 2017. V. 36. № 7. P. 885–898.
74. Yang S., Liu Y., Li M.Y., Ng C.S.H., Yang S.L., Wang S., Zou C., Dong Y., Du J., Long X., et al. // *Mol. Cancer*. 2017. V. 16. № 1. P. 124.
75. Beck T.N., Korobeynikov V.A., Kudinov A.E., Georgopoulos R., Solanki N.R., Andrews-Hoke M., Kistner T.M., Pepin D., Donahoe P.K., Nicolas E., et al. // *Cell. Rep.* 2016. V. 16. № 3. P. 657–671.
76. Cruzs S.M., Balkwill F.R. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015. V. 12. № 10. P. 584–596.
77. Suarez-Carmona M., Lesage J., Cataldo D., Gilles C. // *Mol. Oncol.* 2017. V. 11. № 7. P. 805–823.
78. Daly C.S., Flemban A., Shafei M., Conway M.E., Qualtrough D., Dean S.J. // *Oncol. Rep.* 2018. V. 39. № 2. P. 483–490.
79. Xu F., Zhang J., Hu G., Liu L., Liang W. // *Cancer Cell Int.* 2017. V. 17. P. 54.
80. Joseph J.P., Harishankar M.K., Pillai A.A., Devi A. // *Oral*

- Oncol. 2018. V. 80. P. 23–32.
81. Zuo J., Wen J., Lei M., Wen M., Li S., Lv X., Luo Z., Wen G. // *Med. Oncol.* 2016. V. 33. № 2. P. 15.
 82. Domogatskaya A., Rodin S., Tryggvason K. // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2012. V. 28. P. 523–553.
 83. Horejs C.M., Serio A., Purvis A., Gormley A.J., Bertazzo S., Poliniewicz A., Wang A.J., DiMaggio P., Hohenester E., Stevens M.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. № 16. P. 5908–5913.
 84. Chen Q.K., Lee K., Radisky D.C., Nelson C.M. // *Differentiation.* 2013. V. 86. № 3. P. 126–132.
 85. Horejs C.M., St-Pierre J.P., Ojala J.R.M., Steele J.A.M., da Silva P.B., Rynne-Vidal A., Maynard S.A., Hansel C.S., Rodriguez-Fernandez C., Mazo M.M., et al. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 1. P. 15509.
 86. Qin Y., Rodin S., Simonson O.E., Hollande F. // *Semin. Cancer Biol.* 2017. V. 45. № 1. P. 3–12.
 87. Carpenter P.M., Sivadas P., Hua S.S., Xiao C., Gutierrez A.B., Ngo T., Gershon P.D. // *Cancer Med.* 2017. V. 6. № 1. P. 220–234.
 88. Ishikawa T., Wondimu Z., Oikawa Y., Gentilcore G., Kiessling R., Eghazi Brage S., Hansson J., Patarroyo M. // *Matrix Biol.* 2014. V. 38. P. 69–83.
 89. Oikawa Y., Hansson J., Sasaki T., Rousselle P., Domogatskaya A., Rodin S., Tryggvason K., Patarroyo M. // *Exp. Cell. Res.* 2011. V. 317. № 8. P. 1119–1133.
 90. Akhavan A., Griffith O.L., Soroceanu L., Leonoudakis D., Luciani-Torres M.G., Daemen A., Gray J.W., Muschler J.L. // *Cancer Res.* 2012. V. 72. № 10. P. 2578–2588.
 91. Spaderna S., Schmalhofer O., Hlubek F., Bex G., Eger A., Merkel S., Jung A., Kirchner T., Brabletz T. // *Gastroenterology.* 2006. V. 131. № 3. P. 830–840.
 92. Takkunen M., Ainola M., Vainionpaa N., Grenman R., Patarroyo M., Garcia de Herreros A., Kontinen Y.T., Virtanen I. // *Histochem. Cell. Biol.* 2008. V. 130. № 3. P. 509–525.
 93. Pyke C., Romer J., Kallunki P., Lund L.R., Ralfkiaer E., Dano K., Tryggvason K. // *Am. J. Pathol.* 1994. V. 145. № 4. P. 782–791.
 94. Koshikawa N., Moriyama K., Takamura H., Mizushima H., Nagashima Y., Yanoma S., Miyazaki K. // *Cancer Res.* 1999. V. 59. № 21. P. 5596–5601.
 95. Giannelli G., Bergamini C., Fransvea E., Sgarra C., Antonaci S. // *Gastroenterology.* 2005. V. 129. № 5. P. 1375–1383.
 96. Peng D.H., Ungewiss C., Tong P., Byers L.A., Wang J., Canales J.R., Villalobos P.A., Uraoka N., Mino B., Behrens C., et al. // *Oncogene.* 2017. V. 36. № 14. P. 1925–1938.
 97. Brooks M., Mo Q., Krasnow R., Ho P.L., Lee Y.C., Xiao J., Kurtova A., Lerner S., Godoy G., Jian W., et al. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 50. P. 82609–82619.
 98. Ezzoukhry Z., Henriette E., Piquet L., Boye K., Bioulac-Sage P., Balabaud C., Couchy G., Zucman-Rossi J., Moreau V., Saltel F. // *Eur. J. Cell. Biol.* 2016. V. 95. № 11. P. 503–512.
 99. Wei S.C., Fattet L., Tsai J.H., Guo Y., Pai V.H., Majeski H.E., Chen A.C., Sah R.L., Taylor S.S., Engler A.J., et al. // *Nat. Cell. Biol.* 2015. V. 17. № 5. P. 678–688.
 100. Jung H.Y., Fattet L., Yang J. // *Clin. Cancer Res.* 2015. V. 21. № 5. P. 962–968.
 101. Petrini I., Barachini S., Carnicelli V., Galimberti S., Modeo L., Boni R., Sollini M., Erba P.A. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 3. P. 4914–4921.
 102. Bieri B., Pierce S.E., Kroeger C., Stover D.G., Pattabiraman D.R., Thiru P., Liu Donaher J., Reinhardt F., Chaffer C.L., Keckesova Z., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 12. P. E2337–E2346.
 103. Xu Y., Lee D.K., Feng Z., Xu Y., Bu W., Li Y., Liao L., Xu J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 43. P. 11494–11499.
 104. Tan T.Z., Miow Q.H., Miki Y., Noda T., Mori S., Huang R.Y., Thiery J.P. // *EMBO Mol. Med.* 2014. V. 6. № 10. P. 1279–1293.
 105. Puram S.V., Tirosh I., Parikh A.S., Patel A.P., Yizhak K., Gillespie S., Rodman C., Luo C.L., Mroz E.A., Emerick K.S., et al. // *Cell.* 2017. V. 171. № 7. P. 1611–1624 e24.
 106. Tsai J.H., Donaher J.L., Murphy D.A., Chau S., Yang J. // *Cancer Cell.* 2012. V. 22. № 6. P. 725–736.
 107. Aiello N.M., Maddipati R., Norgard R.J., Balli D., Li J., Yuan S., Yamazoe T., Black T., Sahnoud A., Furth E.E., et al. // *Dev. Cell.* 2018. V. 45. № 6. P. 681–695 e4.
 108. Shamir E.R., Pappalardo E., Jorgens D.M., Coutinho K., Tsai W.T., Aziz K., Auer M., Tran P.T., Bader J.S., Ewald A.J. // *J. Cell. Biol.* 2014. V. 204. № 5. P. 839–856.
 109. Cheung K.J., Gabrielson E., Werb Z., Ewald A.J. // *Cell.* 2013. V. 155. № 7. P. 1639–1651.
 110. Cheung K.J., Padmanaban V., Silvestri V., Schipper K., Cohen J.D., Fairchild A.N., Gorin M.A., Verdone J.E., Pienta K.J., Bader J.S., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. № 7. P. E854–863.
 111. Groushankova N.A., Rubtsova S.N., Zhitnyak I.Y. // *Tissue Barriers.* 2017. V. 5. № 3. P. e1356900.
 112. Reichert M., Bakir B., Moreira L., Pitarresi J.R., Feldmann K., Simon L., Suzuki K., Maddipati R., Rhim A.D., Schlitter A.M., et al. // *Dev. Cell.* 2018. V. 45. № 6. P. 696–711 e8.
 113. Fischer K.R., Durrans A., Lee S., Sheng J., Li F., Wong S.T., Choi H., El Rayes T., Ryu S., Troeger J., et al. // *Nature.* 2015. V. 527. № 7579. P. 472–476.
 114. Zheng X., Carstens J.L., Kim J., Scheible M., Kaye J., Sugimoto H., Wu C.C., LeBleu V.S., Kalluri R. // *Nature.* 2015. V. 527. № 7579. P. 525–530.
 115. Ye X., Brabletz T., Kang Y., Longmore G.D., Nieto M.A., Stanger B.Z., Yang J., Weinberg R.A. // *Nature.* 2017. V. 547. № 7661. P. E1–E3.
 116. Tran H.D., Luitel K., Kim M., Zhang K., Longmore G.D., Tran D.D. // *Cancer Res.* 2014. V. 74. № 21. P. 6330–6340.
 117. Ni T., Li X.Y., Lu N., An T., Liu Z.P., Fu R., Lv W.C., Zhang Y.W., Xu X.J., Grant Rowe R., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2016. V. 18. № 11. P. 1221–1232.
 118. Aiello N.M., Brabletz T., Kang Y., Nieto M.A., Weinberg R.A., Stanger B.Z. // *Nature.* 2017. V. 547. № 7661. P. E7–E8.
 119. Yamashita N., Tokunaga E., Imori M., Inoue Y., Tanaka K., Kitao H., Saeki H., Oki E., Maehara Y. // *Clin. Breast Cancer.* 2018. V. 18. № 5. P. e1003–e1009.
 120. Savagner P. // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2015. V. 112. P. 273–300.
 121. Petrova Y.L., Schecterson L., Gumbiner B.M. // *Mol. Biol. Cell.* 2016. V. 27. № 21. P. 3233–3244.
 122. Labernadie A., Kato T., Bragues A., Serra-Picamal X., Derzsi S., Arwert E., Weston A., Gonzalez-Tarrago V., Elosegui-Artola A., Albertazzi L., et al. // *Nat. Cell. Biol.* 2017. V. 19. № 3. P. 224–237.
 123. Cheung K.J., Ewald A.J. // *Science.* 2016. V. 352. № 6282. P. 167–169.
 124. Yu M., Bardia A., Wittner B.S., Stott S.L., Smas M.E., Ting D.T., Isakoff S.J., Ciciliano J.C., Wells M.N., Shah A.M., et al. // *Science.* 2013. V. 339. № 6119. P. 580–584.
 125. Ye X., Tam W.L., Shibue T., Kaygusuz Y., Reinhardt F., Ng Eaton E., Weinberg R.A. // *Nature.* 2015. V. 525. № 7568. P. 256–260.
 126. Talmadge J.E., Fidler I.J. // *Cancer Res.* 2010. V. 70. № 14. P. 5649–5669.
 127. Jolly M.K., Boaretto M., Huang B., Jia D., Lu M., Ben-Jacob E., Onuchic J.N., Levine H. // *Front. Oncol.* 2015. V. 5. № 1. P. 155.
 128. Au S.H., Storey B.D., Moore J.C., Tang Q., Chen Y.L., Javaid S., Sarioglu A.F., Sullivan R., Madden M.W., O’Keefe R., et al.

- // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. V. 113. № 18. P. 4947–4952.
129. Kusters B, Kats G, Roodink I, Verrijp K, Wesseling P, Ruiter D.J., de Waal R.M., Leenders W.P. // *Oncogene*. 2007. V. 26. № 39. P. 5808–5815.
130. Aceto N, Bardia A, Miyamoto D.T., Donaldson M.C., Wittner B.S., Spencer J.A., Yu M., Pely A., Engstrom A., Zhu H., et al. // *Cell*. 2014. V. 158. № 5. P. 1110–1122.
131. McFadden D.G., Papagiannakopoulos T., Taylor-Weiner A., Stewart C., Carter S.L., Cibulskis K., Bhutkar A., McKenna A., Dooley A., Vernon A., et al. // *Cell*. 2014. V. 156. № 6. P. 1298–1311.
132. Gundem G., Van Loo P., Kremeyer B., Alexandrov L.B., Tubio J.M.C., Papaemmanuil E., Brewer D.S., Kallio H.M.L., Hognas G., Annala M., et al. // *Nature*. 2015. V. 520. № 7547. P. 353–357.
133. Lecharpentier A., Vielh P., Perez-Moreno P., Planchard D., Soria J.C., Farace F. // *Br. J. Cancer*. 2011. V. 105. № 9. P. 1338–1341.
134. Armstrong A.J., Marengo M.S., Oltean S., Kemeny G., Bitting R.L., Turnbull J.D., Herold C.I., Marcom P.K., George D.J., Garcia-Blanco M.A. // *Mol. Cancer Res.* 2011. V. 9. № 8. P. 997–1007.
135. Burz C., Pop V.V., Buiga R., Daniel S., Samasca G., Aldea C., Lupan I. // *Oncotarget*. 2018. V. 9. № 36. P. 24561–24571.
136. Hou J.M., Krebs M.G., Lancashire L., Sloane R., Backen A., Swain R.K., Priest L.J., Greystoke A., Zhou C., Morris K., et al. // *J. Clin. Oncol.* 2012. V. 30. № 5. P. 525–532.
137. Zhang D., Zhao L., Zhou P., Ma H., Huang F., Jin M., Dai X., Zheng X., Huang S., Zhang T. // *Cancer Cell Int.* 2017. V. 17. № 1. P. 6.
138. George J.T., Jolly M.K., Xu S., Somarelli J.A., Levine H. // *Cancer Res.* 2017. V. 77. № 22. P. 6415–6428.
139. Papadaki M.A., Stoupis G., Theodoropoulos P.A., Mavroudis D., Georgoulas V., Agelaki S. // *Mol. Cancer Ther.* 2019. V. 18. № 2. P. 437–447.
140. Hong K.O., Kim J.H., Hong J.S., Yoon H.J., Lee J.I., Hong S.P., Hong S.D. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009. V. 28. № 1. P. 28.
141. Stankic M., Pavlovic S., Chin Y., Brogi E., Padua D., Norton L., Massague J., Benezra R. // *Cell. Rep.* 2013. V. 5. № 5. P. 1228–1242.
142. Chaffer C.L., Brennan J.P., Slavin J.L., Blick T., Thompson E.W., Williams E.D. // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 23. P. 11271–11278.
143. Patil S., Rao R.S., Ganavi B.S. // *J. Int. Oral Hlth.* 2015. V. 7. № 9. P. i-ii.
144. Hiramoto H., Muramatsu T., Ichikawa D., Tanimoto K., Yasukawa S., Otsuji E., Inazawa J. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 4002.
145. Lv M., Zhong Z., Huang M., Tian Q., Jiang R., Chen J. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2017. V. 1864. № 10. P. 1887–1899.
146. Shi Z.M., Wang L., Shen H., Jiang C.F., Ge X., Li D.M., Wen Y.Y., Sun H.R., Pan M.H., Li W., et al. // *Oncogene*. 2017. V. 36. № 18. P. 2577–2588.
147. Li Y., Zhang H., Li Y., Zhao C., Fan Y., Liu J., Li X., Liu H., Chen J. // *Mol. Carcinog.* 2018. V. 57. № 1. P. 125–136.
148. He Z., Yu L., Luo S., Li M., Li J., Li Q., Sun Y., Wang C. // *BMC Cancer*. 2017. V. 17. № 1. P. 140.
149. Hu H., Xu Z., Li C., Xu C., Lei Z., Zhang H.T., Zhao J. // *Lung Cancer*. 2016. V. 97. P. 87–94.
150. Xu D., Liu S., Zhang L., Song L. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 485. № 2. P. 556–562.
151. Yu W.W., Jiang H., Zhang C.T., Peng Y. // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 24. P. 39280–39295.
152. Cheng C.W., Hsiao J.R., Fan C.C., Lo Y.K., Tzen C.Y., Wu L.W., Fang W.Y., Cheng A.J., Chen C.H., Chang I.S., et al. // *Mol. Carcinog.* 2016. V. 55. № 5. P. 499–513.
153. Yu M., Han G., Qi B., Wu X. // *Oncol. Rep.* 2017. V. 37. № 4. P. 2121–2128.
154. Yano T., Fujimoto E., Hagiwara H., Sato H., Yamasaki H., Negishi E., Ueno K. // *Biol. Pharm. Bull.* 2006. V. 29. № 10. P. 1991–1994.
155. Alaga K.C., Crawford M., Dagnino L., Laird D.W. // *J. Cancer*. 2017. V. 8. № 7. P. 1123–1128.
156. Frisch S.M., Farris J.C., Pifer P.M. // *Oncogene*. 2017. V. 36. № 44. P. 6067–6073.
157. Nishino H., Takano S., Yoshitomi H., Suzuki K., Kagawa S., Shimazaki R., Shimizu H., Furukawa K., Miyazaki M., Ohtsuka M. // *Cancer Med.* 2017. V. 6. № 11. P. 2686–2696.
158. Chen W., Kang K.L., Alshaikh A., Varma S., Lin Y.L., Shin K.H., Kim R., Wang C.Y., Park N.H., Walentin K., et al. // *Oncogenesis*. 2018. V. 7. № 5. P. 38.
159. Riethdorf S., Frey S., Santjer S., Stoupiec M., Otto B., Riethdorf L., Koop C., Wilczak W., Simon R., Sauter G., et al. // *Int. J. Cancer*. 2016. V. 138. № 4. P. 949–963.
160. Pan X., Zhang R., Xie C., Gan M., Yao S., Yao Y., Jin J., Han T., Huang Y., Gong Y., et al. // *Am. J. Transl. Res.* 2017. V. 9. № 9. P. 4217–4226.
161. Chen W., Yi J.K., Shimane T., Mehrazarin S., Lin Y.L., Shin K.H., Kim R.H., Park N.H., Kang M.K. // *Carcinogenesis*. 2016. V. 37. № 5. P. 500–510.
162. Werner S., Frey S., Riethdorf S., Schulze C., Alawi M., Kling L., Vafaizadeh V., Sauter G., Terracciano L., Schumacher U., et al. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. № 32. P. 2993–3008.
163. Mooney S.M., Talebian V., Jolly M.K., Jia D., Gromala M., Levine H., McConkey B.J. // *J. Cell. Biochem.* 2017. V. 118. № 9. P. 2559–2570.
164. Paltoglou S., Das R., Townley S.L., Hickey T.E., Tarulli G.A., Coutinho I., Fernandes R., Hanson A.R., Denis I., Carroll J.S., et al. // *Cancer Res.* 2017. V. 77. № 13. P. 3417–3430.
165. Xiang J., Fu X., Ran W., Wang Z. // *Oncogenesis*. 2017. V. 6. № 1. P. e284.
166. Pawlak M., Kikulska A., Wrzesinski T., Rausch T., Kwias Z., Wilczynski B., Benes V., Wesoly J., Wilanowski T. // *Mol. Carcinog.* 2017. V. 56. № 11. P. 2414–2423.
167. Li R., Liang J., Ni S., Zhou T., Qing X., Li H., He W., Chen J., Li F., Zhuang Q., et al. // *Cell Stem Cell*. 2010. V. 7. № 1. P. 51–63.
168. Samavarchi-Tehrani P., Golipour A., David L., Sung H.K., Beyer T.A., Datti A., Woltjen K., Nagy A., Wrana J.L. // *Cell Stem Cell*. 2010. V. 7. № 1. P. 64–77.
169. Zhang X., Cruz F.D., Terry M., Remotti F., Matsushansky I. // *Oncogene*. 2013. V. 32. № 18. P. 2249–60, 2260 e1–2221.
170. Miyoshi N., Ishii H., Nagai K., Hoshino H., Mimori K., Tanaka F., Nagano H., Sekimoto M., Doki Y., Mori M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. № 1. P. 40–45.
171. Takaishi M., Tarutani M., Takeda J., Sano S. // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 6. P. e0156904.
172. Chang C.C., Hsu W.H., Wang C.C., Chou C.H., Kuo M.Y., Lin B.R., Chen S.T., Tai S.K., Kuo M.L., Yang M.H. // *Cancer Res.* 2013. V. 73. № 13. P. 4147–4157.
173. Zhang C., Zhi W.L., Lu H., Samanta D., Chen I., Gabrielson E., Semenza G.L. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 40. P. 64527–64542.
174. Zhang J.M., Wei K., Jiang M. // *Breast Cancer*. 2018. V. 25. № 4. P. 447–455.
175. Rasti A., Mehrzama M., Madjd Z., Abolhasani M., Saednejad Zanjani L., Asgari M. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 11739.
176. You L., Guo X., Huang Y. // *Yonsei Med. J.* 2018. V. 59. № 1.

- P. 35–42.
177. Chen S., Chen X., Li W., Shan T., Lin W.R., Ma J., Cui X., Yang W., Cao G., Li Y., et al. // *Oncol. Lett.* 2018. V. 15. № 5. P. 7144–7152.
178. Del Pozo Martin Y., Park D., Ramachandran A., Ombrato L., Calvo F., Chakravarty P., Spencer-Dene B., Derzsi S., Hill C.S., Sahai E., et al. // *Cell Rep.* 2015. V. 13. № 11. P. 2456–2469.
179. Yates C.C., Shepard C.R., Stolz D.B., Wells A. // *Br. J. Cancer.* 2007. V. 96. № 8. P. 1246–1252.
180. Ju J.A., Godet I., Ye I.C., Byun J., Jayatilaka H., Lee S.J., Xiang L., Samanta D., Lee M.H., Wu P.H., et al. // *Mol. Cancer Res.* 2017. V. 15. № 6. P. 723–734.
181. Wu Z.H., Tao Z.H., Zhang J., Li T., Ni C., Xie J., Zhang J.F., Hu X.C. // *Tumour Biol.* 2016. V. 37. № 6. P. 7245–7254.
182. Yao Y., Pang T., Cheng Y., Yong W., Kang H., Zhao Y., Wang S., Hu X. // *Pathol. Oncol. Res.* 2019. V. 26. № 3. P. 1639–1649.
183. Liang H., Chen G., Li J., Yang F. // *Am. J. Transl. Res.* 2019. V. 11. № 7. P. 4277–4289.
184. Liang F., Ren C., Wang J., Wang S., Yang L., Han X., Chen Y., Tong G., Yang G. // *Oncogenesis.* 2019. V. 8. № 10. P. 59.
185. Chang L., Hu Y., Fu Y., Zhou T., You J., Du J., Zheng L., Cao J., Ying M., Dai X., et al. // *Acta Pharm. Sin. B.* 2019. V. 9. № 3. P. 484–495.
186. Wang P., Chen J., Mu L.H., Du Q.H., Niu X.H., Zhang M.Y. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. V. 17. № 13. P. 1722–1729.
187. Haslehurst A.M., Koti M., Dharsee M., Nuin P., Evans K., Geraci J., Childs T., Chen J., Li J., Weberpals J., et al. // *BMC Cancer.* 2012. V. 12. P. 91.
188. Gupta N., Xu Z., El-Sehemy A., Steed H., Fu Y. // *Gynecol. Oncol.* 2013. V. 130. № 1. P. 200–206.
189. Oh S.J., Ahn E.J., Kim O., Kim D., Jung T.Y., Jung S., Lee J.H., Kim K.K., Kim H., Kim E.H., et al. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019. V. 39. № 6. P. 769–782.
190. Shen C.J., Kuo Y.L., Chen C.C., Chen M.J., Cheng Y.M. // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 3. P. e0174487.
191. Xiao G., Li Y., Wang M., Li X., Qin S., Sun X., Liang R., Zhang B., Du N., Xu C., et al. // *Cell Prolif.* 2018. V. 51. № 5. P. e12473.
192. Kast R.E., Skuli N., Karpel-Massler G., Frosina G., Ryken T., Halatsch M.E. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 37. P. 60727–60749.
193. Evdokimova V., Tognon C., Ng T., Sorensen P.H. // *Cell Cycle.* 2009. V. 8. № 18. P. 2901–2906.
194. Chen K.Y., Chen C.C., Chang Y.C., Chang M.C. // *PLoS One.* 2019. V. 14. № 7. P. e0219317.
195. Weyemi U., Redon C.E., Choudhuri R., Aziz T., Maeda D., Boufraquech M., Parekh P.R., Sethi T.K., Kasoji M., Abrams N., et al. // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. № 1. P. 10711.
196. Hsu D.S., Lan H.Y., Huang C.H., Tai S.K., Chang S.Y., Tsai T.L., Chang C.C., Tzeng C.H., Wu K.J., Kao J.Y., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2010. V. 16. № 18. P. 4561–4571.
197. Chakraborty S., Kumar A., Faheem M.M., Katoch A., Kumar A., Jamwal V.L., Nayak D., Golani A., Rasool R.U., Ahmad S.M., et al. // *Cell Death Dis.* 2019. V. 10. № 6. P. 467.
198. Zhang P., Wei Y., Wang L., Debeb B.G., Yuan Y., Zhang J., Yuan J., Wang M., Chen D., Sun Y., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2014. V. 16. № 9. P. 864–875.
199. Song N., Jing W., Li C., Bai M., Cheng Y., Li H., Hou K., Li Y., Wang K., Li Z., et al. // *Cell Cycle.* 2018. V. 17. № 5. P. 595–604.
200. Qian J., Shen S., Chen W., Chen N. // *Biomed. Res. Int.* 2018. V. 2018. № 1. P. 4174232.
201. Meng Q., Shi S., Liang C., Liang D., Hua J., Zhang B., Xu J., Yu X. // *Oncogene.* 2018. V. 37. № 44. P. 5843–5857.
202. Kim T.W., Lee S.Y., Kim M., Cheon C., Jang B.H., Shin Y.C., Ko S.G. // *Cell Death Dis.* 2018. V. 9. № 6. P. 649.
203. Prabhakar C.N. // *Transl. Lung Cancer Res.* 2015. V. 4. № 2. P. 110–118.
204. Yochum Z.A., Cades J., Wang H., Chatterjee S., Simons B.W., O'Brien J.P., Khetarpal S.K., Lemtiri-Chlieh G., Myers K.V., Huang E.H., et al. // *Oncogene.* 2019. V. 38. № 5. P. 656–670.
205. Iderzorig T., Kellen J., Osude C., Singh S., Woodman J.A., Garcia C., Puri N. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. V. 496. № 2. P. 770–777.
206. Hu F.Y., Cao X.N., Xu Q.Z., Deng Y., Lai S.Y., Ma J., Hu J.B. // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2016. V. 36. № 6. P. 839–845.
207. Lee A.F., Chen M.C., Chen C.J., Yang C.J., Huang M.S., Liu Y.P. // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 7. P. e0180383.
208. Du X., Shao Y., Qin H.F., Tai Y.H., Gao H.J. // *Thorac. Cancer.* 2018. V. 9. № 4. P. 423–430.
209. Voena C., Varesio L.M., Zhang L., Menotti M., Poggio T., Panizza E., Wang Q., Minero V.G., Fagoonee S., Compagno M., et al. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 22. P. 33316–33330.
210. Nakamichi S., Seike M., Miyanaaga A., Chiba M., Zou F., Takahashi A., Ishikawa A., Kunugi S., Noro R., Kubota K., et al. // *Oncotarget.* 2018. V. 9. № 43. P. 27242–27255.
211. Fukuda K., Takeuchi S., Arai S., Katayama R., Nanjo S., Tanimoto A., Nishiyama A., Nakagawa T., Taniguchi H., Suzuki T., et al. // *Cancer Res.* 2019. V. 79. № 7. P. 1658–1670.
212. Zhou L., Liu X.D., Sun M., Zhang X., German P., Bai S., Ding Z., Tannir N., Wood C.G., Matin S.F., et al. // *Oncogene.* 2016. V. 35. № 21. P. 2687–2697.
213. Wang Q., Gun M., Hong X.Y. // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 14140.
214. Dong H., Hu J., Zou K., Ye M., Chen Y., Wu C., Chen X., Han M. // *Mol. Cancer.* 2019. V. 18. № 1. P. 3.
215. Wu Y., Ginther C., Kim J., Mosher N., Chung S., Slamon D., Vadgama J.V. // *Mol. Cancer Res.* 2012. V. 10. № 12. P. 1597–1606.
216. Krummel M.F., Allison J.P. // *J. Exp. Med.* 1995. V. 182. № 2. P. 459–465.
217. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. // *Science.* 1996. V. 271. № 5256. P. 1734–1736.
218. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B., Roche P.C., Lu J., Zhu G., Tamada K., et al. // *Nat. Med.* 2002. V. 8. № 8. P. 793–800.
219. Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 19. P. 12293–12297.
220. Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. // *Int. Immunol.* 2005. V. 17. № 2. P. 133–144.
221. Hargadon K.M., Johnson C.E., Williams C.J. // *Int. Immunopharmacol.* 2018. V. 62. № 1. P. 29–39.
222. Raimondi C., Carpino G., Nicolazzo C., Gradilone A., Gianni W., Gelibter A., Gaudio E., Cortesi E., Gazzaniga P. // *Oncimmunology.* 2017. V. 6. № 12. P. e1315488.
223. Thar Min A.K., Okayama H., Saito M., Ashizawa M., Aoto K., Nakajima T., Saito K., Hayase S., Sakamoto W., Tada T., et al. // *Cancer Med.* 2018. V. 7. № 7. P. 3321–3330.
224. Noman M.Z., Janji B., Abdou A., Hasmim M., Terry S., Tan T.Z., Mami-Chouaib F., Thiery J.P., Chouaib S. // *Oncimmunology.* 2017. V. 6. № 1. P. e1263412.
225. Asgarova A., Asgarov K., Godet Y., Peixoto P., Nadaradjane A., Boyer-Guittaut M., Galaine J., Guenat D., Mougey V., Perrard J., et al. // *Oncimmunology.* 2018. V. 7. № 5. P. e1423170.
226. Ock C.Y., Kim S., Keam B., Kim M., Kim T.M., Kim J.H., Jeon Y.K., Lee J.S., Kwon S.K., Hah J.H., et al. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 13. P. 15901–15914.
227. Funaki S., Shintani Y., Kawamura T., Kanzaki R., Minami

- M., Okumura M. // *Oncol. Rep.* 2017. V. 38. № 4. P. 2277–2284.
228. Noman M.Z., van Moer K., Marani V., Gemmill R.M., Tranchevent L.C., Azuaje F., Muller A., Chouaib S., Thiery J.P., Berchem G., et al. // *Oncoimmunology.* 2018. V. 7. № 4. P. e1345415.
229. Chae Y.K., Chang S., Ko T., Anker J., Agte S., Iams W., Choi W.M., Lee K., Cruz M. // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 2918.
230. Lou Y., Diao L., Cuentas E.R., Denning W.L., Chen L., Fan Y.H., Byers L.A., Wang J., Papadimitrakopoulou V.A., Behrens C., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2016. V. 22. № 14. P. 3630–3642.
231. Wang L., Saci A., Szabo P.M., Chasalow S.D., Castillo-Martin M., Domingo-Domenech J., Siefker-Radtke A., Sharma P., Sfakianos J.P., Gong Y., et al. // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 3503.
232. Makena M.R., Ranjan A., Thirumala V., Reddy A.P. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018. V. 1866. № 4. P. 165339.
233. Cojoc M., Mabert K., Muders M.H., Dubrovskaya A. // *Semin. Cancer Biol.* 2015. V. 31. № 1. P. 16–27.
234. Phi L.T.H., Sari I.N., Yang Y.G., Lee S.H., Jun N., Kim K.S., Lee Y.K., Kwon H.Y. // *Stem Cells Int.* 2018. V. 2018. № 1. P. 5416923.
235. Li S., Li Q. // *Int. J. Oncol.* 2014. V. 44. № 6. P. 1806–1812.
236. Prasetyanti P.R., Medema J.P. // *Mol. Cancer.* 2017. V. 16. № 1. P. 41.
237. Zhou P., Li B., Liu F., Zhang M., Wang Q., Liu Y., Yao Y., Li D. // *Mol. Cancer.* 2017. V. 16. № 1. P. 52.
238. Hope K.J., Jin L., Dick J.E. // *Nat. Immunol.* 2004. V. 5. № 7. P. 738–743.
239. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Yamanaka S. // *Cell.* 2007. V. 131. № 5. P. 861–872.
240. Nouri M., Caradec J., Lubik A.A., Li N., Hollier B.G., Takhar M., Altimirano-Dimas M., Chen M., Roshan-Moniri M., Butler M., et al. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 12. P. 18949–18967.
241. Mani S.A., Guo W., Liao M.J., Eaton E.N., Ayyanan A., Zhou A.Y., Brooks M., Reinhard F., Zhang C.C., Shipitsin M., et al. // *Cell.* 2008. V. 133. № 4. P. 704–715.
242. Morel A.P., Lievre M., Thomas C., Hinkal G., Ansieau S., Puisieux A. // *PLoS One.* 2008. V. 3. № 8. P. e2888.
243. Junk D.J., Bryson B.L., Smigiel J.M., Parameswaran N., Bartel C.A., Jackson M.W. // *Oncogene.* 2017. V. 36. № 28. P. 4001–4013.
244. Smigiel J.M., Parameswaran N., Jackson M.W. // *Mol. Cancer Res.* 2017. V. 15. № 4. P. 478–488.
245. Ruan D., He J., Li C.F., Lee H.J., Liu J., Lin H.K., Chan C.H. // *Oncogene.* 2017. V. 36. № 30. P. 4299–4310.
246. Lee Y., Shin J.H., Longmire M., Wang H., Kohrt H.E., Chang H.Y., Sunwoo J.B. // *Clin. Cancer Res.* 2016. V. 22. № 14. P. 3571–3581.
247. Peitzsch C., Nathansen J., Schniewind S.I., Schwarz F., Dubrovskaya A. // *Cancers (Basel).* 2019. V. 11. № 5. P. 616.
248. Yoon C., Cho S.J., Chang K.K., Park D.J., Ryeom S.W., Yoon S.S. // *Mol. Cancer Res.* 2017. V. 15. № 8. P. 1106–1116.
249. Ma X., Wang B., Wang X., Luo Y., Fan W. // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 4. P. e0192436.
250. Wei C.Y., Zhu M.X., Yang Y.W., Zhang P.F., Yang X., Peng R., Gao C., Lu J.C., Wang L., Deng X.Y., et al. // *J. Hematol. Oncol.* 2019. V. 12. № 1. P. 21.
251. Lin J.C., Tsai J.T., Chao T.Y., Ma H.I., Liu W.H. // *Cancers (Basel).* 2018. V. 10. № 12. P. 512.
252. Li N., Babaei-Jadidi R., Lorenzi F., Spencer-Dene B., Clarke P., Domingo E., Tulchinsky E., Vries R.G.J., Kerr D., Pan Y., et al. // *Oncogenesis.* 2019. V. 8. № 3. P. 13.
253. Tsoumas D., Nikou S., Giannopoulou E., Champeris Tsaniras S., Sirinian C., Maroulis I., Taraviras S., Zolota V., Kalofonos H.P., Bravou V. // *Cancer Genomics Proteomics.* 2018. V. 15. № 2. P. 127–141.
254. Melisi D., Garcia-Carbonero R., Macarulla T., Pezet D., Deplanque G., Fuchs M., Trojan J., Kozloff M., Simionato F., Cleverly A., et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019. V. 83. № 5. P. 975–991.
255. Santini V., Valcarcel D., Platzbecker U., Komrokji R.S., Cleverly A.L., Lahn M.M., Janssen J., Zhao Y., Chiang A., Giagounidis A., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2019. V. 25. № 23. P. 6976–6985.
256. Sato M., Kadota M., Tang B., Yang H.H., Yang Y.A., Shan M., Weng J., Welsh M.A., Flanders K.C., Nagano Y., et al. // *Breast Cancer Res.* 2014. V. 16. № 3. P. R57.
257. Formenti S.C., Hawtin R.E., Dixit N., Evensen E., Lee P., Goldberg J.D., Li X., Vanpouille-Box C., Schaeue D., McBride W.H., et al. // *J. Immunother. Cancer.* 2019. V. 7. № 1. P. 177.
258. Yochum Z.A., Cades J., Mazzacurati L., Neumann N.M., Khetarpal S.K., Chatterjee S., Wang H., Attar M.A., Huang E.H., Chatley S.N., et al. // *Mol. Cancer Res.* 2017. V. 15. № 12. P. 1764–1776.