

УДК 616-006;576.54

АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОПУХОЛЬЮ ФИБРОБЛАСТЫ: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И БИМОДАЛЬНОСТЬ В ОНКОГЕНЕЗЕ

© 2023 г. Н. А. Лунина^а, *, Д. Р. Сафина^а, С. В. Костров^а^аНациональный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, 123182 Россия

*e-mail: lunina-na.img@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.01.2023 г.

После доработки 03.04.2023 г.

Принята к публикации 03.04.2023 г.

Ассоциированные с опухолями фибробласты часто являются основным компонентом микроокружения опухоли, создающим ту самую “почву”, в которой успешно развиваются злокачественные клетки. Ассоциированные с опухолью фибробласты могут способствовать росту опухоли, инвазии, метастазированию и устойчивости к терапии. Однако клинические испытания стратегий лечения, нацеленных на такие фибробласты, в основном заканчивались неудачей. Более того, появились данные, что ассоциированные с опухолью фибробласты способны сдерживать развитие опухоли. В этом обзоре рассмотрены текущие представления о функциональной гетерогенности ассоциированных с опухолью фибробластов, их бимодальности в развитии и прогрессии опухолей. Понимание стимулирующей и сдерживающей развитие опухоли активностей ассоциированных с опухолями фибробластов может способствовать разработке новых диагностических и терапевтических подходов.

Ключевые слова: ассоциированные с опухолями фибробласты, гетерогенность, маркеры, онкогенез, метастазирование, строма опухоли, микроокружение опухоли

DOI: 10.31857/S0026898423050105, EDN: YVVDRL

ВВЕДЕНИЕ

Ассоциированные с опухолью фибробласты (CAF), признанные одними из самых распространенных клеток в микроокружении опухоли (TME), представляют собой высокогетерогенные клетки мезенхимального происхождения с разнообразными функциями, которые могут либо способствовать, либо ограничивать прогрессию опухоли [1, 2]. Предполагается, что значительные различия между отдельными субпопуляциями CAF во многом связаны с особенностями их происхождения [3, 4]. Также важно отметить, что свойства CAF могут динамически меняться по мере развития опухоли. Всесторонняя характеристика опухолеобразующей и сдерживающей рост опухоли активностей подтипов CAF, включая то, как эти сложные бимодальные функции развива-

ются и подчиняются опухолевым клеткам в ходе прогрессии опухоли, может способствовать разработке новых диагностических и терапевтических подходов [2].

Опухольстимулирующие воздействия CAF обусловлены секрецией ими множества факторов, усиливающих пролиферацию опухолевых клеток. Кроме того, в ходе онкогенеза CAF активно участвуют в обмене коллагена и в формировании его сшивок, что приводит к десмоплазии опухоли (т.е. к избыточному отложению коллагена в TME) и увеличению ее жесткости [5]. CAF ответственны за ремоделирование внеклеточного матрикса (ECM), активно участвуя в его протеоллизе, сшивании и сборке, что может способствовать процессам миграции и инвазии злокачественных клеток [6]. Процессы ангиогенеза и

Сокращения: CAF – ассоциированные с опухолями фибробласты; myCAF – миофибробластные CAF; iCAF – воспалительные CAF; COL11A1 – альфа-1 цепь коллагена типа I1; CSF1 – колониестимулирующий фактор 1; CTGF – фактор роста соединительной ткани; ECM – внеклеточный матрикс; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; FAP – белок активации фибробластов; FGF – фактор роста фибробластов; FSP-1 – фибробласт-специфичный белок 1 (или S100A4); HGF – фактор роста гепатоцитов; HIF1 – индуцируемый гипоксией фактор 1; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1; IL – интерлейкин; LIF – лейкоингибирующий фактор; NF – нормальные (резидентные, покоящиеся) фибробласты; PDAC – аденокарцинома протоков поджелудочной железы; PDGF – фактор роста тромбоцитов; PDGFR α/β – рецепторы α и β фактора роста тромбоцитов; PDPN – подоплатин; PGF – фактор роста плаценты; POSTN – периостин, белок внеклеточного матрикса; ROS – активные формы кислорода; SDF1 – фактор 1 стромальных клеток (или CXCL12); sc-RNA-seq – секвенирование РНК единичной клетки; α -SMA – альфа-актин гладких мышц (продукт гена ACTA2); TGF- β – трансформирующий фактор роста бета; TME – микроокружение опухоли; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

лимфангиогенеза при раке могут быть усилены секретом CAF, в основном за счет секреции ангиогенных факторов [7–9]. Путем иммуноредактирования опухолевые клетки и клетки TME, включая CAF, могут регулировать проопухолевые и защитные механизмы иммунной системы во время онкогенеза, при этом CAF становятся медиаторами иммуносупрессии, способствуя прогрессированию опухоли [10].

Обнаружение перечисленных проонкогенных функций CAF привело к тому, что CAF стали рассматривать как привлекательную терапевтическую мишень, однако попытки воздействия на эти клетки в основном заканчивались неудачей, а в некоторых случаях ускоряли прогрессирование опухоли и приводили к ухудшению выживаемости.

К настоящему времени накопилось много данных о гетерогенности CAF и разнонаправленности их функций. В этом обзоре мы рассмотрим функциональную гетерогенность CAF в развитии и прогрессии опухолей.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ CAF

В настоящее время к фибробластам относят интерстициальные клетки мезенхимального происхождения, которые не являются эпителиальными, эндотелиальными или иммунными клетками. Фибробласты — это, возможно, наиболее пластичные и универсальные клетки, которые способствуют структурному поддержанию тканей и участвуют в процессах заживления ран в большинстве органов. Однако при раке происхо-

дит такое приспособление обычных физиологических процессов, которое создает благоприятную микросреду для успешного роста опухоли [11]. Согласно одной из версий, принадлежащей Гарольду Дворжаку, рак ведет себя как “раны... которые никогда не заживают”, а трансформация стромы в опухольассоциированную, обусловлена “неудачным заживлением ран” [12].

CAF можно рассматривать как фибробласты, расположенные внутри опухоли или рядом с ней. Одно время CAF считались гомогенной популяцией стромальных клеток, продуцирующих различные факторы и компоненты ECM и ответственных за 3D архитектуру опухоли. Однако многочисленные исследования, проведенные за последние два десятилетия, показали, что CAF гетерогенны по своему происхождению, фенотипу, функциям и присутствию в опухолях [1–4, 13, 14].

CAF происходят как из резидентных клеток TME (фибробластов, звездчатых клеток поджелудочной железы или печени, эпителиальных клеток (через эпителиально-мезенхимальный переход (EMT)), эндотелиальных клеток (через эндотелиально-мезенхимальный переход), перицитов и адипоцитов (через транскрипционную регуляцию)), так и из отдаленных клеток (например, мезенхимальных стволовых клеток костного мозга) [2, 3]. Прямая корреляция между функцией определенного подтипа CAF и его происхождением точно не установлена. Скорее всего, CAF, происходящие из разных источников, имеют функционально различные фенотипы [14]. В табл. 1 представлены основные данные о путях происхождения CAF.

Таблица 1. Происхождение CAF

Тип исходных клеток	Способ активации	Пути активации	Ссылка
Резидентные покоящиеся фибробласты	TGF- β , PDGF, EGF, FGF, BMP, Sonic Hedgehog (SHH) Взаимодействие с соседними клетками Воспалительные факторы Физические изменения ECM, жесткость и состав Физиологический стресс Геномный стресс, разрушение ДНК, хемо- и радиотерапии, гипоксия Индукция тканевого ингибитора MPP-1 (TIMP-1) Витамины A и D	ERK, SHH/SMO, NF- κ B Notch IL-1 активирует путь NF- κ B, IL-6 активирует пути STAT/JAK/STAT Активация фактора транскрипции YAP Факторы теплового шока ROS, HIF-1 α IL-6/STAT3 SMAD или ренин-ангиотензиновая система SMAD-опосредованный сигнальный путь EMT EndoMT ERK, SHH/SMO, NF- κ B	[1, 15–21] [22] [23, 24] [25–27] [28] [14, 29–32] [33] [34–36] [37–40] [41, 42] [43] [43–49]
Мезенхимальные стромальные клетки Эпителиальные клетки Эндотелиальные клетки Перициты, адипоциты, фиброциты и звездчатые клетки Опухолевые стволовые клетки	EV из клеток рака молочной железы и рака яичников TGF- β TGF- β , SMAD TGF- β , CXCL12, PDGF TGF- β	Поддержание мультипотентности и фенотипической пластичности	[50, 51]

Тем не менее, точное происхождение CAF часто остается неясным из-за их фенотипической и функциональной пластичности и отсутствия четко определенных биомаркеров происхождения. Разнообразие источников происхождения усиливает гетерогенность популяций CAF [52].

Лучше всего изучено происхождение CAF из резидентных фибробластов. Покоящиеся фибробласты активируются в ответ на повреждение тканей, во время заживления ран и как следствие неоплазии [2, 53, 54]. В микроокружении опухоли потенциальные стимулы, активирующие фибробласты, включают морфогенетический белок кости (bone morphogenetic protein (BMP), интерлейкины (IL)-1 и -6, фактор роста тромбоцитов (PDGF), Sonic hedgehog (SHH), активные формы кислорода (ROS), TGF- β , а также фактор некроза опухоли (TNF). Эти стимулы выделяются опухолевыми клетками и другими стромальными клетками, включая сами CAF [1, 15, 55]. Морфология активированных CAF изменяется от веретенообразной формы к крестообразной или звездчатой. Кроме того, активация CAF обычно сопровождается изменениями секрета (усилением способности синтеза регуляторных молекул и компонентов ECM), пролиферативного статуса и экспрессии определенных маркеров, например таких, как α -актин гладких мышц (α -SMA) [34]. CAF становятся склонными к миграции и метаболически активными, в них экспрессируется панель генов, отличная от панели в покоящихся фибробластах [1, 23, 56].

МАРКЕРЫ CAF

Наиболее часто CAF идентифицируют с использованием таких маркеров, как α -SMA, белок активации фибробластов (FAP), рецепторы PDGF (PDGFR α и β), подоплатин (PDPN) и виментин [57, 58]. Однако из-за гетерогенности CAF ни один из этих маркеров не способен выявить все CAF. К тому же многие маркеры встречаются и в других клетках. В табл. 2 приведены основные маркеры CAF и их характеристики. Рассмотрим подробнее несколько наиболее известных маркеров CAF.

α -SMA

α -SMA, продукт гена *ACTA2*, входит в семейство актинов — высококонсервативных белков, которые играют важную роль в подвижности, структуре и целостности клеток, составляя основу их цитоскелета. Повышенная экспрессия α -SMA в активированных фибробластах способствует их лучшей сократимости (с участием микрофиламентов), а также быстрейшему созреванию грануляционной ткани — новой соединительной ткани, которая образуется на поверхности раны в процессе

заживления [83]. α -SMA стал одним из основных маркеров популяций миофибробластных CAF (myCAF) [77, 84] и важным прогностическим фактором у онкологических больных [85–87]. Однако α -SMA нельзя рассматривать как строго специфичный маркер фибробластов, поскольку гладкомышечные клетки и перициты также могут синтезировать этот белок на высоком уровне [88, 89].

FAP

Белок активации фибробластов α , или FAP, — интегральный мембранный белок типа II, принадлежащий к семейству мембраносвязанных сериновых протеаз [90]. Высокая представленность FAP характерна для процессов регенерации в тканях, фиброза и деградации внеклеточного матрикса фибробластами, в которые вовлечена его протеазная и коллагеназная активности [60]. Показано также, что FAP активируется в мезенхимальных тканях плода [91], его экспрессия выявлена в строме более 90% образцов исследованных эпителиальных опухолей. FAP часто используют в качестве маркера CAF [57, 61, 62, 90]. Как и α -SMA, FAP является важным прогностическим фактором течения опухолевого процесса. Moreno-Ruiz и соавт. изучали маркеры фибробластов FAP и α -SMA в хорошо аннотированной клинической когорте немелкоклеточного рака легкого. Высокий уровень экспрессии FAP идентифицирован ими как независимый неблагоприятный прогностический маркер во всей исследуемой популяции и в гистологической подгруппе аденокарцином. Обнаружены статистически значимые зависимости между наличием мутаций p53 и высокими уровнями α -SMA и FAP [92].

Ингибиторы FAP и моноклональные антитела к FAP предложено использовать в иммунотерапии опухолей [93, 94]. Были проведены клинические испытания талабостата (низкомолекулярный ингибитор FAP) и сибротузумаба (моноклональное антитело к FAP). Однако оба препарата не показали клинической эффективности у пациентов с колоректальным раком и не прошли испытания фазы II.

PDGFR α/β

PDGFR — это поверхностные рецепторы факторов роста тромбоцитов с тирозинкиназной активностью, представленные на таких клетках, как фибробласты, астроциты, нейропредшественники и перициты [73]. Выделяют два основных типа PDGFR — PDGFR α и PDGFR β .

PDGFR служат маркерами любых фибробластов; а сверхэкспрессия PDGFR выявлена в CAF в нескольких типах опухолей, таких как глиома, рак предстательной железы и рак яичников [95].

Таблица 2. Основные маркеры CAF и маркеры, отличающие CAF, от других типов клеток

Маркер	Расположение в клетке	Клетки, экспрессирующие маркер		Описание	Виды опухолей	Ссылка
		CAF (подтип CAF), NF	другие типы клеток			
CALD1	Цитоплазма	Нет	Перициты	Отрицательный маркер фибробластов, положителен для перицитов		[57]
COL1	Цитоплазма	NF, CAF		Гистохимический маркер популяции фибробластов	Колоректальный рак	[57]
COL11A1	Цитоплазма	CAF		Компонент ECM		
				Специфичный для CAF, позволяет отличить рак поджелудочной железы от хронического воспаления	Опухоли поджелудочной железы	[59]
				Компонент ECM		
EPSCAM	Мембрана	Нет	Эпителиальные клетки	Маркер эпителиальных клеток		[57]
FAP	Мембрана	CAF, нет в туCAF	Эпителиальные клетки при EMT	FAP ⁺ CAF стимулируют опухоли через иммунозависимые и иммунонезависимые механизмы, основные продуценты иммуносупрессивных цитокинов, таких как CXCL12 и CCL2	Большинство опухолей	[60–62]
FSP1 (ген <i>S100A4</i>)	Цитоплазма, ядро	NF	Макрофаги	Маркер NF и, реже, CAF	Большинство опухолей	[43, 63, 64]
GLI1	Цитоплазма, ядро	NF, CAF	Мезенхимальные клетки	Маркирует субпопуляцию фибробластов, связанную с сосудистой сетью и протоками поджелудочной железы. Экспрессия увеличивается при прогрессировании опухоли поджелудочной железы	Опухоли поджелудочной железы	[65]
HOXB6	Ядро	NF	Мезенхимальные клетки	Маркирует субпопуляцию фибробластов, рассеянную по всей поджелудочной железе	Опухоли поджелудочной железы	[65]
ITGA11	Мембрана	CAF	Опухолевые клетки, макрофаги	Сверхэкспрессия в некоторых подтипах CAF	Немелкоклеточный рак легкого	[57]
LRRC15	Мембрана	CAF		Экспрессия гена управляется TGF-β. Корреляция со слабым противоопухолевым иммунитетом	PDAC	[66]
LY6C (ген <i>Ly6c1</i>)	Мембрана	iCAF	Миелоидные клетки	Определяет популяцию iCAF у мыши в сочетании с другими маркерами CAF	Опухоли поджелудочной железы	[67, 68]
MEFLIN (ген <i>ISLR</i>)	GPI-связанный мембранный белок	гCAF	Мезенхимальные стволовые клетки	Маркер гCAF, одерживающих рост опухолей	Рак желудка и поджелудочной железы	[69–71]
MFAP5		CAF		Специфичен для CAF, экспрессия MFAP5 может варьировать в зависимости от подтипа CAF	Колоректальный рак, плоскоклеточный рак полости рта и языка	[72]

Таблица 2. Окончание

Маркер	Расположение в клетке	Клетки, экспрессирующие маркер		Описание	Виды опухолей	Ссылка
		CAF (подтип CAF), NF	другие типы клеток			
NG2	Мембрана	CAF	Опухолевые клетки и макрофаги	Сверхэкспрессия в некоторых подтипах CAF. Неспецифичен для фибробластов и экспрессируется опухолевыми клетками и макрофагами.		[57]
PDGFR α , PDGFR β (гены <i>PDG-FRA</i> , <i>PDG-FRB</i>)	Мембрана	NF, CAF	Астроциты, нейтропредшественники, перicytes	Панфибробластные маркеры. Субпопуляция фибробластов с маркерами PDGFR α ^{low} /PDGFR β ^{high} связана с повышенным риском рецидива протокового рака молочной железы <i>in situ</i> .	Большинство опухолей	[22, 57, 73, 74]
PDPN	Мембрана	NF, CAF, myCAF	Эпителиальные опухолевые клетки и воспалительные макрофаги	Маркер myCAF. Прогностический маркер метастазирования.	Большинство опухолей	[75]
PECAM1	Поверхность клетки	Нет	Эндотелиальные клетки	Отрицательный маркер для CAF.		[57]
POSTN	Цитоплазма	NF, CAF		Различия в экспрессии для разных подтипов CAF.	Большинство опухолей	[76]
PTPRC	Поверхность клетки	Нет	Лейкоциты	Отрицательный маркер CAF.		[57]
α -SMA (ген <i>ACTA2</i>)	Цитоплазма	NF, CAF, myCAF	Гладкомышечные клетки и перicytes	Различия в экспрессии в разных подтипах CAF. Нет в подтипе CAF-A.	Большинство опухолей	[76–80]
SMARCD3	Цитоплазма	CAF		SMARCD3 способствует активации CAF и метастазированию по пути SMARCD3-WNT5A/TGF- β -MAPK14-SMARCD3.	Колоректальный рак	[81]
SMTN	Поверхность клетки	Нет	Гладкомышечные клетки	Отрицательный маркер фибробластов.		[57]
TAGLN	Цитоплазма	NF, CAF		Различная специфичность для разных подтипов CAF.	Большинство опухолей	[76]
TN-C	Цитоплазма	CAF	Миелоидные и T-клетки	Экспрессия некоторыми субпопуляциями CAF.		[57]
VIM	Цитоплазма	NF, CAF	Макрофаги, адипоциты, миоциты, эпителиальные клетки, претерпевающие EMT.	Не является CAF-специфичным, широко экспрессируется всеми фибробластами и многими другими клетками.	Большинство опухолей	[82]

Преимущество PDGFR α/β в качестве маркеров заключается в их поверхностной локализации и представленности на большинстве субпопуляций фибробластов в опухолях.

PDGFR, как и FAP, считаются потенциальной мишенью для противоопухолевой терапии, поскольку активность путей PDGFR в CAF заметно повышена во многих опухолях.

COL11A1

Повышенная экспрессия гена *COL11A1*, кодирующего один из коллагенов, синтезируемых в CAF, позволяет отличить рак поджелудочной железы от ее хронического воспаления [59]. Сверхэкспрессия *COL11A1* в десмопластических областях опухолей, состоящих в основном из CAF, наблюдаемая при различных онкологических заболеваниях, но не при воспалении, делает *COL11A1* уникальным маркером CAF [96]. Иммуногистохимический анализ рака поджелудочной железы и яичников позволяет идентифицировать субпопуляцию CAF, которая характеризуется высоким уровнем экспрессии *COL11A1* [97]. В целом, эти исследования показывают, что CAF служат основным источником *COL11A1* в опухолях [96], что делает этот белок перспективным для использования в качестве терапевтической мишени.

SMARCD3

Еще один маркер CAF, *SMARCD3* (SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily D, Member 3), был обнаружен при изучении микроокружения колоректальных опухолей [81]. Этот маркер принадлежит к семейству SWI/SNF, члены которого обладают геликазной и АТФазной активностью и могут регулировать транскрипцию генов, влияя на структуру хроматина. Показано, что *SMARCD3* экспрессируется в основном в CAF, что позволяет рассматривать этот белок в качестве нового прогностического маркера и потенциальной мишени для терапии опухолей. Оказалось, что *SMARCD3* может способствовать активации CAF и метастазированию колоректального рака через петлю положительной обратной связи *SMARCD3*-WNT5A/TGF- β -MAPK14-*SMARCD3*. Построена карта сигнального пути, активируемого *SMARCD3*, а также предложены несколько соединений, способных ингибировать этот белок [81].

В настоящее время известно уже несколько десятков маркеров CAF, основные из которых приведены в табл. 2.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ CAF

Изучение CAF с использованием различных методов, включая протеомный анализ, тран-

скриптомный анализ РНК единичной клетки (scRNA-seq), проточную цитометрию и мультиплексное окрашивание, показало высокую гетерогенность CAF и существование отдельных субпопуляций этих клеток [14, 98–100]. Разные субпопуляции CAF в разных опухолях содержат свои наборы идентификационных маркеров. Так, пространственно разные субпопуляции CAF в составе одной опухоли имеют разные наборы маркеров. Транскриптомный анализ разных срезов одного образца предстательной железы, содержащей мультифокальные поражения, выявил значительную пространственную неоднородность как эпителиального, так и стромального компонентов, что еще раз подтвердило существование субпопуляций CAF [101]. Более того, разные CAF, по-видимому, группируются в определенных местах ТМЕ относительно опухоли. Например, α -SMA-экспрессирующие и FAP-позитивные myCAF расположены в непосредственной близости к опухолевым клеткам, в то время как “воспалительные” CAF (iCAF) со сниженной экспрессией α -SMA обнаружены в плотной строме [13, 68]. Кроме субпопуляций myCAF и iCAF [67, 79, 87, 102, 103], описанных при различных типах рака, идентифицированы и другие субпопуляции CAF, экспрессирующие такие биомаркеры, как FAP, декорин (DCN), PDPN и другие [58, 98–100, 104–107].

В табл. 3 представлены субпопуляции CAF и их маркеры (использованы данные [2] и [84]). Не установлено, совпадают ли свойства субпопуляций CAF, выделенных из разных образцов разных видов рака. К сожалению, вызывают затруднения и различия в обозначении субпопуляций, используемые разными исследователями. Важно отметить, что классификацию субпопуляций CAF, построенную по данным только транскриптомного анализа, необходимо подтверждать функциональными исследованиями. Транскриптомные профили подтипов CAF могут зависеть от вида опухоли, ее стадии или индивидуальных особенностей пациентов, что подчеркивает необходимость выявления как универсальных, так и специфических биомаркеров CAF (или подтипов CAF) с использованием образцов из больших когорт пациентов и нескольких модельных систем [2].

Возможно, гетерогенность CAF потенциально отражает ситуацию, аналогичную наблюдаемой в опухолевых стволовых клетках. Как и CAF, опухолевые стволовые клетки очень пластичны и экспрессируют различные маркеры, которые меняются со временем [125]. Таким образом, название опухолевой стволовой клетки в большей степени относится к состоянию конкретной клетки, чем к отдельному типу клеток. Вероятно, субпопуляции CAF также можно рассматривать как разные динамические состояния фибробластов. Неоднородность маркеров CAF может быть полезной в терапии опухолей, поскольку гипотети-

Таблица 3. Гетерогенность CAF: субпопуляции CAF, выявленные при разных типах рака

Субпопуляция CAF	Маркеры и характеристика субпопуляции CAF	Источник, модель	Метод	Ссылка
<i>PDAC</i>				
myCAF	α -SMA, THY1, TAGLN, CTGF, IGFBP3, COL12A1, THBS2, LRRC15	Человек, KPC – мышинная модель	RNAseq, sc-RNAseq	[13, 67, 68, 108]
iCAF	IL-6, CXCL1, CXCL12, CCL2, PDGFR α , HAS1			
Антигенпредставляющие CAF (apCAF)	H2-ABI, MHCII, CD74, SAA3, SLPI, FSP1			
Подтип A	POSTN. Негативный прогноз			
Подтип B	MYH11, α -SMA. Умеренный прогноз	Человек	NanoString nCounter	[104]
Подтип C	PDPN, α -SMA. Позитивный прогноз			
Подтип D	α -SMA			
LRRC15 ^{pos}	LRRC15 ^{pos} , CD105, SERPINE2, COL15A1 Опухольстимулирующие myCAF. TGF β -активированный фенотип	Человек. KPP, KPC – мышинные модели	sc-RNAseq	[66]
DPP4 ^{pos}	DPP4, LY6C1, PDGFR α iCAF, активирован IL-1			
apCAF в мезотелии	CD74, H2-ABI, PDPN, DPP4 Мезотелиальные/apCAF			
CD105 ^{pos}	CD105, POSTN, CXCL14, COL6A1 Опухоль-пермиссивные CAF, активирован TGF β	KPC – мышинная модель, GEMM – генно-инженерные модели мышей	Мультиомиксные исследования	[109]
CD105 ^{neg}	CD74, H2-ABI, CXCL2, GSI1, SAA3 PDPN, VIM, COL1A1, COL1A2, α -SMA CD105 ^{neg} – противоопухолевый иммунитет, супрессия опухоли			
Сдерживающие рост опухоли CAF (rCAF)	MEFLIN Супрессия нарушений тканевой дифферен- цировки	Человек, KPC/Meftin-KO – мышинная модель	Иммуногистохи- мия, in situ гибри- дизация	[70, 110]
Способствующие росту опухоли CAF (pCAF)	Повышение α -SMA			

Таблица 3. Продолжение

Субпопуляция CAF	Маркеры и характеристика субпопуляции CAF	Источник, модель	Метод	Ссылка
Колоректальный рак				
CAF-A (FAP-CAF)	FAP, MMP2, DCN	Человек	sc-RNAseq	[87, 111]
CAF-B (α -SMA-CAF)	α -SMA, TAGLN, PDGF α			
Рак головы и шеи				
myCAF	α -SMA, MYLK, MYL9	Человек	sc-RNAseq	[103]
CAF1	FAP, PDPN, COL1A2, THY1, VIM, CAV1, MMP11			
CAF2	FAP, PDPN, FOS, JUN, FGF7, TGF-B2			
Рак легкого				
Кластер 1	Экспрессия генов ECM	Человек	sc-RNAseq	[112]
Кластер 2	α -SMA myCAF-фенотип			
Кластер 4	Представлены на периферии опухоли			
Кластер 5	Высокая сигнатура гена <i>mTOR</i> . Представлены в центре опухоли			
Кластер 7	Высокая сигнатура гена <i>mTOR</i> . Представлены на периферии опухоли			
Меланома				
S1	CD34 Иммунные CAF	B16-F10 мышиная модель	sc-RNAseq	[113]
S2	TNC Десмопластические CAF			
S3	α -SMA Сократительные CAF			

Таблица 3. Продолжение

Субпопуляция CAF	Маркеры и характеристика субпопуляции CAF	Источник, модель	Метод	Ссылка
<i>Рак молочной железы</i>				
vCAF	VEGFA, NID2, α -SMA, PDGFR β Сосудистые CAF. Участие в ангиогенезе	MMTV-PyMT мышиная модель	sc-RNAseq	[99]
mCAF	FBLN1, PDGFR α , DCN, VCAN, COL14A1, CXCL14 Матричные CAF. Участие в продукции матрикса, в фиброзе. Понижение при прогрессии			
cCAF	PDGFR β Циклические CAF			
dCAF	SCRG1, SOX9 CAF, ассоциированные с развитием опухоли. Участие в ЕМТ с образованием злокачественных клеток			
myCAF	α -SMA, LRRC15 TGF β -активированные myCAF	4T1 мышиная модель	sc-RNAseq	[114, 115]
iCAF	IL-6, C3, CD34, DPP4 (CD26), LY6C1 Воспаление и регуляция/рекрутирование иммунных клеток			
vCAF	VEGFA, α SMA, LRRC15 Сосудистые CAF. Участие в ангиогенезе			
iCAF	CD74+ Активированные интерфероном CAF. Индукция при блокаде TGF- β			
myCAF	α -SMA, PDPN, FAP, COL1A1, COL1A2 TGF- β активированные myCAF	Человек	sc-RNAseq	[116]
iCAF	CD34, CXCL1, CXCL12, CXCL13 Воспаление и регуляция/рекрутирование иммунных клеток			

Таблица 3. Окончание

Субпопуляция CAF	Маркеры и характеристика субпопуляции CAF	Источник, модель	Метод	Ссылка
CAF-S1	FAP, FSP-1, α -SMA, CD29 Повышение уровней FAP и α -SMA; восемь подкластеров CAF; при тройном негативном раке молочной железы	Человек	Проточная цито- флуориметрия FACS и sc-RNAseq	[79, 117–119]
CAF-S2	CD29			
CAF-S3	CD29			
CAF-S4	CD29, α -SMA			
PDPN-CAF	Шесть подкластеров: иммунорегулирующие E (CXCL12), иммунорегулирующие L(SAA3), ECM-модулирующие (фибриллин 1), заживляющие раны (α -SMA), воспалительные A(CXCL1), воспалительные B(IL-6)	4T1 – мышиная модель	sc-RNAseq	[121]
S100A4-CAF	Два подкластера: CAF, участвующие в фолдинге белка (HSPD1), антигенпредставляющие CAF (SPPI1)			
<i>Холангиокарцинома</i>				
myCAF	α -SMA, HAS2, COL1A1, COL8A1, COL15A1, SERPINF1	ICC, KRAS/p19, Yap/AKT мышиные модели	sc-RNAseq	[120]
iCAF	CXCL12, HGF, RGS5, цитокины, хемокины			
mesoCAF	Мезотелин. Мезотелиальные CAF			
<i>Рак желудка</i>				
myCAF	α -SMA, COL1A1			
iCAF	CXCL12, IL6, CXCL14			
eCAF (ECM)	MMP14, LOXL2, POSTN	Человек	sc-RNAseq	[122]
<i>Рак мочевого пузыря</i>				
myo-CAF	RGS5, MYL9, MYH11			
iCAF	PDGFR α , CXCL12, IL-6, CXCL14, CXCL1, CXCL2	Человек	sc-RNAseq	[123]
<i>Рак предстательной железы</i>				
CAF-S1	α -SMA, PDGFR β			
CAF-S2	PDGFR α , CREB3L1, PLAGL1			
CAF-S3	α -SMA, HOXB2, MAFB	Человек	sc-RNAseq	[124]

чески она позволяет специфически воздействовать на разные субпопуляции CAF.

Вероятно, разные субпопуляции CAF выполняют разные функции: от прямого воздействия на пролиферацию опухолевых клеток, их выживание, химиорезистентность, инвазию и метастазирование, до эффектов, опосредованных изменениями в ECM, сосудистой сети и иммунных клетках TME. Более того, CAF могут сдерживать онкогенез [126].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК И CAF

CAF способны модулировать и прогрессирование опухолей, и противоопухолевый иммунитет как прямо, так и косвенно, зависимым от контекста образом [1, 2]. Такие регуляторные функции могут осуществляться с помощью факторов роста, цитокинов и хемокинов, включая CC-хемокин 2 (CCL2), CCL5, колониестимулирующий фактор 1 (CSF1), CXС-хемокин 5 (CXCL5), CXCL9, CXCL10, CXCL12 (известный как фактор 1, полученный из стромальных клеток (SDF1)), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), фактор роста соединительной ткани (CTGF), PDGF, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, LIF, простагландин E2 (PGE2) и TGF- β [2]. Показано, что LIF, IGF1, HGF, IL-6, WNT5a и BMP4 индуцируют сигнальные взаимодействия CAF с опухолевыми клетками, которые способствуют росту и прогрессированию опухоли [2].

CAF секретируют множество факторов, таких как TGF- β 1, CXCL-12, FGF, POSTN, остеопонтин (OPN), HGF, IL-6 и IL-22, которые непосредственно стимулируют пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* и рост опухоли *in vivo* посредством активации соответствующих сигнальных путей [127–134]. Показано, что эти факторы способствуют выживаемости опухолевых клеток, блокируя апоптоз за счет повышения экспрессии антиапоптотических белков, таких как BCL-2 и MCL-1. При этом происходит и снижение экспрессии проапоптотических белков, таких как BAX (BCL-2-ассоциированный X-белок) [126, 127]. CAF непосредственно стимулируют миграцию и инвазию опухолевых клеток, что может быть связано с секрецией TGF- β , IL-32, PDGF и FGF, которые индуцируют EMT, полимеризацию/деполимеризацию актина и подвижность клеток [135–138].

Рост и развитие опухоли, способность опухолевых клеток к метастазированию сильно зависят от образования новых кровеносных сосудов, необходимых для снабжения опухоли кислородом и питательными веществами [139]. Опухолевые

клетки перестраивают окружающие клетки и внеклеточный матрикс, способствуя ангиогенезу [140]. CAF могут продуцировать такие ангиогенные факторы, как VEGF, PDGF, TGF- β , CXCL12 или HGF, индукция которых определяется несколькими причинами, из которых наиболее важную роль играет гипоксия [141]. Ангиогенные факторы способствуют ремоделированию ECM, пролиферации эндотелиальных клеток и привлечению эндотелиальных клеток и перицитов в опухоль [7, 142, 143]. PDGF и VEGF также оказывают аутокринное действие на CAF, дополнительно стимулируя выработку таких проангиогенных факторов, как IL-6, IL-8 и фактор роста плаценты (PGF) [144, 145]. Кроме того, CAF могут усиливать рост сосудов посредством васкулогенного процесса, в котором задействованы пути Rho/ROCK и передача сигналов YAP [146].

В настоящее время CAF считаются основным источником иммуносупрессивной активности в TME [147]. Фибробласты могут влиять на инфльтрацию иммунными клетками либо непосредственно — через секретируемые цитокины и хемокины и белки клеточной поверхности, либо косвенно — посредством отложения различных компонентов ECM и ремоделирования матрикса, от которого зависит внутриопухолевая локализация и миграция иммунных клеток. CAF влияют на рекрутирование, поляризацию и функции иммунных клеток в микроокружении опухолей вырабатывая такие хемокины, как IL-1, CCL22, CXCL12, CCL2 и другие [148, 149]. Например, CXCL1, CXCL5 и IL-8, секретируемые FGF-активированными CAF, индуцируют рекрутирование макрофагов в опухоли [150–152]. Причем, если CCL2, CCL3 и CCL5 рекрутируют моноциты и макрофаги, способствуя развитию опухоли [153], то CXCL8 и CXCL14 опосредуют противоопухолевые эффекты [154, 155].

TGF- β , CXCL1 и IL-10, секретируемые CAF, ингибируют функцию естественных киллерных (NK) клеток, CD8⁺ Т-лимфоцитов, Th1-лимфоцитов и дендритных клеток [156–158]. Предполагается, что CAF влияют как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ [159].

Неожиданной особенностью CAF стала их бимодальность в онкогенезе: они проявляют как стимулирующую, так и сдерживающую рост опухоли активность [1, 2, 13, 60, 68, 78, 160, 161]. Механизмы, лежащие в основе противоопухолевых функций CAF, зависят, вероятно, от усиления противоопухолевого иммунитета, передачи сигналов, ингибирующих опухоль, и выработки определенных компонентов ECM в качестве барьеров для инвазии и распространения опухолевых клеток [2]. В табл. 4 суммированы различные (иногда противоположные) данные о влиянии CAF на онкогенез. Видно, что различные субпо-

Таблица 4. Влияние CAF на онкогенез

Вид опухоли	Подтип CAF (маркеры)	Влияние на онкогенез	Факторы и пути	Примечания	Ссылка
PDAC	iCAF (IL-6) myCAF (α-SMA) arCAF антигенпредставля- ющие	Стимулируют Стимулируют Стимулируют	IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, CCL2, CXCL12, CFD, LMNA, DPT, AGTR1 Воспалительные пути IFNγ, TNF/NF-κB, IL-2/STAT5, IL-6/JAK/STAT3 α-SMA, TAGLN, MYL9, TPM1, TPM2, MMP11, POSTN, NOX MHC класса II, CD74	IL-1 активирует iCAF через JAK–STAT, ингибирование JAK/STAT переводит iCAF в myCAF Активируют CD4 ^{pos} Т-клетки антигенспецифичным образом	[13, 67, 68, 102]
	LRRC15 ^{pos} CAF	Стимулируют	TGF-β	Коррелируют с плохим прогнозом	[66]
	rCAF(мефлин)-сдер- живающие	Подавляют	Мефлин ^{pos} / α-SMA ^{low/neg}		[70, 110]
	rCAF(MXRA8)	Подавляют	MXRA8	Трансмембранный белок типа I с неизвестной молекулярной функ- цией	[162]
	meCAF метаболические	Стимулируют	Активный гликолиз в meCAF	У раковых клеток – окислительное фосфорилирование	[163]
	PDGFRα ^{pos} CAF	Стимулируют	SAA1, ортолог SAA3 мыши, MPP6	Высокие уровни SAA1 коррели- руют с худшей выживаемостью	[164]
	TGF-β1 ^{pos} CAF	Стимулируют	TGF-β1 усиливает экспрессию ATF4 по пути TGFβ1/SMAD2/3	ATF4 непосредственно связывается с промоторной областью ABCC1 для активации транскрипции	[165]
	myCAF	Стимулируют	BATF3, IL-12B, ITGB8, CD4 и IFNAR1	CAF и лейкоциты в непосредствен- ной близости от PDAC значительно отличаются от удаленных от опу- холи	[166]
	CAF	Стимулируют	miRNA-320a, PTEN/PI3Kc		[167]
	PDPN ^{pos} CAF RAMP3 ^{neg} CAF	Стимулируют Подавляют	Передача сигналов SRC/CAS/PDPN опосредуется RAMP3	PDPN-положительные CAF – отличный признак злокаче- ственности опухоли	[168]
Рак поджелудочной железы					
Раковые клетки поджелудочной железы PAN02					

Таблица 4. Продолжение

Вид опухоли	Подтип CAF (маркеры)	Влияние на онкогенез	Факторы и пути	Примечания	Ссылка
Метастазы в печень рака поджелудочной железы	myCAF iCAF	Стимулируют и подавляют Стимулируют	Гиалуронан, коллаген типа I HGF	Гиалуронан и HGF способствуют онкогенезу. Коллаген типа I подавляет рост опухоли, что объясняет двойные функции CAF при раке	[169]
Культирование Саран-1 с AD-MSC	myCAF в AD-CAF iCAF в AD-CAF	Стимулируют Стимулируют	ACTA2 и CTGF CXCL1, IL-6 и LIF	AD-MSC дифференцируются в AD-CAF при совместном культивировании с клетками Саран-1	[170]
Первичные опухоли легкого	ApCAF	Стимулируют	PD-L2, FASL	От мышей, несущих опухоль LSL-KRAS ^{G12D/pos} ; p53 ^{LSL-R270H/ER}	[171]
Немелкоклеточный рак легкого (HMPЛ)	CAF	Стимулируют	miR-20a из CAFs снижала PTEN и усиливала активацию пути PI3K/AKT	CAF способны стимулировать прогрессирование HMPЛ и химиорезистентность.	[172]
Аденокарцинома легкого	Иммуносупрессивные CAF myCAF, Пролиферативные CAF	Стимулируют Стимулируют Стимулируют	IGFBP6, IFITM3, LGALS. IFITM3 способствует онкогенезу через сигнальный путь TGF-β. UBE2T, TK1, CXCL12, KPNA2, HMGB3 ECM, CCL2, TGF-β и другие цитокины PRC1 (белок, ассоциированный с митотическим веретеном), киназа Aurora A (AURKA), FGFI	IGFBP6 — мощный индуктор апоптоза Нокдаун KPNA2 ослабляет инвазивность CAF Приводят к фиброзу, иммуномодуляции и метастазированию. Способствуют пролиферации раковых клеток и росту опухоли	[173]
Линии мезотелиомы плевро: NCI-H2052, MSTO-211H, NCI-H2452	Линии эмбриональных миофибробластов: IMR-90 и MRC-5	Стимулируют	Сигнальные пути MAPK и RAF	Среда от IMR-90 дает гораздо более сильный эффект, чем от MRC-5. Сигнальные пути MAPK и RAF особенно нарушаются в NCI-H2052	[174]
HMPЛ	CAF	Подавляют	miR-491-3p, FGF5	FGF5 — это ген-мишень для miR-491-3p. Сверхэкспрессия miR-491-3p подавляет рост HMPЛ <i>in vivo</i>	[175]
Плоскоклеточный рак легкого	CAF: две подгруппы	Стимулируют	AEBP1	Сверхэкспрессия AEBP1 — это плохой прогноз у пациентов	[176]

Таблица 4. Продолжение

Вид опухоли	Подтип CAF (маркеры)	Влияние на онкогенез	Факторы и пути	Примечания	Ссылка
Аденокарцинома легкого	SDF-1 ^{pos} CAF	Стимулируют	SDF-1, CXCR4, β-катенин, RPARδ	SDF-1 усиливает инвазивность и EMT за счет усиления регуляции CXCR4, β-катенина и RPARδ	[177]
	CTHRC1 ^{pos} CAF	Стимулируют	CTHRC1/WNT/β-катенин	CAF стимулируют миграцию, инвазивность и EMT раковых клеток	[178]
	S100A4 ^{pos} CAF	Стимулируют	S100A4, компоненты ECM, Тенасцин-С, VEGF-A	Потеря S100A4 ^{pos} CAF коррелирует с уменьшением метастазирования	[179]
Рак молочной железы	FAP ^{pos} /CAF-S1 содержит восемь кластеров: 0/ECM-myCAF 3/TGFβ-myCAF	Стимулируют Стимулируют	PD-1, CTLA4 в Treg, сигнализация TGF-β		[117]
	CD10 ^{pos} GPR77 ^{pos} CAF	Стимулируют	CD10 и GPR77, пути NF-κB	CD10 ^{pos} GPR77 ^{pos} CAF способствуют образованию опухолей и химиорезистентности, GPR77, рецептор C5a	[180]
Рак молочной железы эстрогенно-ложительный (ER ^{pos})	CD146 ^{neg} CAF CD146 ^{pos} CAF	Стимулируют Подавляют	CD146	Преобладание CD146 ^{neg} CAF коррелирует с худшими исходами у пациентов Поддерживают эстрогензависимую пролиферацию	[181]
	CAF-S1 (myCAF) CAF-S4 (myCAF)	Стимулируют	CXCL12, OX40L, PD-L2, JAM2, B7H3, CD73 и DPP4	CAF-S1 привлекают CD4 ^{pos} CD25 ^{pos} Т-лимфоциты и удерживают их с помощью OX40L, PD-L2 и JAM2	[79]

Таблица 4. Продолжение

Вид опухоли	Подтип CAF (маркеры)	Влияние на онкогенез	Факторы и пути	Примечания	Ссылка
	1) LY6C1 ^{high} CAF (iCAF); 2) α -SMA ^{high} CAF (myCAF) 3) CAF, связанные с клеточным циклом 4) CD53 ^{high} CAF 5) CRABP1 ^{high} CAF (mCAF) 6) CD74 ^{high} CAF (apCAF)	Стимулируют	1) CCL2, IL-6, IL-33 и CXCL12 2) TGFBI, TGFB2, CTGF, PGF, VEGFA, WNT5A 5) CRABP1, LAMA2, SPON1, DCN, LUM, MMP19 6) CD74 и другие белки МНС класса II, кератины KRT7, KRT8, KRT18 и FSP1 (S100A4)	iCAF и apCAF также обнаружены в нормальной ткани молочной железы, по-видимому, эти фенотипы не индуцируются опухолью	[114]
	CAF	Стимулируют	Повышенная экспрессия секретируемого библикана (BGN) в CAF	Бигликан указывает на плохой прогноз и коррелирует с иммуносупрессивным TME	[182]
	CAF ^{pos} CAF ^{neg}	Стимулируют Подавляют	ADAMTS12, AEBP1, COL10A1, COL11A1, CXCL11, CXCR6, EDNRA, EPRK1, WNT7B Пути внеклеточного матрикса. Иммуно-связанные пути	Подтип CAF ^{neg} связан с более длительной общей выживаемостью и большим количеством иммунных клеток, чем CAF ^{pos}	[183]
Рак молочной железы	FOSL2 ^{pos} CAF	Стимулируют	FOSL2 /WNT5A, эстроген/cAMP/PKA, FZD5/NF- κ B/ERK	Способствуют VEGF-независимому ангиогенезу	[184]
	CTHRC1 ^{pos} CAF	Стимулируют	CTHRC1/WNT/ β -катенин	CTHRC1 ^{pos} CAF стимулируют миграцию, инвазивность и EMT клеток рака молочной железы, активируя сигнальный путь WNT/ β -катенина	[185]
Метастазы в лимфоузлах при раке молочной железы	CAF-S1 CAF-S4	Стимулируют Стимулируют	CXCL12 и TGF- β NOTCH	CAF-S4 индуцирует инвазию раковых клеток в трех измерениях посредством передачи сигналов NOTCH. Пациенты с высоким уровнем CAF-S4 склонны к развитию поздних отдаленных метастазов	[119]

Таблица 4. Продолжение

Вид опухоли	Подтип CAF (маркеры)	Влияние на онкогенез	Факторы и пути	Примечания	Ссылка
Рак молочной железы мыши E0771 и 4T1	CAF	Стимулируют	NADPH-оксидаза 4 (NOX4), NRF2, BIRC5	NOX4 способствует аутофагии в CAF и выживанию CAF посредством активации NRF2, главного регулятора реакции на окислительный стресс	[186]
Рак желудка диффузного типа	CEF (фибробласты обученные с помощью CAF без участия раковых клеток)	Стимулируют	ASPN ^{high} /IDO-1 ^{high} /KYN ^{high} /α-SMA ^{neg} CEF, NF-κB-опосредованная экспрессия воспалительных цитокинов и белка ECM асперина (ASPN)	ASPN способствует распространению опухоли и подавлению Т-клеточ	[187]
Рак желудка	iCAF eCAF	Стимулируют Стимулируют	IL-6 и CXCL12 POSTN	Взаимодействуют с Т-клетками Пронизывающая подгруппа CAF	[122]
	CAF	Стимулируют	IL-17, IL-23 и TNF-α, активация путей AKT и p38, JAK2/STAT3	CAF коррелируют с плохим прогнозом пациентов. IL-17а способствует миграции и инвазии клеток рака желудка	[188, 189]
	CAF-A CAF-B	Стимулируют Стимулируют	MMP2, FAP и COL1A2 α-SMA, PDGF-A и TAGLN	Экспрессия генов, связанных с EMT, повышена только в субпопуляции CAF	[87]
Колоректальный рак человека	enCAF adCAF vaCAF meCAF erCAF cyCAF	Стимулируют	TNFSF14-LTBR, IL-6F3 и IL-6-IL-6ST	Подтипы CAF, выделенные по изменению уровня мРНК, связанных с энтодермой (enCAF) с адгезией (adCAF) с сосудами (vaCAF) с мезенхимой (meCAF) с эндоплазматическим ретикуломом (erCAF) с клеточным циклом (cyCAF)	[190]
	CAF, полученные из NF с помощью экзосом, содержащих miR-10b	Стимулируют	TGF-β и α-SMA. Подавление экспрессии PI3K и снижение активности пути PI3K/AKT/mTOR	Эти CAF способны стимулировать рост опухоли <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	[191]

Таблица 4. Продолжение

Вид опухоли	Подтип CAF (маркеры)	Влияние на онкогенез	Факторы и пути	Примечания	Ссылка
	WNT2 ^{pos} CAF	Стимулируют	WNT2 через сигнальные каскады SOCS3/p-JAK2/p-STAT3	Секретируемый CAF WNT2 подавляет опосредованный дендритными клетками противоопухолевый Т-клеточный ответ	[192]
	CCL5 ^{pos} MMP3 ^{pos} CAF	Стимулируют	TSG-6, ERK, JAK2-STAT3, CCL5, MMP3, CD44-EGFR	TSG-6 связан с плохим прогнозом и метастазированием. TSG-6 активирует ERK и приводит к EMT посредством облегчения образования комплекса CD44-EGFR на клеточной мембране	[193]
	CAF четырех типов	Подавляют	BCL9, WNT/β-катенин	CAF влияют на иммунный надзор, связанный с раком, путем ингибирования передачи сигналов WNT	[194]
	Шесть субпопуляций CAF	Стимулируют	CCL2 и CXCL12	CCL2 может регулировать рост опухоли, миграцию раковых клеток, нейтрализация этого хемокина лишает способности к миграции	[152, 195]
Рак предстательной железы	CAF	Стимулируют	FGF7, IL-6, MMP2, MMP11, IL-17RB, но значительно более низкая экспрессия FGF10, IL-17RB и CXCL14	CAF из опухоли, резистентной к андрогенной депривации, экспрессируют MMP11 и NF-κB на значительно более высоком уровне, а TGF-β на более низком	[196]
Высокодифференцированный серозный рак яичников (HGSOC)	CAF-S1 (иммуносупрессивная) CAF-S2 CAF-S3 CAF-S4	Стимулируют	CXCL12β накапливается в CAF-S1 посредством miR-141/200a-зависимого механизма	CXCL12β играет решающую роль в иммуносупрессивной активности CAF-S1, надежный фактор прогноза при HGSOC	[118]
Рак яичников	DDR2 ^{pos} POSTN ^{pos} CAF DDR2 ^{neg} POSTN ^{pos} CAF DDR2 ^{neg} POSTN ^{neg} CAF	Стимулируют	DDR2, POSTN, ITGB1	Инвазия опухолевыми клетками в 3 раза выше при наличии DDR2 ^{pos} POSTN ^{pos} CAF по сравнению с DDR2 ^{neg} POSTN ^{neg} CAF	[197]

Таблица 4. Окончание

Вид опухоли	Подтип САФ (маркеры)	Влияние на онкогенез	Факторы и пути	Примечания	Ссылка
	САФ	Стимулируют	AXL, GPR176, ITGBL1 и TIMP3 идентифицированы как OvCa-специфичные САФ-маркеры	Четыре САФ-специфичных гена создают новую прогностическую сигнатуру	[198]
Гепатоцеллюлярная карцинома	САФ	Стимулируют	IL-6, STAT3, индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO)	Иммуносупрессивный эффект САФ на дендритные клетки. IL-6 из САФ активирует STAT3 в дендритных клетках, приводя к выработке IDO	[199]
	S100A4 ^{pos} САФ	Стимулируют	S100A4	Истощение клеток S100A4 ^{pos} при инъекции ганглиовира снижало фенотип стволовой опухоли	[200]
	<i>Другие</i>				
Фибросаркома, вызванная инъекцией канцерогена	(FSP1) ^{pos} /S100A4 ^{pos} -САФ	Подавляют	FSP1 ^{pos} / S100A4 ^{pos} САФ	Коллагеновая инкапсуляция канцерогенов в месте инъекции защищает от развития опухоли	[201]
Плоскоклеточный рак полости рта (OSCC)	CD68 ^{pos} α-SMA ^{pos} САФ	Стимулируют	CD68, классический маркер макрофагов	CD68 ^{pos} САФ участвуют в инициации опухоли и способствуют плохому прогнозу при OSCC	[202]
	САФ-N САФ-D	Стимулируют Стимулируют	Гиалуронан TGF-β1	Два подтипа САФ, которые способствуют инвазии клеток OSCC с помощью различных механизмов	[203]
	САФ GU-OSCC САФ GS-OSCC OSCC)	Стимулируют Стимулируют	MMP2	Способствуют инвазии кератиноцитов <i>in vitro</i> паракринным способом	[204]
OSCC	САФ	Подавляют	miR-138	miR-138 в САФ, полученных из OSCC, подавляют рост опухоли	[205]
	САФ	Стимулируют	TGF-β/SOX9, Y (SRY)-BOX9 (SOX9)	САФ способствуют миграции и инвазии опухолевых клеток. SOX9 способствует EMT. Положительная корреляция с плохим прогнозом	[206]

пуляции CAF по-разному влияют на онкогенез. Использование трансгенных мышей, у которых удалены CAF или запрещена передача сигналов активации CAF в строме опухоли, позволило получить прямые доказательства противоопухолевых эффектов CAF.

Бифункциональность CAF изучена с помощью математического моделирования. Создана математическая модель взаимодействий между фибробластами и опухолевыми клетками [207], основанная на нелинейных дифференциальных уравнениях, которые описывают биохимические реакции основных факторов, участвующих в коммуникации фибробластов и раковых клеток. Взаимодействия между двумя типами клеток проиллюстрированы динамическим моделированием путей TGF- β и LIF, определена роль сигнальных молекул в прогрессировании или остановке роста опухоли [207].

Новые методы, такие как sc-RNA-seq и основанная на масс-спектрометрии цитометрия (CyTOF), а также мультиплексная проточная цитометрия и мультиплексное иммуноокрашивание, значительно облегчили идентификацию и валидацию биомаркеров разных субпопуляций CAF на транскрипционном или белковом уровнях. Для дальнейшей оценки прогностической ценности CAF необходимо проведение дополнительных исследований с использованием клинических образцов и клинически значимых модельных систем, которые позволят понять функции отдельных субпопуляций CAF. Текущие данные указывают на то, что определенные субпопуляции CAF имеют сходные характеристики и сигнатуры экспрессии генов при разных типах рака, в то время как другие субпопуляции, вероятно, существенно различаются при разных типах рака из-за гетерогенного клеточного происхождения CAF.

Метаболический статус CAF

Популяции CAF характеризуются метаболической гетерогенностью. ТМЕ обычно определяют как гипоксическую, лишенную питательных веществ кислую среду, к которой клетки стромы адаптируются посредством метаболического перепрограммирования [208]. Внеклеточные везикулы, секретируемые CAF, могут снижать окислительное фосфорилирование в митохондриях опухолевых клеток, усиливать их гликолиз и глутаминзависимое восстановительное карбоксилирование [209]. Горизонтальный перенос мтДНК с везикулами приводит к восстановлению окислительного фосфорилирования и выходу метастатических клеток рака молочной железы, устойчивых к гормональной терапии из состояния метаболического покоя [210].

Заклученные в везикулы метаболиты способны перепрограммировать метаболизм реципиентных клеток. Более того, идентифицирован *de novo* “готовый” перенос таких метаболитов, как аминокислоты, липиды и промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот, от CAF к опухолевым клеткам. Интернализация этих метаболитов может способствовать росту и прогрессии опухоли [209, 211].

Метаболический гомеостаз при различных состояниях питания в ТМЕ может быть частично обеспечен метаболической пластичностью CAF. Когда питательных веществ достаточно, CAF находятся в состоянии с повышенным метаболизмом глюкозы и глутамина для питания окружающих опухолевых клеток; когда питательные вещества истощаются и накапливаются побочные продукты метаболизма, активируется состояние CAF с усиленным глюконеогенезом молочной кислоты и детоксикацией NH_4^+ для устойчивого преобразования метаболитов [212].

Некоторые субпопуляции CAF претерпевают метаболические изменения и становятся катаболическими CAF. В число биомаркеров этого катаболического фенотипа CAF входят пониженный уровень кавеолина-1 (CAV-1) [213] и повышенный уровень переносчика монокарбоксилата 4 (MCT4) [214]. CAV-1 в большом количестве синтезируется в покоящихся фибробластах. Отсутствие экспрессии CAV-1 считается маркером аутофагии, указывающим на снижение митохондриального метаболизма (окислительное фосфорилирование), усиление гликолиза и окислительного стресса [215]. MCT4, экспрессия которого контролируется HIF-1, является основным клеточным экспортером лактата [216]. Катаболические фибробласты и анаболические опухолевые клетки образуют “метаболическое сцепление”. Эта метаболическая связь существует при различных злокачественных новообразованиях человека, таких как рак молочной железы, рак головы и шеи и рак предстательной железы [217–219]. Основными сигнальными путями катаболических CAF являются HIF1- α , NF- κ B и TGF- β , способствующие аутофагии, гликолизу, окислительному стрессу и старению [220]. Катаболические CAF для поддержки микросреды опухолей генерируют местное “митохондриальное топливо”: жирные кислоты, глутамин, кетоновые тела, лактат. Замечено, что не все CAF становятся катаболическими. Существуют и катаболические, и анаболические CAF. Катаболические изменения CAF могут быть обращены вспять после лечения антиоксидантами [221–223].

Сопровождается ли трансформация CAF, сдерживающих рост опухоли, в CAF, способствующих развитию опухоли, изменениями катаболического фенотипа? Ответ до сих пор не ясен.

CAF и резистентность к лечению опухолей

Huang и соавт. обнаружили, что радиационно устойчивые ткани рака носоглотки постоянно инфильтрируются большим количеством CAF по сравнению с радиочувствительными тканями опухоли. Дальнейшие исследования показали, что CAF индуцируют формирование радиорезистентности и способствуют выживанию опухолевых клеток после облучения через путь IL-8/NF- κ B, уменьшая вызванное облучением повреждение ДНК и активируя его репарацию. Лечение трансластомом, ингибитором CAF, снижало выживаемость опухолевых клеток и ослабляло радиорезистентность [224].

CAF играют также важную роль в формировании химиорезистентности, используя различные механизмы, такие как секреция цитокинов и микроРНК, увеличение количества опухолевых стволовых клеток и снижение биодоступности лекарственных средств за счет образования стромального барьера [225]. CAF повышают устойчивость клеток рака молочной железы, толстой кишки и поджелудочной железы к химиотерапевтическим агентам, таким как гемцитабин и доксорубин, а также к комбинированной химиотерапии (доксорубин + 5-фторурацил + цисплатин), вырабатывая IL-6, IL-17A, PDGF и IGF, которые активируют NF- κ B и пути ERK в опухолевых клетках, способствуя стабилизации антиапоптотических белков и пролиферации опухолевых стволовых клеток [226–230]. Например, IL-6 увеличивает выживаемость клеток рака молочной железы путем передачи сигналов ERK, которые стабилизируют антиапоптотический белок MCL-1 [226, 231]. CAF служат источником внеклеточных везикул, которые содержат регуляторные микроРНК, такие как miR-98-5p и miR-522. Когда везикулы захватываются опухолевыми клетками, микроРНК могут способствовать формированию устойчивости к цисплатину путем подавления ингибитора циклинзависимой киназы CDKN1A и ферроптоза, механизма запрограммированной клеточной гибели, который характеризуется накоплением перекисей липидов и отсутствием ответа клеток на антиоксиданты [232, 233]. Доставка химиотерапевтических средств при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и раке молочной железы мешает физический барьер, обусловленный секрецией гиалуроновой кислоты и коллагена CAF. В частности, гиалуронан создает высокое давление интерстициальной жидкости, ограничивая распространение препарата и вызывая сосудистый коллапс [234–237].

Динамика изменений CAF при развитии опухоли

Пластичность и гетерогенность CAF могут иметь два основных объяснения: (1) существова-

ние динамических переходов между фенотипами CAF, способствующими или сдерживающими развитие опухоли в зависимости от сложного контекста TME; (2) широкий спектр независимых субпопуляций CAF с различными функциями [2].

Наблюдаемая картина бимодальности CAF приводит к закономерному предположению о возможности постепенных изменений CAF в ходе онкогенеза. В самом деле, сравнительный анализ позволяет различить покоящиеся CAF, ограничивающие и способствующие прогрессии опухоли CAF [161, 238]. Покоящиеся CAF и CAF, сдерживающие развитие опухоли, часто находят на ранних стадиях рака, тогда как CAF, способствующие развитию опухоли, присутствуют преимущественно на поздних стадиях заболевания. Постоянное взаимодействие между CAF и опухолевыми клетками приводит к хронической активации CAF. Взаимные изменения CAF и опухолевых клеток продолжаются на всех стадиях онкогенеза.

Важную роль в прогрессии опухоли играет ее микроокружение, однако основной механизм, который позволяет уравновесить эффекты стимуляции или ингибирования опухоли ее микроокружением, пока неизвестен.

Если нормальные фибробласты действительно динамически изменяются — дифференцируются в CAF с формированием опухоль-ограничивающего состояния, а затем приобретают онкогенные функции [239–242], тогда предотвращение функционального изменения CAF, при котором формируется фенотип, поддерживающий прогрессирование опухоли, является важной задачей противоопухолевой терапии.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ ГЛАВА: НОВАЯ ПАРАДИГМА ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Глубокое понимание межклеточного взаимодействия в строме опухоли и функций различных типов клеток имеет решающее значение для разработки новых подходов к терапии опухолей. Предполагается, что эффективным может быть одновременное воздействие на опухолевые и стромальные клетки, особенно на онкоподдерживающие субпопуляции CAF.

CAF представляют собой уникальный и клинически значимый компонент TME, важный для понимания сложного взаимодействия между клетками TME и опухоли. Функциональная и фенотипическая гетерогенность, присущая CAF, представляет, с одной стороны, проблему, а с другой, обуславливает возможность разработки более специфических и персонализированных терапий.

В TME CAF сосуществуют с опухолевыми клетками, обеспечивая им паракринную нишу и пита-

тельные вещества, необходимые для роста опухоли. Разрыв этого контакта может оказаться решающим для открытия новых терапевтических путей.

В результате динамического межклеточного молекулярного диалога между опухолью и стромой происходит усиление специфических проканцерогенных фенотипов и функций неопластических клеток. Однако в некоторых случаях сигнальные пути противоположным образом регулируются в опухоли и в окружающей ее области, поэтому терапевтические стратегии должны учитывать равновесие опухоль-строма. Недавно были проанализированы четыре основных сигнальных пути, участвующих в меланомогенезе: TGF- β , MAPK, WNT/ β -катенин и Нурро [243]. Сделан вывод, что с терапевтической точки зрения опухоль и строму можно рассматривать как уникальную функциональную единицу. Ремоделирование ЕСМ, по-видимому, играет центральную роль в биологии меланомы, поскольку активация важных путей передачи сигналов, участвующих в меланомогенезе, чрезвычайно чувствительна к механотрансдукции. Эта точка зрения подразумевает сдвиг терапевтического подхода от неопластических клеточно-ориентированных стратегий к стромоцентрическим. Предлагается перепроверить уже используемые в клинической практике молекулы с учетом межклеточного молекулярного диалога опухолевых и неопухолевых клеток. По-видимому, разработка стратегий, способных одновременно воздействовать на клетки меланомы и CAF, представляет собой исключительную возможность для прецизионной терапии рака [243].

Необходимы дополнительные исследования, особенно использующие современные биоинформатические методы в сочетании с базовыми научными подходами, которые позволят понять функции CAF — этого критического компонента ТМЕ. К счастью, технологические достижения последних лет открывают новые возможности в понимании сложной биологии CAF при раке.

Работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-1062).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kalluri R. (2016) The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. **16**(9), 582–598.
2. Chen Y., McAndrews K.M., Kalluri R. (2021) Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **18**(12), 792–804.

3. LeBleu V.S., Kalluri R. (2018) A peek into cancer-associated fibroblasts: origins, functions and translational impact. *Dis. Model Mech.* **11**(4), dmm029447.
4. Patel A.K., Singh S. (2020) Cancer associated fibroblasts: phenotypic and functional heterogeneity. *Front. Biosci.* **25**(5), 961–978.
5. Nissen N.I., Karsdal M., Willumsen N. (2019) Collagens and cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to cancer biology. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **38**(1), 115.
6. Liu T., Zhou L., Li D., Andl T., Zhang Y. (2019) Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment. *Front. Cell. Dev. Biol.* **7**, 60.
7. Wang F.T., Sun W., Zhang J.T., Fan Y.Z. (2019) Cancer-associated fibroblast regulation of tumor neoangiogenesis as a therapeutic target in cancer. *Oncol. Lett.* **17**(3), 3055–3065.
8. Gao P., Li C., Chang Z., Wang X., Xuan M. (2018) Carcinoma associated fibroblasts derived from oral squamous cell carcinoma promote lymphangiogenesis via c-Met/PI3K/AKT *in vitro*. *Oncol. Lett.* **15**(1), 331–337.
9. Yoshida G.J., Azuma A., Miura Y., Orimo A. (2019) Activated fibroblast program orchestrates tumor initiation and progression; molecular mechanisms and the associated therapeutic strategies. *Int. J. Mol. Sci.* **20**(9), 2256.
10. Monteran L., Erez N. (2019) The dark side of fibroblasts: cancer-associated fibroblasts as mediators of immunosuppression in the tumor microenvironment. *Front. Immunol.* **10**, 1835.
11. Foster D.S., Jones R.E., Ransom R.C., Longaker M.T., Norton J.A. (2018) The evolving relationship of wound healing and tumor stroma. *JCI Insight*. **3**(18), e99911.
12. Dvorak H.F. (1986) Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N. Engl. J. Med.* **315**(26), 1650–1659.
13. Öhlund D., Handly-Santana A., Biffi G., Elyada E., Almeida A.S., Ponz-Sarvisé M., Corbo V., Oni T.E., Hearn S.A., Lee E.J., Chio I.I.C., Hwang C.-I., Tiriác H., Baker L.A., Engle D.D., Feig C., Kultti A., Egeblad M., Fearon D.T., Crawford J.M., Clevers H., Park Y., Tuveson D.A. (2017) Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. *J. Exp. Med.* **214**(3), 579–596.
14. Sahai E., Astsaturov I., Cukierman E., DeNardo D.G., Egeblad M., Evans R.M., Fearon D., Gretchen F.R., Hingorani S.R., Hunter T., Hynes R.O., Jain R.K., Janowitz T., Jorgensen C., Kimmelman A.C., Kolonin M.G., Maki R.G., Powers R.S., Puré E., Ramirez D.C., Scherz-Shouval R., Sherman M.H., Stewart S., Tlsty T.D., Tuveson D.A., Watt F.M., Weaver V., Weeraratna A.T., Werb Z. (2020) A frame work for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat. Rev. Cancer*. **20**(3), 174–186.
15. Erez N., Truitt M., Olson P., Arron S. T., Hanahan D. (2010) Cancer associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor promoting inflammation in an NF-kappaB-dependent manner. *Cancer Cell*. **17**(2), 135–147.
16. Rønnov-Jessen L., Petersen O.W., Kotliansky V.E., Bissell M.J. (1995) The origin of the myofibroblasts in

- breast cancer. Recapitulation of tumor environment in culture unravels diversity and implicates converted fibroblasts and recruited smooth muscle cells. *J. Clin. Investig.* **95**(2), 859–873.
17. Zhang J., Liu J. (2013) Tumor stroma as targets for cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* **137**(2), 200–215.
 18. Tejada M.L., Yu L., Dong J., Jung K., Meng G., Peale F.V., Frantz G.D., Hall L., Liang X.H., Gerber H.P., Ferrara N. (2006) Tumor-driven paracrine platelet-derived growth factor receptor alpha signaling is a key determinant of stromal cell recruitment in a model of human lung carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **12**(9), 2676–2688.
 19. Boyd L.N.C., Andini K.D., Peters G.J., Kazemier G., Giovannetti E. (2022) Heterogeneity and plasticity of cancer-associated fibroblasts in the pancreatic tumor microenvironment. *Semin. Cancer Biol.* **82**, 184–196.
 20. Tian H., Callahan C.A., DuPree K.J., Darbonne W.C., Ahn C.P., Scales S.J., De Sauvage F.J. (2009) Hedgehog signaling is restricted to the stromal compartment during pancreatic carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**(11), 4254–4259.
 21. Elenbaas B., Weinberg R.A. (2001) Heterotypic signaling between epithelial tumor cells and fibroblasts in carcinoma formation. *Exp. Cell Res.* **264**(1), 169–184.
 22. Strell C., Paulsson J., Jin S.B., Tobin N.P., Mezheyeuski A., Roswall P., Mutgan C., Mitsios N., Johansson H., Wickberg S.M., Svedlund J., Nilsson M., Hall P., Mulder J., Radisky D.C., Pietras K., Bergh J., Lendahl U., Wärnberg F., Östman A. (2019) Impact of epithelial-stromal interactions on peritumoral fibroblasts in ductal carcinoma *in situ*. *J. Natl. Cancer Inst.* **111**(9), 983–995.
 23. Albrengues J., Bertero T., Grasset E., Bonan S., Maiel M., Bourget I., Philippe C., Herraiz Serrano C., Benamar S., Croce O., Sanz-Moreno V., Meneguzzi G., Feral C.C., Cristofari G., Gaggioli C. (2015) Epigenetic switch drives the conversion of fibroblasts into proinvasive cancer-associated fibroblasts. *Nat. Commun.* **6**, 10204.
 24. Albrengues J., Bourget I., Pons C., Butet V., Hofman P., Tartare-Deckert S., Feral C.C., Meneguzzi G., Gaggioli C. (2014) LIF mediates proinvasive activation of stromal fibroblasts in cancer. *Cell Rep.* **7**(5), 1664–1678.
 25. Avery D., Govindaraju P., Jacob M., Todd L., Monslow J., Pure E. (2018) Extracellular matrix directs phenotypic heterogeneity of activated fibroblasts. *Matrix Biol.* **67**, 90–106.
 26. Calvo F., Ege N., Grande-Garcia A., Hooper S., Jenkins R.P., Chaudhry S.I., Harrington K., Williamson P., Moeendarbary E., Charras G., Sahai E. (2013) Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodeling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts. *Nat. Cell. Biol.* **15**(6), 637–646.
 27. Amatangelo M.D., Bassi D.E., Klein-Szanto A.J., Cukierman E. (2005) Stroma-derived three-dimensional matrices are necessary and sufficient to promote desmoplastic differentiation of normal fibroblasts. *Am. J. Pathol.* **167**(2), 475–488.
 28. Ferrari N., Ranftl R., Chicherova I., Slaven N.D., Moeendarbary E., Farrugia A.J., Lam M., Semianikova M., Westergaard M.C.W., Tchou J., Magnani L., Calvo F. (2019) Dickkopf-3 links HSF1 and YAP/TAZ signalling to control aggressive behaviours in cancer-associated fibroblasts. *Nat. Commun.* **10**(1), 130.
 29. Fordyce C., Fessenden T., Pickering C., Jung J., Singla V., Berman H., Tlsty T. (2010) DNA damage drives an activin α -dependent induction of cyclooxygenase-2 in premalignant cells and lesions. *Cancer Prev. Res. (Phila)* **3**(2), 190–201.
 30. Costa A., Scholer-Dahirel A., Mechta-Grigoriou F. (2014) The role of reactive oxygen species and metabolism on cancer cells and their microenvironment. *Semin. Cancer Biol.* **25**, 23–32.
 31. Zou B., Liu X., Zhang B., Gong Y., Cai C., Li P., Chen J., Xing S., Chen J., Peng S., Pokhrel B., Ding L., Zeng L., Li J. (2018) The expression of FAP in hepatocellular carcinoma cells is induced by hypoxia and correlates with poor clinical outcomes. *J. Cancer.* **9**(18), 3278–3286.
 32. Radisky D.C., Levy D.D., Littlepage L.E., Liu H., Nelson C.M., Fata J.E., Leake D., Godden E.L., Albertson D.G., Nieto M.A., Werb Z., Bissell M.J. (2005) Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. *Nature.* **436**(7047), 123–127.
 33. Zheng X., Xu M., Yao B., Wang C., Jia Y., Liu Q. (2016) IL-6/STAT3 axis initiated CAFs via up-regulating TIMP-1 which was attenuated by acetylation of STAT3 induced by PCAF in HCC microenvironment. *Cell. Signal.* **28**(9), 1314–1324.
 34. Liu T., Han C., Wang S., Fang P., Ma Z., Xu L., Yin R. (2019) Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *J. Hematol. Oncol.* **12**(1), 86.
 35. Shany S., Sigal-Batikoff I., Lamprecht S. (2016) Vitamin D and myofibroblasts in fibrosis and cancer: at cross-purposes with TGF- β /SMAD signaling. *Anti-cancer Res.* **36**(12), 6225–6234.
 36. Sherman M.H., Yu R.T., Engle D.D., Ding N., Atkins A.R., Tiriack H., Collisson E.A., Connor F., Van Dyke T., Kozlov S., Martin P., Tseng T.W., Dawson D.W., Donahue T.R., Masamune A., Shimosegawa T., Apte M.V., Wilson J.S., Ng B., Lau S.L., Gunton J.E., Wahl G.M., Hunter T., Drebin J.A., O'Dwyer P.J., Liddle C., Tuveson D.A., Downes M., Evans R.M. (2014) Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell.* **159**(1), 80–93.
 37. Quante M., Tu S.P., Tomita H., Gonda T., Wang S.S.W., Takashi S., Baik G.H., Shibata W., Diprete B., Betz K.S., Friedman R., Varro A., Tycko B., Wang T.C. (2011) Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell.* **19**(2), 257–272.
 38. Kim W., Barron D.A., SanMartin R., Chan K.S., Tran L.L., Yang F., Ressler S.J., Rowley D.R. (2014) RUNX1 is essential for mesenchymal stem cell proliferation and myofibroblast differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **111**(46), 16389–16394.
 39. Cho J.A., Park H., Lim E.H., Kim K.H., Choi J.S., Lee J.H., Shin J.W., Lee K.W. (2011) Exosomes from ovarian cancer cells induce adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to acquire the physical and

- functional characteristics of tumor-supporting myofibroblasts. *Gynecol. Oncol.* **123**(2), 379–386.
40. Cho J.A., Park H., Lim E.H., Lee K.W. (2012) Exosomes from breast cancer cells can convert adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in to myofibroblast-like cells. *Int. J. Oncol.* **40**(1), 130–138.
 41. Kalluri R., Weinberg R.A. (2009) The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest.* **119**(6), 1420–1428.
 42. Kahounová Z., Kurfürstová D., Bouchal J., Kharaishvili G., Navrátil J., Remšík J., Šimečková Š., Študent V., Kozubík A., Souček K. (2018) The fibroblast surface markers FAP, anti-fibroblast, and FSP are expressed by cells of epithelial origin and may be altered during epithelial-to-mesenchymal transition. *Cytometry A.* **93**(9), 941–951.
 43. Zeisberg E.M., Potenta S., Xie L., Zeisberg M., Kalluri R. (2007) Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res.* **67**(21), 10123–10128.
 44. Hosaka K., Yang Y., Seki T., Fischer C., Dubey O., Fredlund E., Hartman J., Religa P., Morikawa H., Ishii Y., Sasahara M., Larsson O., Cossu G., Cao R., Lim S., Cao Y. (2016) Pericyte-fibroblast transition promotes tumor growth and metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **113**(38), E5618–E5627.
 45. Abe R., Donnelly S.C., Peng T., Bucala R., Metz C.N. (2001) Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J. Immunol.* **166**(12), 7556–7562.
 46. Kidd S., Spaeth E., Watson K., Burks J., Lu H., Klopp A., Andreeff M., Marini F.C. (2012) Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adipose-derived and bone marrow-derived stroma. *PLoS One.* **7**(2), e30563.
 47. Jotzu C., Alt E., Welte G., Li J., Hennessy B.T., Devarajan E., Krishnappa S., Pinilla S., Droll L., Song Y.H. (2011) Adipose tissue derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor derived factors. *Cell. Oncol.* **34**(1), 55–67.
 48. Omary M.B., Lugea A., Lowe A.W., Pandol S.J. (2007) The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J. Clin. Invest.* **117**(1), 50–59.
 49. Yin C., Evason K.J., Asahina K., Stainier D.Y.R. (2013) Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J. Clin. Invest.* **123**(5), 1902–1910.
 50. Haviv I., Polyak K., Qiu W., Hu M., Campbell I. (2009) Origin of carcinoma associated fibroblasts. *Cell Cycle Georget. Tex.* **8**(4), 589–595.
 51. Nair N., Calle A.S., Zahra M.H., Prieto-Vila M., Oo A.K.K., Hurley L., Vaidyanath A., Seno A., Masuda J., Iwasaki Y., Tanaka H., Kasai T., Seno M. (2017) A cancer stem cell model as the point of origin of cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment. *Sci. Rep.* **7**(1), 6838.
 52. Gascard P., Tlsty T. (2016) Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes Dev.* **30**(9), 1002–1019.
 53. Liu Q., Liao Q., Zhao Y. (2017) Chemotherapy and tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int.* **17**, 68.
 54. Whittle M.C., Hingorani S.R. (2019) Fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma: biological mechanisms and the targets. *Gastroenterology.* **156**(7), 2085–2096.
 55. Theiss A.L., Simmons J.G., Jobin C., Lund P.K. (2005) Tumor necrosis factor (TNF) alpha increases collagen accumulation and proliferation in intestinal myofibroblasts via TNF receptor 2. *J. Biol. Chem.* **280**(43), 36099–36109.
 56. Zhang D., Wang Y., Shi Z., Liu J., Sun P., Hou X., Zhang J., Zhao S., Zhou B.P., Mi J. (2015) Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by IDH3α downregulation. *Cell. Rep.* **10**(8), 1335–1348.
 57. Nurmik M., Ullmann P., Rodriguez F., Haan S., Letellier E. (2020) In search of definitions: cancer-associated fibroblasts and their markers. *Int. J. Cancer.* **146**(4), 895–905.
 58. Joshi R.S., Kanugula S.S., Sudhir S., Pereira M.P., Jain S., Aghi M.K. (2021) The role of cancer-associated fibroblasts in tumor progression. *Cancers (Basel).* **13**(6), 1399.
 59. Kleinert R., Prenzel K., Stoecklein N., Alakus H., Bollschweiler E., Holscher A., Warnecke-Eberz U. (2015) Gene expression of Col11A1 is a marker not only for pancreas carcinoma but also for adenocarcinoma of the papilla of Vater, discriminating between carcinoma and chronic pancreatitis. *Anticancer Res.* **35**(11), 6153–6158.
 60. Öhlund D., Elyada E., Tuveson D. (2014) Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *J. Exp. Med.* **211**(8), 1503–1523.
 61. Feig C., Jones J.O., Kraman M., Wells R.J., Deonarine A., Chan D.S., Connell C.M., Roberts E.W., Zhao Q., Caballero O.L., Teichmann S.A., Janowitz T., Jordrell D.I., Tuveson D.A., Fearon D.T. (2013) Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **110**(50), 20212–20217.
 62. Lee H.O., Mullins S.R., Franco-Barraza J., Valianou M., Cukierman E., Cheng J.D. (2011) FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells. *BMC Cancer.* **11**, 245.
 63. Strutz F., Okada H., Lo C.W., Danoff T., Carone R.L., Tomaszewski J.E., Neilson E.G. (1995) Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J. Cell. Biol.* **130**(2), 393–405.
 64. Osterreicher C.H., Penz-Osterreicher M., Grivennikov S.I., Guma M., Koltsova E.K., Datz C., Sasik R., Hardiman G., Karin M., Brenne D.A. (2011) Fibroblast-specific protein 1 identifies an inflammatory subpopulation of macrophages in the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**(1), 308–313.
 65. Garcia P.E., Adoumie M., Kim E.C., Zhang Y., Scales M.K., El-Tawil Y.S., Shaikh A.Z., Wen H.-J., Bednar F., Allen B.L., Wellik D.M., Crawford H.C., Pasca di Magliano M. (2020) Differential contribution of pancreatic fibroblast subsets to the pancreatic can-

- cer stroma. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* **10**(3), 581–599.
66. Dominguez C.X., Muller S., Keerthivasan S., Koepfen H., Hung J., Gierke S., Breart B., Foreman O., Bainbridge T.W., Castiglioni A., Senbabaoglu Y., Modrusan Z., Liang Y., Junttila M.R., Klijn C., Burgon R., Turley S.J. (2020) Single-cell RNA sequencing reveals stromal evolution into LRRC15⁺ myofibroblasts as a determinant of patient response to cancer immunotherapy. *Cancer Discov.* **10**(2), 232–253.
 67. Elyada E., Bolisetty M., Laise P., Flynn W.F., Courtois E.T., Burkhart R.A., Teinor J.A., Belleau P., Biffi G., Lucito M.S., Sivajothi S., Armstrong T.D., Engle D.D., Yu K.H., Hao Y., Wolfgang C.L., Park Y., Preall J., Jaffee E.M., Califano A., Robson P., Tuveson D.A. (2019) Cross-species single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma reveals antigen-presenting cancer-associated fibroblasts. *Cancer Discov.* **9**(8), 1102–1123.
 68. Biffi G., Oni T.E., Spielman B., Hao Y., Elyada E., Park Y., Preall J., Tuveson D.A. (2019) IL1-induced JAK/STAT signaling is antagonized by TGFβ to shape CAF heterogeneity in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Discov.* **9**(2), 282–301.
 69. Maeda K., Enomoto A., Hara A., Asai N., Kobayashi T., Horinouchi A., Maruyama S., Ishikawa Y., Nishiyama T., Kiyoi H., Kato T., Ando K., Weng L., Mii S., Asai M., Mizutani Y., Watanabe O., Hirooka Y., Goto H., Takahashi M. (2016) Identification of meflin as a potential marker for mesenchymal stromal cells. *Sci. Rep.* **6**, 22288.
 70. Mizutani Y., Kobayashi H., Iida T., Asai N., Masamune A., Hara A., Esaki N., Ushida K., Mii S., Shiraki Y., Ando K., Weng L., Ishihara S., Ponik S.M., Conklin M.W., Haga H., Nagasaka A., Miyata T., Matsuyama M., Kobayashi T., Fujii T., Yamada S., Yamaguchi J., Wang T., Woods S.L., Worthley D., Shimamura T., Fujishiro M., Hirooka Y., Enomoto A., Takahashi M. (2019) Meflin-positive cancer-associated fibroblasts inhibit pancreatic carcinogenesis. *Cancer Res.* **79**(20), 5367–5381.
 71. Li S., Zhao W., Sun M. (2020) An analysis regarding the association between the ISLR gene and gastric carcinogenesis. *Front. Genet.* **11**, 620.
 72. Yeung C.L.A., Co N.-N., Tsuruga T., Yeung T.-L., Kwan S.Y., Leung C.S., Li Y., Lu E.S., Kwan K., Wong K.-K., Schmandt R., Lu K.H., Mok S.C. (2016) Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat. Commun.* **7**, 11150.
 73. Funa K., Sasahara M. (2013) The roles of PDGF in development and during neurogenesis in the normal and diseased nervous system. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **9**(2), 168–181.
 74. Farahani R.M., Xaymardan M. (2015) Platelet-derived growth factor receptor alpha as a marker of mesenchymal stem cells in development and stem cell biology. *Stem Cells Int.* **2015**, 362753.
 75. Hu G., Wang S., Xu F., Ding Q., Chen W., Zhong K., Huang L., Xu Q. (2018) Tumor-infiltrating Podoplanin⁺ fibroblasts predict worse outcome in solid tumors. *Cell. Physiol. Biochem.* **51**(3), 1041–1050.
 76. Planche A., Bacac M., Provero P., Fusco C., Delorenzi M., Stehle J.-C., Stamenkovic I. (2011) Identification of prognostic molecular features in the reactive stroma of human breast and prostate cancer. *PLoS One.* **6**(5), e18640.
 77. Mezawa Y., Orimo A. (2016) The roles of tumor- and metastasis-promoting carcinoma-associated fibroblasts in human carcinomas. *Cell Tissue Res.* **365**(3), 675–689.
 78. Ozdemir B.C., Pentcheva-Hoang T., Carstens J.L., Zheng X., Wu C.C., Simpson T.R., Laklai H., Sugimoto H., Kahlert C., Novitskiy S.V., De Jesus-Acosta A., Sharma P., Heidari P., Mahmood U., Chin L., Moses H.L., Weaver V.M., Maitra A., Allison J.P., LeBleu V.S., Kalluri R. (2015) Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. *Cancer Cell.* **28**(6), 831–833.
 79. Costa A., Kieffer Y., Scholer-Dahirel A., Pelon F., Bourachot B., Cardon M., Sirven P., Magagna I., Fuhrmann L., Bernard C., Bonneau C., Kondratova M., Kuperstein I., Zinovyev A., Givel A.M., Parrini M.C., Soumelis V., Vincent-Salomon A., Mechta-Grigoriou F. (2018) Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer. *Cancer Cell.* **33**(3), 463–479.
 80. Zhou J., Wang X.H., Zhao Y.X., Chen C., Xu X.Y., Sun Q., Wu H.-Y., Chen M., Sang J.-F., Su L., Tang X.-Q., Shi X.-B., Yin Zhang Y., Yu Q., Yao Y.-Z., Zhang W.-J. (2018) Cancer-associated fibroblasts correlate with tumor-associated macrophages infiltration and lymphatic metastasis in triple negative breast cancer patients. *J. Cancer.* **9**(24), 4635–4641.
 81. Jiang M., Wang H., Chen H., Han Y. (2020) SMARCD3 is potential prognostic marker and therapeutic target in CAFs. *Aging.* **12**(20), 20835–20861.
 82. Stock K., Estrada M., Vidic S., Gjerde K., Rudisch A., Santo V.E., Barbier M., Blom S., Arundkar S.C., Irwin Selvam I., Osswald A., Stein Y., Gruenewald S., Brito C., van Weerden W., Rotter V., Boghaert E., Oren M., Sommergruber W., Chong Y., de Hoogt R., Graeser R. (2016) Capturing tumor complexity *in vitro*: comparative analysis of 2D and 3D tumor models for drug discovery. *Sci. Rep.* **6**, 28951.
 83. Micallef L., Vedrenne N., Billet F., Coulomb B., Darby I.A., Desmoulière A. (2012) The myofibroblast, multiple origins for major roles in normal and pathological tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* **5**(Suppl. 1), S5.
 84. Menezes S., Okail M.H., Jalil S.M.A., Kocher H.M., Cameron A.J.M. (2022) Cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer: new subtypes, new markers, new targets. *J. Pathol.* **257**(4), 526–544.
 85. Surowiak P., Murawa D., Materna V., Maciejczyk A., Pudelko M., Ciesla S., Breborowicz J., Murawa P., Zabel M., Dietel M., Lage H. (2007) Occurrence of stromal myofibroblasts in the invasive ductal breast cancer tissue is an unfavourable prognostic factor. *Anticancer Res.* **27**(4C), 2917–2924.
 86. Tsujino T., Seshimo I., Yamamoto H., Ngan C.Y., Ezumi K., Takemasa I., Ikeda M., Sekimoto M., Matsura N., Monden M. (2007) Stromal myofibroblasts

- predict disease recurrence for colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* **13**(7), 2082–2090.
87. Li H., Courtois E., Sengupta D., Tan Y., Chen K.H., Goh J.J.L., Kong S.L., Chua C., Hon L.K., Tan W.S., Wong M., Choi P.J., Wee L.J.K., Hillmer A.M., Tan I.B., Robson P., Prabhakar S. (2017) Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors. *Nat. Genet.* **49**(5), 708–718.
 88. Bergers G., Song S. (2005) The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol.* **7**(4), 452–464.
 89. Latif N., Sarathchandra P., Chester A., Yacoub M.H. (2014) Expression of smooth muscle cell markers and co-activators in calcified aortic valves. *Eur. Heart J.* **36**(21), 1335–1345.
 90. Плешкан В.В., Алексеенко И.В., Тюлькина Д.В., Кузьмич А.И., Зиновьева М.В., Свердлов Е.Д. (2016) Белок активации фибробластов FAP как возможная мишень в противоопухолевой стратегии. *Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология.* **34**(3), 90–97.
 91. Brennen W., Isaacs J., Denmeade S. (2012) Rationale behind targeting fibroblast activation protein expressing carcinoma-associated fibroblasts as a novel chemotherapeutic strategy. *Mol. Cancer Ther.* **11**(2), 257–266.
 92. Moreno-Ruiz P., Corvigno S., te Grootenhuis N.C., La Fleur L., Backman M., Strell C., Mezheyeuski A., Hoelzlwimmer G., Klein C., Botling J., Micke P., Östman A. (2021) Stromal FAP is an independent poor prognosis marker in non-small cell lung adenocarcinoma and associated with p53 mutation. *Lung Cancer.* **155**, 10–19.
 93. Narra K., Mullins S., Lee H., Strzemkowski-Brun B., Magalong K., Christiansen V.J., McKee P.A., Egleston B., Cohen S.J., Weiner L.M., Meropol N.J., Cheng J.D. (2007) Phase II trial of single agent Val-boroPro (Talabostat) inhibiting fibroblast activation protein in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Biol. Ther.* **6**(11), 1691–1699.
 94. Hofheinz R., al-Batran S., Hartmann F., Hartung G., Jäger D., Renner C., Tanswell P., Kunz U., Amelsberg A., Kuthan H., Stehle G. (2003) Stromal antigen targeting by a humanised monoclonal antibody: an early phase II trial of sibrotuzumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncology.* **26**(1), 44–48.
 95. Heldin C. (2013) Targeting the PDGF signaling pathway in tumor treatment. *Cell. Commun. Signal.* **11**, 97.
 96. Nallanthighal S., Heiserman J.P., Cheon D.-J. (2021) Collagen type XI alpha 1 (COL11A1): a novel biomarker and a key player in cancer. *Cancers (Basel).* **13**(5), 935.
 97. Jia D.Y., Liu Z.Q., Deng N., Tan T.Z., Huang R.Y.J., Taylor-Harding B., Cheon D.J., Lawrenson K., Wiedemeyer W.R., Walts A.E., Karlan B.Y., Orsulic S. (2016) A COL11A1-correlated pan-cancer gene signature of activated fibroblasts for the prioritization of therapeutic targets. *Cancer Lett.* **382**(2), 203–214.
 98. Louault K., Liand R.-R., DeClerck Y.A. (2020) Cancer-associated fibroblasts: understanding their heterogeneity. *Cancers (Basel).* **12**(11), 3108.
 99. Bartoschek M., Oskolkov N., Bocci M., Lovrot J., Larsson C., Sommarin M., Madsen C.D., Lindgren D., Pekar G., Karlsson G., Ringnér M., Bergh J., Björklund Å., Pietras K. (2018). Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing. *Nat. Commun.* **9**(1), 5150.
 100. Walter S.G., Scheidt S., Nibler R., Gaisendrees C., Zarghooni K., Schildberg F.A. (2021) In-depth characterization of stromal cells within the tumor micro-environment yields novel therapeutic targets. *Cancers (Basel).* **13**(6), 1466.
 101. Berglund E., Maaskola J., Schultz N., Friedrich S., Marklund M., Bergenstråhle J., Tarish F., Tanoglidis A., Vickovic S., Larsson L., Salmén F., Ogris C., Wallenborg K., Lagergren J., Ståhl P., Sonnhämmer E., Helleday T., Lundeberg J. (2018) Spatial maps of prostate cancer transcriptomes reveal an unexplored landscape of heterogeneity. *Nat. Commun.* **9**(1), 2419.
 102. Hosein A.N., Huang H., Wang Z., Parmar K., Du W., Huang J., Maitra A., Olson E., Verma U., Brekken R.A. (2019) Cellular heterogeneity during mouse pancreatic ductal adenocarcinoma progression at single-cell resolution. *JCI Insight.* **5**(16), e129212.
 103. Puram S.V., Tirosh I., Parkrih A.S., Patel A.P., Yizhak K., Gillespie S., Rodman C., Luo C.L., Mroz E.A., Emerick K.S., Deschler D.G., Varvares M.A., Mylvaganam R., Rozenblatt-Rosen O., Rocco J.W., Faquin W.C., Lin D.T., Regev A., Bernstein B.E. (2017) Single-cell transcriptomic analysis of primary and metastatic tumor ecosystems in head and neck cancer. *Cell.* **171**(7), 1611–1624.
 104. Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Ragulan C., Cros J., Patil Y., Martinet M., Erkan M., Kleeff J., Wilson J., Apte M., Tosolini M., Wilson A.S., Delvecchio F.R., Bousquet C., Paradis V., Hammel P., Sadanandam A., Kocher H.M. (2019) Inter- and intra-tumoural heterogeneity in cancer-associated fibroblasts of human pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Pathol.* **248**(1), 51–65.
 105. Олейникова Н.А., Данилова Н.В., Михайлов И.А., Семина Е.В., Мальков П.Г. (2020) Опухоль-ассоциированные фибробласты и их значение в прогрессии злокачественных новообразований. *Архив патологии.* **82**(1), 68–77.
 106. Dang H., Harryvan T.J., Hawinkels L.J.A.C. (2021) Fibroblast subsets in intestinal homeostasis, carcinogenesis, tumor progression, and metastasis. *Cancers (Basel).* **13**(2), 183.
 107. Karta J., Bossicard Y., Kotzamanis K., Dolznig H., Letellier E. (2021) Mapping the metabolic networks of tumor cells and cancer-associated fibroblasts. *Cells.* **10**(2), 304.
 108. Steele N.G., Biffi G., Kemp S.B., Zhang Y., Drouillard D., Syu L.-J., Hao Y., Oni T.E., Brosnan E., El-yada E., Doshi A., Hansma C., Espinoza C., Abbas A., The S., Irizarry-Negron V., Halbrook C.J., Franks N.E., Hoffman M.T., Brown K., Carpenter E.S., Nwosu Z.C., Johnson C., Lima F., Anderson M. A., Park Y., Crawford H.C., Lyssiotis C.A., Frankel T.L., Rao A., Bednar F., Dlugosz A.A., Preall J.B., Tuveson D.A., Al-

- len B.L., di Magliano M.P. (2021) Inhibition of hedgehog signaling alters fibroblast composition in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* **27**(7), 2023–2037.
109. Hutton C., Heider F., Blanco-Gomez A., Banyard A., Kononov A., Zhang X., Karim S., Paulus-Hock V., Watt D., Steele N., Kemp S., Hogg E.K.J., Kelly J., Jackstadt R.-F., Lopes F., Menotti M., Chisholm L., Lamarca A., Valle J., Sansom O.J., Springer C., Malliri A., Marais R., di Magliano M.P., Zelenay S., Morton J.P., Jørgensen C. (2021) Single-cell analysis defines a pancreatic fibroblast lineage that supports antitumor immunity. *Cancer Cell.* **39**(9), 1227–1244.e20.
 110. Miyai Y., Esaki N., Takahashi M., Enomoto A. (2020) Cancer-associated fibroblasts that restrain cancer progression: hypotheses and perspectives. *Cancer Sci.* **111**(4), 1047–1057.
 111. Zhang L., Li Z., Skrzypczynska K.M., Fang Q., Zhang W., O'Brien S.A., He Y., Wang L., Zhang Q., Kim A., Gao R., Orf J., Wang T., Sawant D., Kang J., Bhatt D., Lu D., Li C.-M., Rapaport A.S., Perez K., Ye Y., Wang S., Hu X., Ren X., Ouyang W., Shen Z., Egen J.G., Zhang Z., Yu X. (2020) Single-cell analyses inform mechanisms of myeloid-targeted therapies in colon cancer. *Cell.* **181**(2), 442–459.e29.
 112. Lambrechts D., Wauters E., Boeckx B., Aibar S., Nittner D., Burton O., Bassez A., Decaluwé H., Pircher A., Van den Eynde K., Weynand B., Verbeken E., De Leyn P., Liston A., Vansteenkiste J., Carmeliet P., Aerts S., Thienpont B. (2018) Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment. *Nat. Med.* **24**(8), 1277–1289.
 113. Davidson S., Fremova M., Riedel A., Mahata B., Pramanik J., Huuhtanen J., Kar G., Vento-Tormo R., Hagai T., Chen X., Haniffa M.A., Shields J.D., Teichmann S.A. (2020) Single-cell RNA sequencing reveals a dynamic stromal niche that supports tumor growth. *Cell Rep.* **31**(7), 107628.
 114. Sebastian A., Hum N.R., Martin K.A., Gilmore S.F., Peran I., Byers S.W., Wheeler E.K., Coleman M.A., Loots G.G. (2020) Single-cell transcriptomic analysis of tumor-derived fibroblasts and normal tissue-resident fibroblasts reveals fibroblast heterogeneity in breast cancer. *Cancers (Basel)*. **12**(5), 1307.
 115. Grauel A.L., Nguyen B., Ruddy D., Laszewski T., Schwartz S., Chang J., Chen J., Piquet M., Pelletier M., Yan Z., Kirkpatrick N.D., Wu J., deWeck A., Riester M., Hims M., Geyer F.C., Wagner J., MacIsaac K., Deeds J., Diwanji R., Jayaraman P., Yu Y., Simmons Q., Weng S., Raza A., Minie B., Dostalek M., Chikhegowda P., Ruda V., Iartchouk O., Chen N., Thierry R., Zhou J., Pruteanu-Malinici I., Fabre C., Engelman J.A., Dranoff G., Cremasco V. (2020) TGF β -blockade uncovers stromal plasticity in tumors by revealing the existence of a subset of interferon-licensed fibroblasts. *Nat. Commun.* **11**(1), 6315.
 116. Wu S.Z., Roden D.L., Wang C., Holliday H., Harvey K., Cazet A.S., Murphy K.J., Pereira B., Al-Eryani G., Bartonicek N., Hou R., Torpy J.R., Junankar S., Chan C.-L., Lam C.E., Hui M.N., Gluch L., Beith J., Parker A., Robbins E., Segara D., Mak C., Cooper C., Warriar S., Forrest A., Powell J., O'Toole S., Cox T.R., Timpson P., Lim E., Liu X.S., Swarbrick A. (2020) Stromal cell diversity associated with immune evasion in human triple-negative breast cancer. *EMBO J.* **39**(19), e104063.
 117. Kieffer Y., Hocine H.R., Gentric G., Pelon F., Bernard C., Bourachot B., Lameiras S., Albergante L., Bonneau C., Guyard A., Tarte K., Zinovyev A., Baulande S., Gerard Zalcman G., Vincent-Salomon A., Mechta-Grigoriou F. (2020) Single-cell analysis reveals fibroblast clusters linked to immunotherapy resistance in cancer. *Cancer Discov.* **10**(9), 1330–1351.
 118. Givel A.M., Kieffer Y., Scholer-Dahirel A., Sirven P., Cardon M., Pelon F., Magagna I., Gentric G., Costa A., Bonneau C., Mieulet F., Vincent-Salomon A., Mechta-Grigoriou F. (2018) miR200-regulated CXCL12 β promotes fibroblast heterogeneity and immunosuppression in ovarian cancers. *Nat. Commun.* **9**(1), 1056.
 119. Pelon F., Bourachot B., Kieffer Y., Magagna I., Mermet-Meillon F., Bonnet I., Costa A., Givel A.-M., Attieh Y., Barbazan J., Bonneau C., Fuhrmann L., Descroix S., Vignjevic D., Silberzan P., Parrini M.C., Vincent-Salomon A., Mechta-Grigoriou F. (2020) Cancer-associated fibroblast heterogeneity in axillary lymph nodes drives metastases in breast cancer through complementary mechanisms. *Nat. Commun.* **11**(1), 404.
 120. Affo S., Nair A., Brundu F., Ravichandra A., Bhattacharjee S., Matsuda M., Chin L., Filliol A., Wen W., Song X., Decker A., Worley J., Caviglia J.M., Yu L., Yin D., Saito Y., Savage T., Wells R.G., Mack M., Zender L., Arpaia N., Remotti H.E., Rabadan R., Sims P., Leblond A.L., Weber A., Riener M.O., Stockwell B.R., Gaublot J., Llovet J.M., Kalluri R., Michalopoulos G.K., Seki E., Sia D., Chen X., Califano A., Schwabe R.F. (2021) Promotion of cholangiocarcinoma growth by diverse cancer-associated fibroblast subpopulations. *Cancer Cell.* **39**(6), 866–882.e11.
 121. Friedman G., Levi-Galibov J., David E., Bornstein C., Giladi A., Dadiani M., Mayo A., Halperin C., Pevsner-Fischer M., Lavon H., Mayer S., Nevo R., Stein Y., Balint-Lahat N., Barshack I., Ali H.R., Caldas C., Nili-Gal-Yam E., Alon U., Amit I., Scherz-Shouval R. (2020) Cancer-associated fibroblast compositional change with breast cancer progression linking the ratio of S100A4⁺ and PDPN⁺ CAFs to clinical outcome. *Nat. Cancer.* **1**(7), 692–708.
 122. Li X., Sun Z., Peng G., Xiao Y., Guo J., Wu B., Li X., Zhou W., Li J., Li Z., Bai C., Zhao L., Han Q., Zhao R.C., Xiaoyue Wang X. (2022) Single-cell RNA sequencing reveals a pro-invasive cancer-associated fibroblast subgroup associated with poor clinical outcomes in patients with gastric cancer. *Theranostics.* **12**(2), 620–638.
 123. Chen Z., Zhou L., Liu L., Hou Y., Xiong M., Yang Y., Hu J., Chen K. (2020) Single-cell RNA sequencing highlights the role of inflammatory cancer-associated fibroblasts in bladder urothelial carcinoma. *Nat. Commun.* **11**(1), 5077.
 124. Chen S., Zhu G., Yang Y., Wang F., Xiao Y.-T., Zhang N., Bian X., Yasheng Zhu Y., Yu Y., Liu F., Dong K., Mariscal J., Liu Y., Soares F., Yau H.L., Zhang B., Chen W., Wang C., Chen D., Guo Q., Yi Z., Liu M.,

- Fraser M., De Carvalho D.D., Boutros P.C., Di Vizio D., Jiang Z., Van der Kwast T., Berlin A., Wu S., Wang J., He H.H., Ren S. (2021) Single-cell analysis reveals transcriptomic remodellings in distinct cell types that contribute to human prostate cancer progression. *Nat. Cell Biol.* **23**(1), 87–98.
125. Qureshi-Baig K., Ullmann P., Haan S., Letellier E. (2017) Tumor-initiating cells: a criTICal review of isolation approaches and new challenges in targeting strategies. *Mol. Cancer.* **16**(1), 40.
 126. Wang Z., Yang Q., Tan Y., Tang Y., Ye J., Yuan B., Yu W. (2021) Cancer-associated fibroblasts suppress cancer development: the other side of the coin. *Front. Cell Dev. Biol.* **9**, 613534.
 127. Huang C., Wang X.-L., Qi F.-F., Pang Z.-L. (2020) Berberine inhibits epithelial-mesenchymal transition and promotes apoptosis of tumour-associated fibroblast-induced colonic epithelial cells through regulation of TGF- β signalling. *J. Cell Commun. Signal.* **14**(1), 53–66.
 128. Wang S., Su X., Xu M., Xiao X., Li X., Li H., Keating A., Zhao R.C. (2019) Exosomes secreted by mesenchymal stromal/stem cell-derived adipocytes promote breast cancer cell growth via activation of Hippo signaling pathway. *Stem Cell Res. Ther.* **10**(1), 117.
 129. Ao M., Franco O.E., Park D., Raman D., Williams K., Hayward S.W. (2007) Cross-talk between paracrine-acting cytokine and chemokine pathways promotes malignancy in benign human prostatic epithelium. *Cancer Res.* **67**(9), 4244–4253.
 130. Todaro M., Gaggianesi M., Catalano V., Benfante A., Iovino F., Biffoni M., Apuzzo T., Sperduti I., Volpe S., Cocorullo G., Gulotta G., Dieli F., De Maria R., Stass G. (2014) CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis. *Cell Stem Cell.* **14**(3), 342–356.
 131. Han D., Wang M., Yu Z., Yin L., Liu C., Wang J., Liu Y., Jiang S., Ren Z., Yin J. (2019) FGF5 promotes osteosarcoma cells proliferation via activating MAPK signaling pathway. *Cancer Manag. Res.* **11**, 6457–6466.
 132. Li H., Zhang Q., Wu Q., Cui Y., Zhu H., Fang M., Zhou X., Sun Z., Yu J. (2019) Interleukin-22 secreted by cancer-associated fibroblasts regulates the proliferation and metastasis of lung cancer cells via the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway. *Am. J. Transl. Res.* **11**(7), 4077–4088.
 133. Ma H., Wang J., Zhao X., Wu T., Huang Z., Chen D., Liu Y., Ouyang G. (2020) Periostin promotes colorectal tumorigenesis through integrin-FAK-Src pathway-mediated YAP/TAZ activation. *Cell Rep.* **30**(3), 793–806.e6.
 134. Zhang M., Shi R., Guo Z., He J. (2020) Cancer-associated fibroblasts promote cell growth by activating ERK5/PD-L1 signaling axis in colorectal cancer. *Pathol. Res. Pract.* **216**(4), 152884.
 135. Wang R., Sun Y.-Q., Yu W., Yan Y., Qiao M., Jiang R., Guan W., Wang L. (2019) Downregulation of miRNA-214 in cancer-associated fibroblasts contributes to migration and invasion of gastric cancer cells through targeting FGF9 and inducing EMT. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **38**(1), 20.
 136. Shu C., Zha H., Long H., Wang X., Yang F., Gao J., Hu C., Zhou L., Guo B., Zhu B. (2020) C3a-C3aR signaling promotes breast cancer lung metastasis via modulating carcinoma associated fibroblasts. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **39**(1), 11.
 137. Wen S., Hou Y., Fu L., Xi L., Yang D., Zhao M., Qin Y., Sun K., Teng Y., Liu M. (2019) Cancer-associated fibroblast (CAF)-derived IL32 promotes breast cancer cell invasion and metastasis via integrin $\beta 3$ -p38 MAPK signalling. *Cancer Lett.* **442**, 320–332.
 138. Neri S., Miyashita T., Hashimoto H., Suda Y., Ishibashi M., Kii H., Watanabe H., Kuwata T., Tsuboi M., Goto K., Menju T., Sonobe M., Date H., Ochiai A., Ishii G. (2017) Fibroblast-led cancer cell invasion is activated by epithelial-mesenchymal transition through platelet-derived growth factor BB secretion of lung adenocarcinoma. *Cancer Lett.* **395**, 20–30.
 139. Folkman J. (2002) Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol.* **29**(6, Suppl 16), 15–18.
 140. Kuriyama N., Yoshioka Y., Kikuchi S., Azuma N., Ochiya T. (2020) Extracellular vesicles are key regulators of tumor neovasculature. *Front. Cell Dev. Biol.* **8**, 611039.
 141. Hlatky L., Tsionou C., Hahnfeldt P., Coleman C.N. (1994) Mammary fibroblasts may influence breast tumor angiogenesis via hypoxia-induced vascular endothelial growth factor up-regulation and protein expression. *Cancer Res.* **54**(23), 6083–6086.
 142. Inoue K.-I., Kishimoto S., Akimoto K., Sakuma M., Toyoda S., Inoue T., Yoshida K.-I., Shimoda M., Suzuki S. (2019) Cancer-associated fibroblasts show heterogeneous gene expression and induce vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in response to environmental stimuli. *Ann. Gastroenterol. Surg.* **3**(4), 416–425.
 143. San Martin R., Barron D.A., Tuxhorn J.A., Ressler S.J., Hayward S.W., Shen X., Laucirica R., Wheeler T.M., Gutierrez C., Ayala G.E., Ittmann M., Rowley D.R. (2014) Recruitment of CD34(+) fibroblasts in tumor-associated reactive stroma: the reactive microvasculature hypothesis. *Am. J. Pathol.* **184**(6), 1860–1870.
 144. Herrera A., Herrera M., Guerra-Perez N., Galindo-Pumariño C., Larriba M.J., García-Barberán V., Gil B., Giménez-Moyano S., Ferreira-Monteagudo R., Veiguillas P., Candia A., Peña R., Pinto J., García-Bermejo M.L., Muñoz A., García de Herreros A., Bonilla F., Carrato A., Peña C. (2018) Endothelial cell activation on 3D-matrices derived from PDGF-BB-stimulated fibroblasts is mediated by snail1. *Oncogenesis.* **7**(9), 76.
 145. Unterleuthner D., Neuhold P., Schwarz K., Janker L., Neuditschko B., Nivarthi H., Crncec I., Kramer N., Unger C., Hengstschläger M., Eferl R., Moriggl R., Sommergruber W., Gerner C., Dolznig H. (2020) Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer. *Angiogenesis.* **23**(2), 159–177.
 146. Sewell-Loftin M.K., Bayer S.V.H., Crist E., Hughes T., Joison S.M., Longmore G.D., George S.C. (2017) Cancer-associated fibroblasts support vascular growth through mechanical force. *Sci. Rep.* **7**(1), 12574.

147. Barrett R.L., Pure E. (2020) Cancer-associated fibroblasts and their influence on tumor immunity and immunotherapy. *Elife*. **9**, e57243.
148. Ziani L., Chouaib S., Thiery J. (2018) Alteration of the antitumor immune response by cancer-associated fibroblasts. *Front. Immunol.* **9**, 414.
149. Poltavets V., Kochetkova M., Pitson S.M., Samuel M.S. (2018) The role of the extracellular matrix and its molecular and cellular regulators in cancer cell plasticity. *Front. Oncol.* **8**, 431.
150. Zhao X., Ding L., Lu Z., Huang X., Jing Y., Yang Y., Chen S., Hu Q., Ni Y. (2020) Diminished CD68⁺ cancer-associated fibroblast subset induces regulatory T-cell (Treg) infiltration and predicts poor prognosis of oral squamous cell carcinoma patients. *Am. J. Pathol.* **190**(4), 886–899.
151. Bordignon P., Bottoni G., Xu X., Popescu A.S., Truan Z., Guenova E., Kofler L., Jafari P., Ostano P., Röcken M., Neel V., Dotto G.P. (2019) Dualism of FGF and TGF- β signaling in heterogeneous cancer-associated fibroblast activation with ETV1 as a critical determinant. *Cell Rep.* **28**(9), 2358–2372.
152. Vickman R.E., Broman M.M., Lanman N.A., Franco O.E., Sudyanti P.A.G., Ni Y., Ji Y., Helfand B.T., Petkewicz J., Paterakos M.C., Crawford S.E., Ratliff T.L., Hayward S.W. (2020) Heterogeneity of human prostate carcinoma-associated fibroblasts implicates a role for subpopulations in myeloid cell recruitment. *Prostate*. **80**(2), 173–185.
153. Robinson S.C., Scott K.A., Balkwill F.R. (2002) Chemokine stimulation of monocyte matrix metalloproteinase-9 requires endogenous TNF- α . *Eur. J. Immunol.* **32**(2), 404–412.
154. Sukkurwala A.Q., Martins I., Wang Y., Schlemmer F., Ruckstuhl C., Durchschlag M., Michaud M., Senovilla L., Sistigu A., Ma Y., Vacchelli E., Sulpice E., Gidrol X., Zitvogel L., Madeo F., Galluzzi L., Kepp O., Kroemer G. (2013) Immunogenic reticulon exposure occurs through haphylo genetically conserved stress pathway involving the chemokine CXCL8. *Cell Death Differ.* **21**(1), 59–68.
155. Tessema M., Klinge D.M., Yingling C.M., Do K., Van Neste L., Belinsky S.A. (2010) Re-expression of CXCL14, a common target for epigenetic silencing in lung cancer, induces tumor necrosis. *Oncogene*. **29**(37), 5159–5170.
156. Raker V.K., Domogalla M.P., Steinbrink K. (2015) Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Front. Immunol.* **6**, 569.
157. Flavell R.A., Sanjabi S., Wrzesinski S.H., Licona-Limón P. (2010) The polarization of immune cells in the tumour environment by TGF β . *Nat. Rev. Immunol.* **10**(8), 554–567.
158. Park Y.P., Choi S.-C., Kiesler P., Gil-Krzewska A., Borrego F., Weck J., Krzewski K., Coligan J.E. (2011) Complex regulation of human NKG2D-DAP10 cell surface expression: opposing roles of the c cytokines and TGF-1. *Blood*. **118**(1), 3019–3027.
159. Harper J., Sainson R.C.A. (2014) Regulation of the anti-tumour immune response by cancer-associated fibroblasts. *Semin. Cancer Biol.* **25**, 69–77.
160. Mills L.D., Zhang Y., Marler R.J., Herreros-Villanueva M., Zhang L., Almada L.L., Couch F., Wetmore C., Pasca di Magliano M., Fernandez-Zapico M.E. (2013) Loss of the transcription factor GLI1 identifies a signaling network in the tumor microenvironment mediating KRAS oncogene-induced transformation. *J. Biol. Chem.* **288**(17), 11786–11794.
161. Sugimoto H., Mundel T.M., Kieran M.W., Kalluri R. (2006) Identification of fibroblast heterogeneity in the tumor microenvironment. *Cancer Biol. Ther.* **5**(12), 1640–1646.
162. Ichihara R., Shiraki Y., Mizutani Y., Iida T., Miyai Y., Esaki N., Kato A., Mii S., Ando R., Hayashi M., Takami H., Fujii T., Takahashi M., Enomoto A. (2022) Matrix remodeling-associated protein 8 is a marker of a subset of cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer. *Pathol. Int.* **72**(3), 161–175.
163. Wang Y., Liang Y., Xu H., Zhang X., Mao T., Cui J., Yao J., Wang Y., Jiao F., Xiao X., Hu J., Xia Q., Zhang X., Wang X., Sun Y., Fu D., Shen L., Xu X., Xue J., Wang L. (2021) Single-cell analysis of pancreatic ductal adenocarcinoma identifies a novel fibroblast subtype associated with poor prognosis but better immunotherapy response. *Cell Discov.* **7**(1), 36.
164. Djurec M., Graña O., Lee A., Troulé K., Espinet E., Cabras L., Navas C., Blasco M.T., Martín-Díaz L., Burdiel M., Li J., Liu Z., Vallespinós M., Sanchez-Bueno F., Sprick M.R., Trumpp A., Sainz B.Jr., Al-Shahrour F., Rabadan R., Guerra C., Barbacid M. (2018) Saa3 is a key mediator of the protumorigenic properties of cancer-associated fibroblasts in pancreatic tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **115**(6), E1147–E1156.
165. Wei L., Lin Q., Lu Y., Li G., Huang L., Fu Z., Chen R., Zhou Q. (2021) Cancer-associated fibroblasts-mediated ATF4 expression promotes malignancy and gemcitabine resistance in pancreatic cancer via the TGF- β 1/SMAD2/3 pathway and ABCC1 transactivation. *Cell Death Disease*. **12**(4), 334.
166. Han S., Fu D., Tushoski G.W., Meng L., Herremans K.M., Riner A.N., Geoge T.J., Huo Z., Hughes S.J. (2022) Single-cell profiling of microenvironment components by spatial localization in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Theranostics*. **12**(11), 4980–4992.
167. Zhao M., Zhuang A., Fang Y. (2022) Cancer-associated fibroblast-derived exosomal miRNA-320a promotes macrophage M2 polarization *in vitro* by regulating PTEN/PI3K γ signaling in pancreatic cancer. *J. Oncol.* **2022**, 9514697.
168. Dai K., Tanaka M., Kamiyoshi A., Sakurai T., Ichikawa-Shindo Y., Kawate H., Cui N., Wei Y., Tanaka M., Kakiyama S., Matsui S., Shindo T. (2020) Deficiency of the adrenomedullin-RAMP3 system suppresses metastasis through the modification of cancer-associated fibroblasts. *Oncogene*. **39**(9), 1914–1930.
169. Bhattacharjee S., Hamberger F., Ravichandra A., Miller M., Nair A., Affo S., Filliol A., Chin L., Savage T.M., Yin D., Wirsik N.M., Mehal A., Arpaia N., Seki E., Mack M., Zhu D., Sims P.A., Kalluri R., Stanger B.Z., Olive K.P., Schmidt T., Wells R.G., Mederacke I., Schwabe R.F. (2021) Tumor restriction by type I collagen opposes tumor-promoting effects of cancer-associated fibroblasts. *J. Clin. Invest.* **131**(11), e146987.

170. Miyazaki Y., Mori N., Akagi Y., Oda T., Kida Y.S. (2022) Potential metabolite markers for pancreatic cancer identified by metabolomic analysis of induced cancer-associated fibroblasts. *Cancers* (Basel). **14**(6), 1375.
171. Lakins M.A., Ghorani E., Munir H., Martins C.P., Shields J.D. (2018) Cancer-associated fibroblasts induce antigen-specific deletion of CD8 + T cells to protect tumour cells. *Nat. Commun.* **9**(1), 948.
172. Shi L., Zhu W., Huang Y., Zhuo L., Wang S., Chen S., Zhang B., Ke B. (2022) Cancer-associated fibroblast-derived exosomal microRNA-20a suppresses the PTEN/PI3K-AKT pathway to promote the progression and chemoresistance of non-small cell lung cancer. *Clin. Transl. Med.* **12**(7), e989.
173. Kim D., Kim J.S., Cheon I., Kim S.R., Chun S.H., Kim J.J., Lee S., Yoon J.S., Hong S.A., Won H.S., Kang K., Ahn Y.H., Ko Y.H. (2022) Identification and characterization of cancer-associated fibroblast subpopulations in lung adenocarcinoma. *Cancers* (Basel). **14**(14), 3486.
174. Mathilakathu A., Wessolly M., Mairinger E., Uebner H., Kreidt D., Brcic L., Steinborn J., Greimelmaier K., Wohlschlaeger J., Schmid K.W., Mairinger F.D., Borchert S. (2022) Cancer-associated fibroblasts regulate kinase activity in mesothelioma cell lines via paracrine signaling and thereby dictate cell faith and behavior. *Int. J. Mol. Sci.* **23**(6), 3278.
175. Zhang G., Zheng H., Wang L. (2022) miR-491-3p functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer by targeting fibroblast growth factor 5. *Oncol. Rep.* **48**(3), 164.
176. Sugai M., Yanagawa N., Shikanai S., Hashimoto M., Saikawa H., Osakabe M., Saito H., Maemondo M., Sugai T. (2022) Correlation of tumor microenvironment-related markers with clinical outcomes in patients with squamous cell carcinoma of the lung. *Transl. Lung Cancer Res.* **11**(6), 975–990.
177. Wang Y., Lan W., Xu M., Song J., Mao J., Li C., Du X., Jiang Y., Li E., Zhang R., Wang Q. (2021) Cancer-associated fibroblast-derived SDF-1 induces epithelial-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma via CXCR4/ β -catenin/PPAR δ signalling. *Cell Death Dis.* **12**(2), 214.
178. Li H., Liu W., Zhang X., Wang Y. (2021) Cancer-associated fibroblast-secreted collagen triple helix repeat containing-1 promotes breast cancer cell migration, invasiveness and epithelial-mesenchymal transition by activating the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncol. Lett.* **22**(6), 814.
179. O'Connell J.T., Sugimoto H., Cooke V.G., MacDonald B.A., Mehta A.I., LeBleu V.S., Dewar R., Rocha R.M., Brentani R.R., Resnick M.B., Neilson E.G., Zeisberg M., Kalluri R. (2011) VEGF-A and tenascin-C produced by S100A4+ stromal cells are important for metastatic colonization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**(38), 16002–16007.
180. Su S., Chen J., Yao H., Liu J., Yu S., Lao L., Wang M., Luo M., Xing Y., Chen F., Huang D., Zhao J., Yang L., Liao D., Su F., Li M., Liu Q., Song E. (2018) CD10+GPR77+ cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness. *Cell.* **172**(4), 841–856.e16.
181. Brechbuhl H.M., Finlay-Schultz J., Yamamoto T.M., Gillen A.E., Cittelly D.M., Tan A.C., Sams S.B., Pillai M.M., Elias A.D., Robinson W.A., Sartorius C.A., Kabos P. (2017) Fibroblast subtypes regulate responsiveness of luminal breast cancer to estrogen. *Clin. Cancer Res.* **23**(7), 1710–1721.
182. Zheng S., Zou Y., Tang Y., Yang A., Liang J.Y., Wu L., Tian W., Xiao W., Xie X., Yang L., Xie J., Wei W., Xie X. (2022) Landscape of cancer-associated fibroblasts identifies the secreted biglycan as a protumor and immunosuppressive factor in triple-negative breast cancer. *Oncoimmunology.* **11**(1), 2020984.
183. Wang M., Feng R., Chen Z., Shi W., Li C., Liu H., Wu K., Li D., Li X. (2022) Identification of cancer-associated fibroblast subtype of triple-negative breast cancer. *J. Oncol.* **2022**, 6452636.
184. Wan X., Guan S., Hou Y., Qin Y., Zeng H., Yang L., Qiao Y., Liu S., Li Q., Jin T., Qiu Y., Liu M. (2021) FOSL2 promotes VEGF-independent angiogenesis by transcriptionally activating Wnt5a in breast cancer-associated fibroblasts. *Theranostics.* **11**(10), 4975–4991.
185. Li H., Liu W., Zhang X., Wang Y. (2021) Cancer-associated fibroblast-secreted collagen triple helix repeat containing-1 promotes breast cancer cell migration, invasiveness and epithelial-mesenchymal transition by activating the Wnt/ β -catenin pathway. *Oncol. Lett.* **22**(6), 814.
186. Mir S., Golden B.D.O., Griess B.J., Vengoji R., Tom E., Kosmacek E.A., Oberley-Deegan R.E., Talmon G.A., Band V., Teoh-Fitzgerald M.L. (2022) Upregulation of Nox4 induces a pro-survival Nrf2 response in cancer-associated fibroblasts that promotes tumorigenesis and metastasis, in part via Birc5 induction. *Breast Cancer Res.* **24**(1), 48.
187. Itoh G., Takagane K., Fukushi Y., Kuriyama S., Umakoshi M., Goto A., Yanagihara K., Yashiro M., Tanaka M. (2022) Cancer-associated fibroblasts educate normal fibroblasts to facilitate cancer cell spreading and T-cell suppression. *Mol. Oncol.* **16**(1), 166–187.
188. Zhang J., Li S., Zhao Y., Ma P., Cao Y., Liu C., Zhang X., Wang W., Chen L., Li Y. (2020) Cancer-associated fibroblasts promote the migration and invasion of gastric cancer cells via activating IL-17a/JAK2/STAT3 signaling. *Ann. Transl. Med.* **8**(14), 877.
189. Zhang J., Ji C., Li W., Mao Z., Shi Y., Shi H., Ji R., Qian H., Xu W., Zhang X. (2020) Tumor-educated neutrophils activate mesenchymal stem cells to promote gastric cancer growth and metastasis. *Front. Cell. Dev. Biol.* **8**, 788.
190. Zhao Z., Li W., Zhu L., Xu B., Jiang Y., Ma N., Liu L., Qiu J., Zhang M. (2022) Construction and verification of a fibroblast-related prognostic signature model for colon cancer. *Front. Genet.* **13**, 908957.
191. Dai G., Yao X., Zhang Y., Gu J., Geng Y., Xue F., Zhang J. (2018) Colorectal cancer cell-derived exosomes containing mir-10b regulate fibroblast cells via the PI3K/Akt pathway. *Bull. Cancer.* **105**(4), 336–349.
192. Huang T.X., Tan X.Y., Huang H.S., Li Y.T., Liu B.L., Liu K.S., Chen X., Chen Z., Guan X.Y., Zou C., Fu L. (2022) Targeting cancer-associated fibroblast-

- secreted WNT2 restores dendritic cell-mediated anti-tumour immunity. *Gut*. **71**(2), 333–344.
193. Liu B., Liu T., Liu Y., Feng X., Jiang X., Long J., Ye S., Chen D., Wang J., Yang Z. (2022) TSG-6 promotes cancer cell aggressiveness in a CD44-dependent manner and reprograms normal fibroblasts to create a prometastatic microenvironment in colorectal cancer. *Int. J. Biol. Sci.* **18**(4), 1677–1694.
 194. Yang M., Wei Z., Feng M., Zhu Y., Chen Y., Zhu D. (2021) Pharmacological inhibition and genetic knock-down of BCL9 modulate the cellular landscape of cancer-associated fibroblasts in the tumor-immune microenvironment of colorectal cancer. *Front. Oncol.* **11**, 603556.
 195. Bonollo F., Thalmann G.N., Kruithof-de Julio M., Karkampouna S. (2020) The role of cancer-associated fibroblasts in prostate cancer tumorigenesis. *Cancers*. **12**(7), 1887.
 196. Eiro N., Fernández-Gómez J.M., Gonzalez-Ruiz de León C., Fraile M., Gonzalez-Suarez J., Lobo-Rodríguez B., García-Rodríguez J., Escaf S., Vizoso F.J. (2022) Gene expression profile of stromal factors in cancer-associated fibroblasts from prostate cancer. *Diagnostics* (Basel). **12**(7), 1605.
 197. Akinjiyan F.A., Dave R.M., Alpert E., Longmore G.D., Fuh K.C. (2022) DDR2 expression in cancer-associated fibroblasts promotes ovarian cancer tumor invasion and metastasis through periostin-ITGB1. *Cancers* (Basel). **14**(14), 3482.
 198. Zeng L., Wang X., Wang F., Zhao X., Ding Y. (2022) Identification of a gene signature of cancer-associated fibroblasts to predict prognosis in ovarian cancer. *Front. Genet.* **13**, 925231.
 199. Cheng J.T., Deng Y.N., Yi H.M., Wang G.Y., Fu B.S., Chen W.J., Liu W., Tai Y., Peng Y.W., Zhang Q. (2016) Hepatic carcinoma-associated fibroblasts induce IDO-producing regulatory dendritic cells through IL-6-mediated STAT3 activation. *Oncogenesis*. **5**(2), e198.
 200. Jiao J., González Á., Stevenson H.L., Gagea M., Sugimoto H., Kalluri R., Beretta L. (2018) Depletion of S100A4+ stromal cells does not prevent HCC development but reduces the stem cell-like phenotype of the tumors. *Exp. Mol. Med.* **50**(1), e422.
 201. Zhang J., Chen L., Liu X., Kammertoens T., Blankenstein T., Qin Z. (2013) Fibroblast-specific protein 1/S100A4-positive cells prevent carcinoma through collagen production and encapsulation of carcinogens. *Cancer Res.* **73**(9), 2770–2781.
 202. Zhao X., Ding L., Lu Z., Huang X., Jing Y., Yang Y., Chen S., Hu Q., Ni Y. (2020) Diminished CD68+ cancer-associated fibroblast subset induces regulatory T-cell (Treg) infiltration and predicts poor prognosis of oral squamous cell carcinoma patients. *Am. J. Pathol.* **190**(10), 886–899.
 203. Costea D.E., Hills A., Osman A.H., Thurlow J., Kalna G., Huang X., Murillo C.P., Parajuli H., Suliman S., Kulasekara K.K., Johannessen A.C., Partridge M. (2013) Identification of two distinct carcinoma-associated fibroblast subtypes with differential tumor-promoting abilities in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* **73**(13), 3888–3901.
 204. Hassona Y., Cirillo N., Heesom K.J., Parkinson E.K., Prime S.S. (2014) Senescent cancer-associated fibroblasts secrete active MMP-2 that promotes keratinocyte dis-cohesion and invasion. *Br. J. Cancer*. **111**(6), 1230–1237.
 205. Rajthala S., Parajuli H., Dongre H.N., Ljøkel B., Hoven K.M., Kvalheim A., Lybak S., Neppelberg E., Sapkota D., Johannessen A.C., Costea D.-E. (2022) MicroRNA-138 abates fibroblast motility with effect on invasion of adjacent cancer cells. *Front. Oncol.* **12**, 833582.
 206. Haga K., Yamazaki M., Maruyama S., Kawaharada M., Suzuki A., Hoshikawa E., Chan N.N., Funayama A., Mikami T., Kobayashi T., Izumi K., Tanuma J.I. (2021) Crosstalk between oral squamous cell carcinoma cells and cancer-associated fibroblasts via the TGF- β /SOX9 axis in cancer progression. *Transl. Oncol.* **14**(12), 101236.
 207. Heidary Z., Ghaisari J., Moein S., Javanmard S.H. (2020) The double-edged sword role of fibroblasts in the interaction with cancer cells; an agent-based modeling approach. *PLoS One*. **15**(5), e0232965.
 208. Shi R., Tang Y.Q., Miao H. (2020) Metabolism in tumor microenvironment: implications for cancer immunotherapy. *Med. Comm.* **1**(1), 47–68.
 209. Zhao H., Yang L., Baddour J., Achreja A., Bernard V., Moss T., Marini J.C., Tudawe T., Seviour E.G., San Lucas F.A., Alvarez H., Gupta S., Maiti S.N., Cooper L., Peehl D., Ram P.T., Maitra A., Nagrath D. (2016) Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism. *Elife*. **5**, e10250.
 210. Sansone P., Savini C., Kurelac I., Chang Q., Amato L.B., Strillacci A., Stepanova A., Iommarini L., Mastroleo C., Daly L., Galkin A., Thakur B.K., Soplop N., Uryu K., Hoshino A., Norton L., Bonafé M., Cricca M., Gasparre G., Lyden D., Bromberg J. (2017) Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **114**(43), E9066–E9075.
 211. Gonda A., Kabagwira J., Senthil G.N., Wall N.R. (2019) Internalization of exosomes through receptor-mediated endocytosis. *Mol. Cancer Res.* **17**(2), 337–347.
 212. Yan W., Wu X., Zhou W., Fong M.Y., Cao M., Liu J., Liu X., Chen C.-H., Fadare O., Pizzo D.P., Wu J., Liu L., Liu X., Chin A.R., Ren X., Chen Y., Locasale J.W., Wang S.E. (2018) Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells. *Nat. Cell. Biol.* **20**(5), 597–609.
 213. Martinez-Outschoorn U.E., Whitaker-Menezes D., Lin Z., Flomenberg N., Howell A., Pestell R.G., Lisanti M.P., Sotgia F. (2011) Cytokine production and inflammation drive autophagy in the tumor microenvironment: role of stromal caveolin-1 as a key regulator. *Cell Cycle*. **10**(11), 1784–1793.
 214. Whitaker-Menezes D., Martinez-Outschoorn U.E., Lin Z., Ertel A., Flomenberg N., Witkiewicz A.K., Birbe R.C., Howell A., Pavlides S., Gandara R., Pestell R.G., Sotgia F., Philp N.J., Lisanti M.P. (2011) Evidence for a stromal-epithelial “lactate shuttle” in

- human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer associated fibroblasts. *Cell Cycle*. **10**(11), 1772–1783.
215. Sotgia F., Martinez-Outschoorn U.E., Pavlides S., Howell A., Pestell R.G., Lisanti M.P. (2011) Understanding the Warburg effect and the prognostic value of stromal caveolin-1 as a marker of a lethal tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* **13**(4), 213.
 216. Ullah M.S., Davies A.J., Halestrap A.P. (2006). The plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 alpha-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* **281**(14), 9030–9037.
 217. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Koutsopoulos A., Mendrinos S., Sivridis E. (2012) The metabolic interactions between tumor cells and tumor-associated stroma (TAS) in prostatic cancer. *Cancer Biol. Ther.* **13**(13), 1284–1289.
 218. Witkiewicz A.K., Whitaker-Menezes D., Dasgupta A., Philp N.J., Lin Z., Gandara R., Sneddon S., Martinez-Outschoorn U.E., Sotgia F., Lisanti M.P. (2012) Using the “reverse Warburg effect” to identify high risk breast cancer patients: stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle*. **11**(6), 1108–1117.
 219. Curry J.M., Tuluc M., Whitaker-Menezes D., Ames J.A., Anantharaman A., Butera A., Leiby B., Cognetti D.M., Sotgia F., Lisanti M.P., Martinez-Outschoorn U.E. (2013). Cancer metabolism, stemness and tumor recurrence: MCT1 and MCT4 are functional biomarkers of metabolic symbiosis in head and neck cancer. *Cell Cycle*. **12**(9), 1371–1384.
 220. Martinez-Outschoorn U.E., Lisanti M.P., Sotgia F. (2014) Catabolic cancer associated fibroblasts transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth. *Semin. Cancer Biol.* **25**, 47–60.
 221. Yang L., Achreja A., Yeung T.L., Mangala L.S., Jiang D., Han C., Baddour J., Marini J.C., Ni J., Nakahara R., Wahlig S., Chiba L., Kim S.H., Morse J., Pradeep S., Nagaraja A.S., Haemmerle M., Kyunghie N., Derichsweiler M., Plackemeier T., Mercado-Urbe I., Lopez-Berestein G., Moss T., Ram P.T., Liu J., Lu X., Mok S.C., Sood A.K., Nagrath D. (2016) Targeting stromal glutamine synthetase in tumors disrupts tumor microenvironment-regulated cancer cell growth. *Cell. Metab.* **24**(5), 685–700.
 222. Monti D., Sotgia F., Whitaker-Menezes D., Tuluc M., Birbe R., Berger A., Lazar M., Cotzia P., Draganova-Tacheva R., Lin Z., Domingo-Vidal M., Newberg A., Lisanti M.P., Martinez-Outschoorn U. (2017) Pilot study demonstrating metabolic and anti-proliferative effects of *in vivo* anti-oxidant supplementation with N-acetylcysteine in breast cancer. *Semin. Oncol.* **44**(3), 226–232.
 223. Zhang Y., Wei J., Xu J., Leong W.S., Liu G., Ji T., Cheng Z., Wang J., Lang J., Zhao Y., You L., Zhao X., Wei T., Anderson G.J., Qi S., Kong J., Nie G., Li S. (2018). Suppression of tumor energy supply by liposomal nanoparticle-mediated inhibition of aerobic glycolysis. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **10**(3), 2347–2353.
 224. Huang W., Zhang L., Yang M., Wu X., Wang X., Huang W., Yuan L., Pan H., Wang Y., Wang Z., Wu Y., Huang J., Liang H., Li S., Liao L., Liu L., Guan J. (2021) Cancer-associated fibroblasts promote the survival of irradiated nasopharyngeal carcinoma cells via the NF- κ B pathway. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **40**(1), 87.
 225. Chen X., Song E. (2019) Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts. *Nat. Rev. Drug Discov.* **18**(2), 99–115.
 226. Louault K., Bonneaud T.L., Séveno C., Gomez-Bougie P., Nguyen F., Gautier F., Bourgeois N., Loussouarn D., Kerdraon O., Barillé-Nion S., Jézéquel P., Campone M., Amiot M., Juin P.P., Souazé F. (2019) Interactions between cancer-associated fibroblasts and tumor cells promote MCL-1 dependency in estrogen receptor-positive breast cancers. *Oncogene*. **38**(17), 3261–3273.
 227. Zhang L., Yao J., Li W., Zhang C. (2018) MicroRNA-21 regulates cancer-associated fibroblast-mediated drug resistance in pancreatic cancer. *Oncol. Res.* **26**(6), 827–835.
 228. Lotti F., Jarrar A.M., Pai R.K., Hitomi M., Lathia J., Mace A., Gantt Jr G.A., Sukhdeo K., DeVecchio J., Vasanji A., Leahy P., Hjelmeland A.B., Kalady M.F., Rich J.N. (2013) Chemotherapy activates cancer-associated fibroblasts to maintain colorectal cancer-initiating cells by IL-17A. *J. Exp. Med.* **210**(13), 2851–2872.
 229. Kadel D., Zhang Y., Sun H.-R., Zhao Y., Dong Q.-Z., Qin L.X. (2019) Current perspectives of cancer-associated fibroblast in therapeutic resistance: potential mechanism and future strategy. *Cell Biol. Toxicol.* **35**(5), 407–421.
 230. Mutgan A.C., Besikcioglu H.E., Wang S., Friess H., Ceyhan G.O., Demir I.E. (2018) Insulin/IGF-driven cancer cell-stroma crosstalk as a novel therapeutic target in pancreatic cancer. *Mol. Cancer*. **17**(1), 66.
 231. Borriello L., Nakata R., Sheard M.A., Fernandez G.E., Sposto R., Malvar J., Blavier L., Shimada H., Asgharzadeh S., Seeger R.C., DeClerck Y.A. (2017) Cancer-associated fibroblasts share characteristics and protumorigenic activity with mesenchymal stromal cells. *Cancer Res.* **77**(18), 5142–5157.
 232. Guo H., Ha C., Dong H., Yang Z., Ma Y., Ding Y. (2019) Cancer-associated fibroblast-derived exosomal microRNA-98-5p promotes cisplatin resistance in ovarian cancer by targeting CDKN1A. *Cancer Cell Int.* **19**, 347.
 233. Zhang H., Deng T., Liu R., Ning T., Yang H., Liu D., Zhang Q., Lin D., Ge S., Bai M., Wang X., Zhang L., Li H., Yang Y., Ji Z., Wang H., Ying G., Ba Y. (2020) CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Mol. Cancer*. **19**(1), 43.
 234. Shiga K., Hara M., Nagasaki T., Sato T., Takahashi H., Takeyama H. (2015) Cancer-associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth. *Cancers (Basel)*. **7**(4), 2443–2458.
 235. Laklai H., Miroshnikova Y.A., Pickup M.W., Collisson E.A., Kim G.E., Barrett A.S., Hill R.C., Lakins J.N., Schlaepfer D.D., Mouw J.K., LeBleu V.S., Roy N., Novitskiy S.V., Johansen J.S., Poli V., Kalluri R., Iacobuzio-Donahue C.A., Wood L.D., Hebrok M., Hansen K., Moses H.L., Weaver V.M. (2016) Genotype tunes pancreatic ductal adenocarcinoma tissue tension to

- induce matricellular fibrosis and tumor progression. *Nat. Med.* **22**(5), 497–505.
236. Busch S., Acar A., Magnusson Y., Gregersson P., Rydén L., Landberg G. (2015) TGF- β receptor type-2 expression in cancer-associated fibroblasts regulates breast cancer cell growth and survival and is a prognostic marker in pre-menopausal breast cancer. *Oncogene*. **34**(1), 27–38.
 237. Provenzano P.P., Cuevas C., Chang A.E., Goel V.K., Von Ho D.D., Hingorani S.R. (2012) Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Cell*. **21**(3), 418–429.
 238. Kobayashi H., Enomoto A., Woods S.L., Burt A.D., Takahashi M., Worthley D.L. (2019) Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **16**(5), 282–295.
 239. Luga V., Zhang L., Vitoria-Petit A.M., Ogunjimi A.A., Inanlou M.R., Chiu E., Buchanan M., Hosein A.N., Basik M., Wrana J.L. (2012) Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. *Cell*. **151**(7), 1542–1556.
 240. Webber J.P., Spary L.K., Sanders A.J., Chowdhury R., Jiang W.G., Steadman R., Wymant J., Jones A.T., Kynaston H., Mason M.D., Tabi Z., Clayton A. (2015) Differentiation of tumour-promoting stromal myofibroblasts by cancer exosomes. *Oncogene*. **34**(3), 290–302.
 241. Richards K.E., Zeleniak A.E., Fishel M.L., Wu J., Littlepage L.E., Hill R. (2017) Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells. *Oncogene*. **36**(13), 1770–1778.
 242. Giusti I., DiFrancesco M., D'ascenzo S., Palmerini M.G., Macchiarelli G., Carta G., Dolo V. (2018) Ovarian cancer-derived extracellular vesicles affect normal human fibroblast behavior. *Cancer Biol. Ther.* **19**(8), 722–734.
 243. Bellei B., Migliano E., Picardo M. (2020) A framework of major tumor-promoting signal transduction pathways implicated in melanoma-fibroblast dialogue. *Cancers (Basel)*. **12**(11), 3400.

Cancer-Associated Fibroblasts: Heterogeneity and Bimodality in Oncogenesis

N. A. Lunina¹, *, D. R. Safina¹, and S. V. Kostrov¹

¹National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, 123182 Russia

*e-mail: lunina-na.img@yandex.ru

Malignant tumors are characterized by high cellular heterogeneity, including cancerous and non-malignant cells, as well as non-cellular components that are part of the tumor microenvironment. Cancer-associated fibroblasts often form a major component of the microenvironment, providing the very “soil” in which cancer cells thrive. Cancer-associated fibroblasts may contribute to tumor growth, invasion, metastasis, and resistance to therapy. However, clinical trials of treatment strategies targeting cancer-associated fibroblasts have largely failed. Moreover, there is evidence that cancer-associated fibroblasts are able to inhibit tumor development. In this review, we aimed to present the current understanding of the functional heterogeneity of cancer-associated fibroblasts, their bimodality in tumor development, and tumor progression. Understanding the tumor-promoting and tumor-inhibiting activities of cancer-associated fibroblasts may contribute to the development of new diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: cancer-associated fibroblasts, heterogeneity, markers, oncogenesis, metastasis, tumor stroma, tumor microenvironment