

УДК 576.5

doi: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ: КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ РАКА, ИНВАЗИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

А. Атаи¹, В.В. Соловьева¹, А.А. Ризванов¹, С.Ш. Араб²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

²Университет Тарбиат Модарес, г. Тегеран, 14115-111, Иран

Аннотация

Микроокружение опухоли состоит из белков внеклеточного матрикса, преимущественно коллагена, а также из широкого спектра опухоль-ассоциированных клеток, в том числе из фибробластов, нейтрофилов, макрофагов и кровеносных сосудов. Данные компоненты играют ключевую роль в поддержании роста и прогрессии опухоли, особенно на начальных стадиях метастазирования, и определяют физиологию опухолевых клеток. Взаимодействие между опухолевыми и опухоль-ассоциированными клетками в микроокружении опухоли не только оказывает стимулирующее действие на рост опухоли, ее метастазирование, но и индуцирует эпителиально-мезенхимный переход и ангиогенез, а также способствует развитию устойчивости к лекарственной и лучевой терапии. Важными элементами множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток являются ионные каналы и транспортеры.

Поскольку микроокружение опухоли способствует многим процессам, связанным с ее развитием, инвазией и метастазированием, его компоненты представляют интерес при разработке новых таргетных противоопухолевых препаратов, нацеленных на стромальный, иммунный компоненты микроокружения опухоли, а также внеклеточный матрикс, ангиогенные факторы, ионные каналы и транспортеры.

В настоящем обзоре обсуждаются основные процессы и взаимодействия, происходящие в микроокружении опухоли и влияющие на эффективность противоопухолевой терапии. Особое внимание уделяется стромальным и иммунным клеткам, участвующим в развитии опухоли, и факторам, опосредующим развитие лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: воспаление, микроокружение опухоли, опухолевые клетки, инвазия опухоли, лекарственная устойчивость, ионные каналы, транспортеры

Введение

Микроокружение является специфической средой злокачественной опухоли, в которой она развивается, и включает окружающие кровеносные сосуды, различные типы стромальных клеток, иммунные клетки, воспалительные клетки костного мозга, клетки-предшественницы, а также сигнальные молекулы (цитокины, хемокины, факторы роста и др.) и внеклеточный матрикс (ВМ) (рис. 1). Взаимодействие клеток микроокружения между собой и с опухолевыми клетками приводит к изменению их фенотипа, экспрессии генов и функций. Микроокружение опухоли (МО) может управлять нерегулярной функцией тканей и играть

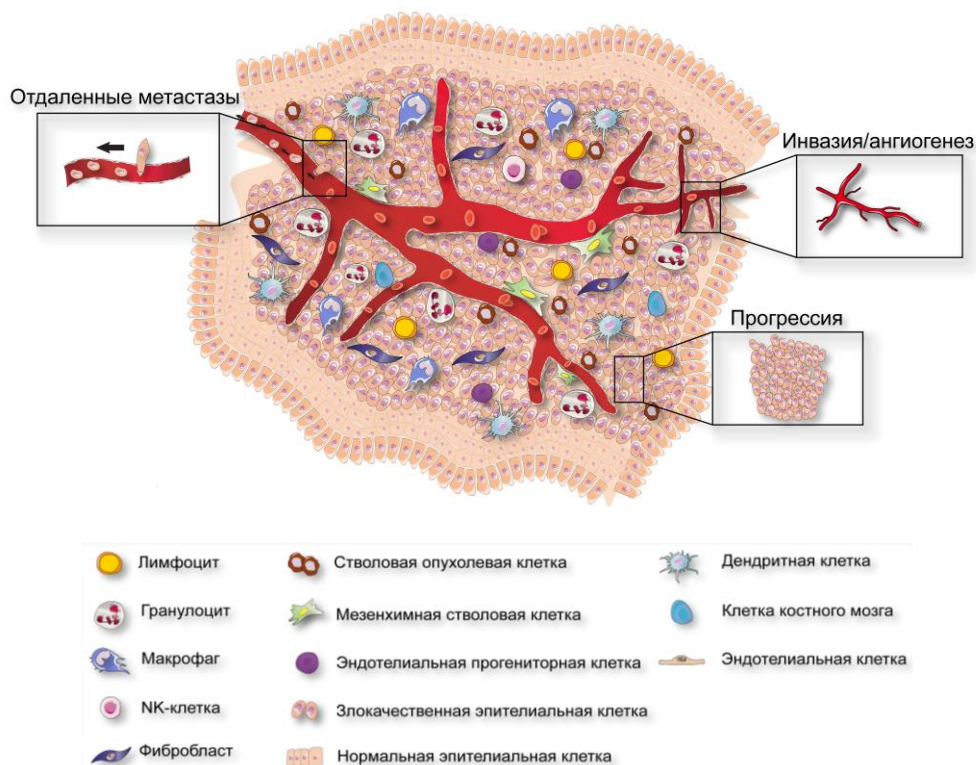


Рис. 1. Основные компоненты микроокружения опухоли

важную роль в последующем развитии более агрессивных и устойчивых к терапии форм злокачественных новообразований [1]. Еще в начале 80-х годов XIX в. Стивен Пейджет предложил гипотезу «семян и почвы», которая указывает, что микроокружение (продуктивная почва) необходимо для развития опухолевых клеток (семян). В настоящее время возросло понимание ключевой роли микроокружения в развитии опухоли и лекарственной устойчивости: опухоль больше не рассматривается в качестве производной одной трансформированной клетки, а является результатом взаимодействия различных опухоль-ассоциированных клеточных популяций с аномальным фенотипом и функциями, которые способствуют канцерогенезу [2].

В настоящем обзоре обсуждаются основные процессы и взаимодействия, происходящие в МО и влияющие на эффективность противоопухолевой терапии.

1. Общая характеристика компонентов микроокружения опухоли и связанных с ними процессов

1.1. Микроокружение опухоли состоит из опухолевых, опухоль-ассоциированных клеток и сигнальных молекул. Различные типы стромальных клеток МО рекрутируются из смежных с опухолью нормальных тканей. Главным источником стромальных клеток МО является костный мозг. Основными типами стромальных клеток, участвующими в прогрессии опухоли, являются клетки крови и лимфатической системы, перициты, фибробласты и клетки костного

мозга, включая нейтрофилы, тучные клетки, моноциты/макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, мезенхимные стволовые клетки (МСК), а также эпителиальные и эндотелиальные клетки [1, 3].

Опухоль-ассоциированные клетки после взаимодействия с опухолевыми клетками приобретают аномальный фенотип и функции для поддержания процесса канцерогенеза. Например, опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) секретируют большое количество онкогенных протеаз, цитокинов и факторов роста, способствующих росту, васкуляризации опухоли и ее инвазии в окружающие ткани. Одним из механизмов активации инвазивности опухолевых клеток опухоль-ассоциированными макрофагами является паракринная петля: ОАМ секретируют эпидермальный фактор роста (англ. epidermal growth factor, EGF), что приводит к повышению инвазивности и миграции клеток рака молочной железы, экспрессирующих EGF [4]. Известно, что ОАМ являются необходимым фактором, опосредующим инвазию, миграцию и метастазирование опухолевых клеток: после взаимодействия с ОАМ опухолевые клетки проявляют повышенную инвазивную и преметастатическую активность. ОАМ также способствуют увеличению способности опухолевых клеток адгезироваться к эндотелиальным клеткам. Более того, ОАМ опосредуют трансэндотелиальную миграцию опухолевых клеток [5]. Таким образом, опухолевые клетки не проявляют инвазивных свойств без участия клеток стромального микроокружения.

Значительный вклад в прогрессию и рост опухоли вносят иммуносупрессивные клетки, такие как миелоидные супрессорные клетки и регуляторные Т-лимфоциты (англ. regulatory T cells, Treg). Данные типы клеток блокируют иммунный ответ против опухоли посредством нарушения презентации антигена дендритными клетками, ингибированием пролиферации, активации В- и Т-лимфоцитов или цитотоксической активности НК-клеток [3].

Важным стромальным компонентом опухоли являются МСК – мультипотентные клетки, способные дифференцироваться в остеобласты, адипоциты, хондроциты и другие клетки мезенхимного происхождения [6–9]. МСК играют важную роль в развитии различных типов опухолей. Рекрутирование МСК в МО опосредуется главным образом секрецией ряда воспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов (англ. platelet-derived growth factor, PDGF), фактор роста гепатоцитов (англ. hepatocyte growth factor, HGF) и фактор стромальных клеток 1 α (англ. stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) [1, 8, 10, 11].

В опухолевой ткани МСК также могут дифференцироваться в опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ), которые проявляют сходный с МСК фенотип и секретируют те же цитокины и факторы роста. Однако ОАФ секретируют более высокие уровни трансформирующего фактора роста β (англ. transforming growth factor β , TGF- β), сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), интерлейкина (англ. interleukin, IL) 4 и IL-10, а также экспрессируют специфические маркеры, в том числе α -гладкомышечный актин (англ. α -smooth muscle actin, α -SMA), десмин, фибробласт-специфический белок (англ. fibroblast specific protein, FSP), рецептор PDGF- β и белок активации фибробластов (англ. fibroblast activation protein, FAP) [12]. Повышенная секреция VEGF поддерживает васкуляризацию развивающейся опухоли [13].

ОАФ являются перепрограммированным вариантом нормальных тканевых фибробластов. Однако нормальные фибробласты обычно подавляют рост эпителиальных клеток, облученные и ОАФ проявляют противоположные свойства, поддерживая пролиферативный потенциал, выживаемость, инвазивность паренхиматозных опухолевых клеток и повышая секрецию белков ВМ [12]. Помимо стромального компонента в прогрессию опухоли вносят значительный вклад внеклеточные факторы, такие как низкая презентация антигена, высокое давление интерстициальной жидкости и ремоделирование ВМ [13].

1.2. Внеклеточный матрикс как ключевой фактор развития и прогрессии опухоли. ВМ является физиологически активным компонентом тканей и обеспечивает межклеточную коммуникацию, клеточную адгезию и пролиферацию. ВМ состоит из взаимосвязанной сети воды, минералов, протеогликанов и волокнистых белков, продуцируемых резидентными клетками. Тем не менее каждый орган имеет уникальный состав этих элементов, таким образом обеспечивая определенное тканеспецифичное функционирование. Метастатический потенциал опухоли определяется архитектурой и составом МО в отношении структурных и биохимических свойств ВМ (морфология коллагеновой и волокнистой сети, толщина волокон, развитие соединений между волокнами и пропорции мигрирующих клеток). ВМ состоит из широкого спектра молекул, включая структурные белки (коллаген и эластин), молекулы клеточной адгезии (фибронектин и витронектин), различные гликопротеины (ламинин), протеогликаны, полисахариды и гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота и сульфат гепарина) [14]. В микроокружении опухоли ВМ продуцируется как опухолевыми, так и стромальными клетками: оба типа клеток также участвуют в ремоделировании ВМ путем секреции протеаз [15]. Процесс ремоделирования ВМ приводит к высвобождению биологически активных молекул, содержащихся в нем, например VEGF и продуктов расщепления белков ВМ [16]. Матриксная инвазия является необходимым условием для прогрессии опухоли и метастазирования и зависит от экспрессии молекул, катализирующих связывание белков ВМ, и матриксных ферментов, участвующих в ремоделировании ВМ.

Опухолевые клетки находятся под механическим давлением, возникающим из-за компонентов ВМ, которое облегчается с помощью интегрин-зависимой адгезии. Адгезия клеток к ВМ обеспечивается трансмембранными гетеродимерными рецепторами интегрин. Во время развития организма интегрин индуцирует морфогенез ткани, определяя, с какими компонентами ВМ будет связываться клетка. Интегрины являются основными медиаторами контактов клетка-ВМ. Присоединение интегрин к лиганду приводит к образованию фокальных контактов, которые связаны с внутриклеточным актиновым цитоскелетом [17]. Киназа фокальных контактов (англ. focal adhesion kinase, p125FAK) представляет собой цитоплазматическую тирозинкиназу, которая во время адгезии клеток опосредует развитие фокальной адгезии через фосфорилирование тирозина ряда белков фокальной адгезии, таких как паксиллин, таллин и цитоплазматические домены интегринов. Данный фермент является одним из факторов, активируемых после интегрин-зависимой адгезии. С другой стороны, увеличение жесткости является индикатором фокальных контактов, а также свидетельствует об увеличении Rho-зависимой

сократимости актин-миозина. Таким образом, жесткость ткани может стимулировать направление миграции клеток [18]. При раке молочной железы показано, что механические свойства ВМ могут быть реконструированы опухолевыми клетками, что приводит к жесткости опухолевой ткани за счет поперечного сшивания коллагена и увеличения размера фокальных контактов [19].

Ингибирование сигнальных функций интегрина приводит к подавлению инвазии опухоли, и, таким образом, ингибиторы интегрина считаются перспективными средствами для противоопухолевой терапии. Показана эффективность следующих таргетных ингибиторов интегрина на различных типах опухолей: витаксин (MEDI-523) – гуманизированное моноклональное антитело (МКА) к интегрину $\alpha v \beta 3$, циленгитид (EMD 121974) – высокоселективный ингибитор интегрина $v v 5$, CNTO 95 – человеческое МКА к интегрину αv , ATN-161 – интегрин-связывающий пептид, нацеленный на интегрин $\alpha 5 \beta 1$ -I и $\alpha v \beta 3$, E7820 – производное сульфонида, ингибирует экспрессию интегрин $\alpha 2$ и волоциксимаб (Eos-200-4, M-200) – химерное МКА к интегрину $\alpha 5 \beta 1$ [20].

Снижение секреции лизилоксидазы (англ. lysyl oxidase, LOX), являющейся медь-зависимой аминоксидазой, катализирует связывание коллагена, эластина и фибриллина во ВМ и, следовательно, приводит к его жесткости. Показано, что снижение секреции LOX ингибирует развитие инвазивной аденокарциномы молочной железы [21]. Кроме того, пероксид водорода, который образуется в качестве побочного продукта LOX, активирует внутриклеточный белок Rac1 из суперсемейства ГТФаз, что приводит к увеличению инвазивных и миграционных свойств опухолевых клеток. Хотя LOX, по-видимому, является потенциальной мишенью для ингибирования прогрессирования опухоли, в настоящее время отсутствуют клинические примеры эффективного применения ингибиторов LOX в противоопухолевой терапии [22].

1.3. Нарушение иммунных реакций облегчает инвазию и прогрессирование опухоли. Хроническое воспаление – важный фактор риска образования опухоли, а избыточная экспрессия медиаторов воспаления является основной характеристикой МО и может способствовать канцерогенезу, прогрессированию опухоли и метастазированию [23]. Так, при наследственном панкреатите риск развития рака поджелудочной железы достигает 40% при отсутствии своевременного лечения [24]. Воспалительный ответ также может привести к прогрессии опухоли за счет увеличения нестабильности генома и секреции факторов роста [25]. Например, респираторный взрыв в нейтрофилах, который приводит к образованию супероксидных интермедиатов, необходим для уничтожения патогенов. Следовательно, активные формы кислорода способствуют увеличению нестабильности генома в зонах хронического воспаления и генотоксичности, в том числе вызывая разрывы в цепях ДНК, а также играют важную роль в активации канцерогенов [26].

Значительную роль в патогенезе аутоиммунных и онкологических заболеваний играют иммунорегуляторные клетки, которые происходят как из лимфоидных, так и из миелоидных клеток. Наиболее изученными иммуносупрессивными клетками лимфоидного происхождения являются Treg, экспрессирующие CD4 и α -цепь рецептора IL-2 (IL-2R α) [27]. Гистологические исследования биоптатов

опухолей показывают, что Treg обычно находятся вокруг опухолевой массы, подавляя таким образом противоопухолевый иммунный ответ организма [28].

Иммуносупрессивное свойство МО в основном связано с прекращением праймирования иммунной системы против специфического опухолевого антигена посредством иммуногенного сигнала от опухоли. Многие типы иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, принимают участие в этом процессе [23]. Кроме того, помимо опухолевых и иммунных клеток, стромальные клетки микроокружения могут также продуцировать регуляторные цитокины и медиаторы, участвуя таким образом в иммунной регуляции [29]. Цитокины с плейотропным иммуномодулирующим действием, находящиеся в МО, способствуют пролиферации опухолевых клеток путем ингибирования апоптоза (запрограммированная гибель клеток), запуска эпителиально-мезенхимного перехода (ЭМП) в опухолевых клетках, активации хемокинов для рекрутирования иммунных клеток, а также посредством индукции лекарственной устойчивости [30]. Таким образом, взаимодействие между опухолевыми клетками и клетками, инфильтрирующими опухоль, способствует модуляции иммунных реакций и играет значительную роль в иммуносупрессии.

Некоторые инфекционные агенты также могут способствовать злокачественной трансформации клеток, например шистосомы (род трематод из отряда *Strigeidida*) участвуют в развитии рака мочевого пузыря [31], *Helicobacter pylori* – рака желудка [32] и вирус папилломы человека – рака шейки матки [33].

1.4. Микроокружение играет важную роль в инвазии и метастазировании опухоли. Метастазирование представляет собой многогранный процесс, включающий локальную инвазию опухолевых клеток и миграцию в окружающую строму с последующим проникновением в кровоток (интравазия), выходом из кровотока (экстравазией) и ростом в отдаленной ткани. Альтерации в МО могут быть связаны с частотой инвазии и метастазирования. Данные альтерации приводят к изменению клеточной адгезии, например, опухолевые клетки начинают проявлять сниженный адгезивный потенциал, отмечается ингибирование экспрессии E-кадгерина посредством ЭМП. Снижение межклеточной адгезии также может быть обусловлено мутациями в гене E-кадгерина, что приводит к его деградации в протеасоме или дисфункции. Еще одним фактором может стать интернализация E-кадгерина с помощью инсулиноподобного фактора роста 1 (англ. insulin-like growth factor 1, IGF1) [34]. С другой стороны, избыточное метилирование промотора E-кадгерина и инактивация ингибиторов транскрипции, таких как SNAIL и FOXC2, также снижают экспрессию гена E-кадгерина [35]. Более того, E-кадгерин переходит на N-кадгерин (маркер мезенхимных клеток), и опухолевые клетки начинают взаимодействовать со стромальными клетками через N-кадгерин, тем самым приобретая способность к инвазии в окружающую строму [36].

Интегрины V3 и $\alpha\beta 1$ также ассоциируются с метастазированием, опосредуя адгезию циркулирующих опухолевых клеток к сосудистой сети. В процесс метастазирования также вовлекаются различные факторы роста, например TGF- β , PDGF, EGF, цитокины, такие как IL-8, и различные компоненты BM [37]. Например, инфильтрирующие макрофаги запускают передачу сигналов TGF- β посред-

ством секреции фактора некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α , TNF- α) [38]. Связывание TGF- β с рецепторами TGF- β R1/TGF- β R2 приводит к транскрипционной регуляции ЭМП [39].

Другим важным фактором метастазирования является разрушение базальной мембраны и ВМ. Базальная мембрана является барьером для проникновения трансформированных опухолевых клеток в окружающую строму и протеолитически разрушается в процессе инвазии протеазами ВМ. В обычных условиях специфическая локализация и ингибиторы подавляют активность протеаз, но опухолевые клетки используют различные механизмы, чтобы нарушить эту регуляцию и индуцировать протеолитическое расщепление базальной мембраны [40].

В связи с этим можно сделать вывод, что МО может играть важную роль в прогрессии и инвазии опухоли, следовательно, компоненты микроокружения могут рассматриваться в качестве потенциальных терапевтических мишеней, в частности при метастатическом раке.

1.5. Ионные каналы и транспортеры в микроокружении опухоли определяют развитие множественной лекарственной устойчивости. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) к химиотерапии является основной проблемой при лечении злокачественных новообразований. МЛУ может развиваться по различным механизмам, включая снижение поглощения лекарственных веществ, увеличение их оттока и блокирование путей апоптоза, вызываемого лекарственными препаратами. Резистентность опухолевых клеток к химиотерапевтическим агентам может быть как врожденным свойством (внутренняя резистентность), так и приобретенным во время проведения химиотерапии (внешняя резистентность). Внутренняя резистентность часто связана с дифференцировкой клеток или с генетическими изменениями, которые происходят во время инициации образования опухоли. Внешняя резистентность возникает посредством экспансии редких генетических вариантов в популяции опухолевых клеток вследствие пролиферации резистентных к терапии опухолевых клеток [41].

Важнейшая роль в развитии химиорезистентности принадлежит ионным каналам и транспортерам, которые способствуют выкачиванию (эфлюксу) лекарственных веществ из опухолевой клетки, а также участвуют в модуляции путей апоптоза. В клетках МО экспрессируются следующие ионные каналы и транспортеры: кальциевые (Ca^{2+}), калиевые (K^+), магниевые (Mg^{2+}), хлоридные (Cl^-), каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (англ. transient receptor potential (TRP) channel, TRPC), TRPC суперсемейства М (англ. transient receptor potential cation channel subfamily M, TRPM), ванилоидный TRPC (англ. transient receptor potential channels, of the vanilloid subtype, TRPV), Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы (K_{Ca}) и различные транспортеры [42]. Сложные типы ионных каналов, такие как потенциал-управляемые K^+ -каналы, TRPM7, Orai и Clswell, участвуют в активации Т-лимфоцитов. Эти каналы способствуют притоку Ca^{2+} и инициации активации Т-клеток. Существуют также уникальные каналы (такие как $\text{Kv}1.3$ и $\text{K}_{\text{Ca}}1.3\text{K}^+$), которые регулируют длительность и силу сигнала Ca^{2+} . Кроме того, баланс между ионными каналами указывает на важные маркеры активации лимфоцитов, которые являются потенциальными мишенями для разработки противоопухолевых препаратов [42, 43].

Табл. 1

Роль ионных каналов и транспортеров в развитии химиорезистентности опухоли

Название канала	Тип опухоли	Механизм действия	Ссылки
Ca ²⁺ -каналы плазматической мембраны Orai1, Orai3 и Stim1	Остеосаркома, аденокарцинома поджелудочной и молочной железы, карцинома яичника, гепатоцеллюлярная карцинома	Защита от апоптоза при химиотерапии цисплатином, 5-фторурацилом, гемцитабином, паклитакселом. Экспрессия каналов может активироваться сигнальными путями PI3K/Akt/mTOR, NF-κB (p65) и ERK. Способны опосредовать TGF-индуцированную экспрессию Snai1, белка-супрессора транскрипции, опосредующего эпителиально-мезенхимный переход	[47–52]
Ca ²⁺ -каналы плазматической мембраны TRPV1 и TRPV2	Рак молочной железы, глиобластома	Снижение экспрессии каналов защищает опухолевые клетки от апоптоза при химиотерапии темозоломидом, кармустином, доксорубицином и 5-фторурацилом	[53, 54]
Ca ²⁺ -каналы плазматической мембраны TRPM2 и TRPM8	Рак желудка и молочной железы, остеосаркома	Защита от апоптоза при химиотерапии паклитакселом и доксорубицином, вызванная активацией сигнальных путей Akt, Akt-GSK-3 и JNK	[55, 56]
Ca ²⁺ -каналы плазматической мембраны TRPC1, TRPC5 и TRPC6	Рак яичников и молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома	Лекарственная устойчивость, опосредованная аутофагией и модуляцией сигнальных путей CaMKK/AMPK/mTOR	[57–59]
Ca ²⁺ -внутриклеточные каналы IP3R1	Рак мочевого пузыря, эпителиальный рак легких	Защита от апоптоза при химиотерапии цисплатином. Высокие уровни экспрессии IP3R1 обратно коррелируют с лекарственной устойчивостью	[60, 61]
K ⁺ -каналы	Рак желудка и яичников, колоректальный рак	Устойчивость опухолевых клеток к цисплатину, винкристину, паклитакселу, адриамицину и гидроксиметилфлуридину	[62, 63]
Cl ⁻ -каналы	Карцинома молочной железы, рак желудка, метастатический рак желчного пузыря, колоректальный рак, глиома, рак носоглотки, рак яичников, гепатоцеллюлярная карцинома и др.	Эти каналы участвуют в регуляции клеточного цикла (переход от G1 к S-фазе). Сверхэкспрессия Cl ⁻ каналов приводит к развитию МЛУ	[64, 65]

Mg ²⁺ -каналы Mrs2	Рак желудка и поджелудочной железы, колоректальный рак и др.	Избыточная экспрессия Mrs2 ингибирует адриамицин-индуцированный апоптоз, вероятно, подавляя Вах-индуцированное высвобождение цитохрома-С с помощью митохондрий	[66, 67]
ABC-транспортеры	Рак молочной железы, яичников, анапластический рак щитовидной железы и др.	Повышенная экспрессия транспортеров опосредует лекарственную устойчивость ко многим химиотерапевтическим препаратам	[68–70]

Исследования МЛУ показали, что транспорт лекарств является тщательно контролируемым процессом. Обнаружено, что этот процесс регулируется членами семейства белков-транспортеров АТФ-связывающей кассеты (англ. ATP-binding cassette, ABC). Р-гликопротеин (англ. P glycoprotein, P-gp), также известный как ABCB1, стал первым идентифицированным ABC-транспортером [44]. В настоящее время у людей идентифицировано 49 различных ABC-транспортеров. Сверхэкспрессия специфических ABC-транспортеров в опухолевых клеточных линиях и опухолях приводит к МЛУ. Суперсемейство ABC-транспортеров включает мембранные белки, которые экструдируют широкий спектр субстратов через клеточные мембраны. Со времени открытия P-gp было обнаружено все больше химиотерапевтических препаратов, транспортируемых ABC-транспортерами [45]. Более подробно ионные каналы и транспортеры описаны в табл. 1.

Показано, что у нормальных и опухолевых эндотелиальных клеток профиль экспрессии генов и поверхностные маркеры отличаются, что может быть вызвано экспрессией ионных каналов и транспортеров. Учитывая роль эндотелиальных клеток в развитии и васкуляризации опухоли, ионные каналы и транспортеры могут рассматриваться в качестве потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии: показано, что блокировка активности каналов и транспортеров ингибирует рост некоторых опухолей *in vitro* и *in vivo* [46].

МО состоит из клеток врожденного и адаптивного иммунитета, являющихся основным элементом иммунной системы [71]. Макрофаги экспрессируют каналы внутреннего выпрямления K_{IR}, которые участвуют в клеточной адгезии и, в свою очередь, влияют на Ca²⁺-зависимую активацию макрофагов [72]. Макрофаги также экспрессируют P2X-пуриноцептор 7 (англ. P2X purinoceptor 7, P2X7), который опосредует высвобождение лизосомного катепсина, что способствует ремоделированию ВМ и оказывает значительное влияние на развитие злокачественной опухоли [73].

1.6. Другие факторы микроокружения опухоли, индуцирующие развитие лекарственной устойчивости. МО обеспечивает опухолевые клетки защитой от воздействия лекарственных агентов, что обеспечивает выживание злокачественной клетки после первоначального воздействия химиотерапевтическим препаратом и развитие у нее *de novo* лекарственной устойчивости (так называемая приобретенная лекарственная устойчивость). Взаимодействия между опухоле-

выми клетками, цитокинами, гормонами, факторами роста и ВМ могут влиять на чувствительность клеток к апоптозу [74].

Показано, что повышенная аутокринная секреция факторов роста, включая IL-1, IL-4, IL-6 и IL-8, наблюдалась в опухолевых клетках с МЛУ по сравнению с опухолевыми клетками, чувствительными к лекарствам. Например, доказана корреляция между активностью IL-6 в ОАФ, входящих в состав опухолевой стромы, и МЛУ клеток рака желудка. Результаты показали, что IL-6 является секреторным белком, специфичным для фактора сборки хроматина 1 (англ. chromatin assembly factor 1, CAF1), который обеспечивает химиорезистентность клеток рака желудка посредством паракринной передачи сигналов. Более того, применение тоцилизумаба, моноклонального антитела против рецептора IL-6, препятствовало ОАФ-опосредованному ингибированию апоптоза как *in vitro*, так и *in vivo* [75]. Вышеописанные данные показывают потенциальное терапевтическое использование ингибиторов IL-6 для увеличения чувствительности к противоопухолевым агентам в клетках рака желудка.

Показана также связь между сверхэкспрессией IL-8 в опухолевой ткани у пациентов с раком яичников и низкой чувствительностью к различным химиотерапевтическим агентам. МЛУ в клетках рака яичников, вызванная сверхэкспрессией IL-8, связана не только с активацией передачи сигналов Ras/MEK/ERK и PI3K/Akt, но и со сверхэкспрессией генов, связанных с МЛУ (ABC1, XIAP, Bcl-xL и Bcl-2), а также со сниженной протеолитической активацией каспазы-3 [76]. Таким образом, модуляция сигнального пути IL-8 или экспрессии IL-8 может стать потенциальной стратегией лечения рака яичников с МЛУ.

Химиорезистентность опухолевых клеток может быть повышена не только за счет внутриклеточных факторов, но также за счет увеличения уровня внеклеточных факторов роста фибробластов (англ. fibroblast growth factors, FGFs), присутствующих в МО метастатических и солидных опухолей. Показано, что препараты с различными механизмами действия, включая 5-фторурацил, доксорубин и паклитаксел, были неэффективны против опухолей с повышенным уровнем FGFs. Для подтверждения важности FGFs в развитии химиорезистентности опухолей С. Сонг с соавторами применили сурамин (ингибитор FGFs), который эффективно препятствовал развитию МЛУ в опухолях с повышенным уровнем FGFs [77].

Лекарственная устойчивость, опосредованная клеточной адгезией, наблюдается в некоторых типах опухолей, например при множественной миеломе (ММ) [78]. В гематологических и солидных опухолях интегрин- $\beta 1$, который связывается с фибронектином, ассоциируется с устойчивостью к нескольким классам химиотерапевтических агентов, таких как этопозид, доксорубин, мелфалан и митоксантрон. Интегрин-зависимая адгезия защищает опухоли от ряда апоптотических раздражителей с помощью различных механизмов, таких как ингибирование расщепления каспазы 3 и ингибирование апоптоза, вызываемого химиотерапевтическими агентами. Кроме того, прямой контакт между опухолевыми клетками и компонентами микроокружения запускает механизмы устойчивости опухолевых клеток, способствуя дальнейшим трансформациям злокачественной клетки и приобретению МЛУ [79].

При некоторых типах рака лекарственная устойчивость также может индуцироваться ангиогенезом, например при немелкоклеточном раке легкого. Исследование, проведенное на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого человека и клинических образцах, показало, что более высокая экспрессия рецептора VEGF-R2 в опухолевых клетках ассоциируется с повышенным уровнем экспрессии фактора 1 α , индуцируемого гипоксией (англ. hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) и устойчивостью к химиотерапии на основе платины [80].

Заключение

Поскольку МО способствует многим процессам, опосредующим развитие опухоли, ее инвазию и метастазирование, его компоненты представляют интерес для разработки новых таргетных противоопухолевых препаратов, нацеленных на стромальный, иммунный компоненты МО, а также ВМ, ангиогенные факторы, ионные каналы и транспортеры и др. Таким образом, понимание механизмов взаимодействия клеток опухоли с другими его компонентами является важной и неотъемлемой задачей для достижения успеха в терапии онкологических заболеваний.

Благодарности. Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров, а также при финансовой поддержке РФФИ (проект №18-04-01133).

Литература

1. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Tazetdinova L.G., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Application of mesenchymal stem cells for therapeutic agent delivery in anti-tumor treatment // *Front. Pharmacol.* – 2018. – V. 9. – Art. 259, P. 1–10. – doi: 10.3389/fphar.2018.00259.
2. Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Cell culture based *in vitro* test systems for anticancer drug screening // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2020. – V. 8. – Art. 322, P. 1–9. – doi: 10.3389/fbioe.2020.00322.
3. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Green A.R., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – V. 8. – Art. 402, P. 1–24. – doi: 10.3389/fcell.2020.00402.
4. Goswami S., Sahai E., Wyckoff J.B., Cammer M., Cox D., Pixley F.J., Stanley E.R., Segall J.E., Condeelis J.S. Macrophages promote the invasion of breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop // *Cancer Res.* – 2005. – V. 65, No 12. – P. 5278–5283. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1853.
5. Laviron M., Boissonnas A. Ontogeny of tumor-associated macrophages // *Front. Immunol.* – 2019. – V. 10. – Art. 1799, P. 1–7. – doi: 10.3389/fimmu.2019.01799.
6. Solovyeva V.V., Salafutdinov I.I., Martynova E.V., Khaiboullina S.F., Rizvanov A.A. Human adipose derived stem cells do not alter cytokine secretion in response to the genetic modification with pEGFP-N2 plasmid DNA // *World Appl. Sci. J.* – 2013. – V. 26, No 7. – P. 968–972. – doi: 10.5829/idosi.wasj.2013.26.07.13539.

7. Solovyeva V.V., Salafutdinov I.I., Tazetdinova L.G., Khaiboullina S.F., Masgutov R.F., Rizvanov A.A. Genetic modification of adipose derived stem cells with recombinant plasmid DNA pBud-VEGF-FGF2 results in increased of IL-8 and MCP-1 secretion // *J. Pure Appl. Microbiol.* – 2014. – V. 8. – P. 523–528.
8. Gilazieva Z.E., Tazetdinova L.G., Arkhipova S.S., Solovyeva V.V., Rizvanov A.A. Effect of cisplatin on ultrastructure and viability of adipose-derived mesenchymal stem cells // *BioNanoScience.* – 2016. – V. 6, No 4. – P. 534–539. – doi: 10.1007/s12668-016-0283-0.
9. Ataei A., Solovyeva V.V., Poorebrahim M., Blatt N.L., Salafutdinov I.I., Sahin F., Kiyasov A.P., Yalvac M.E., Rizvanov A.A. A genome-wide analysis of mrna expression in human tooth germ stem cells treated with pluronic p85 // *BioNanoScience.* – 2016. – V. 6, No 4. – P. 392–402. – doi: 10.1007/s12668-016-0254-5.
10. Kitaeva K.V., Prudnikov T.S., Gomzikova M.O., Kletukhina S.K., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Analysis of the interaction and proliferative activity of adenocarcinoma, peripheral blood mononuclear and mesenchymal stromal cells after co-cultivation in vitro // *BioNanoSci.* – 2019. – V. 9, No 2. – P. 502–509. – doi: 10.1007/s12668-019-00625-z.
11. Chulpanova D.S., Solovyeva V.V., James V., Arkhipova S.S., Gomzikova M.O., Garantina E.E., Akhmetzyanova E.R., Tazetdinova L.G., Khaiboullina S.F., Rizvanov A.A. Human mesenchymal stem cells overexpressing interleukin 2 can suppress proliferation of neuroblastoma cells in co-culture and activate mononuclear cells in vitro // *Bioengineering (Basel).* – 2020. – V. 7, No 2. – Art. 59, P. 1–27. – doi: 10.3390/bioengineering7020059.
12. Liu T., Zhou L., Li D., Andl T., Zhang Y. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2019. – V. 7. – Art. 60, P. 1–14. – doi: 10.3389/fcell.2019.00060.
13. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis // *Nat. Med.* – 2013. – V. 19, No 11. – P. 1423–1437. – doi: 10.1038/nm.3394.
14. Lu P., Weaver V.M., Werb Z. The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression // *J. Cell Biol.* – 2012. – V. 196, No 4. – P. 395–406. – doi: 10.1083/jcb.201102147.
15. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment // *Cell.* – 2010. – V. 141, No 1. – P. 52–67. – doi: 10.1016/j.cell.2010.03.015.
16. Comoglio P.M., Trusolino L. Cancer: The matrix is now in control // *Nat. Med.* – 2005. – V. 11, No 11. – P. 1156–1159. – doi: 10.1038/nm1105-1156.
17. Kim S.H., Turnbull J., Guimond S. Extracellular matrix and cell signalling: The dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor // *J. Endocrinol.* – 2011. – V. 209, No 2. – P. 139–151. – doi: 10.1530/JOE-10-0377.
18. Butcher D.T., Alliston T., Weaver V.M. A tense situation: Forcing tumour progression // *Nat. Rev. Cancer.* – 2009. – V. 9, No 2. – P. 108–122. – doi: 10.1038/nrc2544.
19. Levental K.R., Yu H., Kass L., Lakins J.N., Egeblad M., Erler J.T., Fong S.F., Csiszar K., Giaccia A., Weninger W., Yamauchi M., Gasser D.L., Weaver V.M. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling // *Cell.* – 2009. – V. 139, No 5. – P. 891–906. – doi: 10.1016/j.cell.2009.10.027.
20. Tucker G.C. Integrins: Molecular targets in cancer therapy // *Curr. Oncol. Rep.* – 2006. – V. 8, No 2. – P. 96–103. – doi: 10.1007/s11912-006-0043-3.
21. Payne S.L., Fogelgren B., Hess A.R., Seftor E.A., Wiley E.L., Fong S.F., Csiszar K., Hendrix M.J., Kirschmann D.A. Lysyl oxidase regulates breast cancer cell migration and adhesion through a hydrogen peroxide-mediated mechanism // *Cancer Res.* – 2005. – V. 65, No 24. – P. 11429–11436. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1274.
22. Erler J.T., Giaccia A.J. Lysyl oxidase mediates hypoxic control of metastasis // *Cancer Res.* – 2006. – V. 66, No 21. – P. 10238–10241. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3197.

23. *Cramer D.W., Finn O.J.* Epidemiologic perspective on immune-surveillance in cancer // *Curr. Opin. Immunol.* – 2011. – V. 23, No 2. – P. 265–271. – doi: 10.1016/j.coi.2011.01.002.
24. *Lowenfels A.B., Maisonneuve P., DiMagno E.P., Elitsur Y., Gates L.K. Jr., Perrault J., Whitcomb D.C.* Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International hereditary pancreatitis study group // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997. – V. 89, No 6. – P. 442–446. – doi: 10.1093/jnci/89.6.442.
25. *Hanahan D., Weinberg R.A.* Hallmarks of cancer: The next generation // *Cell.* – 2011. – V. 144, No 5. – P. 646–674. – doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
26. *Кнаапен А.М., Гунгор Н., Шинс Р.Р., Борм П.Д., Ван Схоттен Ф.Д.* Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: A review // *Mutagenesis.* – 2006. – V. 21, No 4. – P. 225–236. – doi: 10.1093/mutage/gel032.
27. *Khattar M., Chen W., Stepkowski S.M.* Expanding and converting regulatory T cells: A horizon for immunotherapy // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2009. – V. 57, No 3. – P. 199–204. – doi: 10.1007/s00005-009-0021-1.
28. *Nishikawa H., Sakaguchi S.* Regulatory T cells in tumor immunity // *Int. J. Cancer.* – 2010. – V. 127, No 4. – P. 759–767. – doi: 10.1002/ijc.25429.
29. *Chaudhri V.K., Salzler G.G., Dick S.A., Buckman M.S., Sordella R., Karoly E.D., Mohny R., Stiles B.M., Elemento O., Altorki N.K., McGraw T.E.* Metabolic alterations in lung cancer-associated fibroblasts correlated with increased glycolytic metabolism of the tumor // *Mol. Cancer Res.* – 2013. – V. 11, No 6. – P. 579–592. – doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0437-T.
30. *Landskron G., De la Fuente M., Thuwajit P., Thuwajit C., Hermoso M.A.* Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment // *J. Immunol. Res.* – 2014. – V. 2014. – Art. 149185, P. 1–19. – doi: 10.1155/2014/149185.
31. *Badawi A.F., Mostafa M.H., Probert A., O'Connor P.J.* Role of schistosomiasis in human bladder cancer: Evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis // *Eur. J. Cancer Prev.* – 1995. – V. 4, No 1. – P. 45–59. – doi: 10.1097/00008469-199502000-00004.
32. *Williams M.P., Pounder R.E.* Helicobacter pylori: From the benign to the malignant // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – V. 94, Suppl. 11. – P. S11–S16. – doi: 10.1016/s0002-9270(99)00657-7.
33. *McCance D.J.* Human papillomaviruses and cancer // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1986. – V. 823, No 3. – P. 195–205. – doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.004.
34. *Cavallaro U., Christofori G.* Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – V. 4, No 2. – P. 118–132. – doi: 10.1038/nrc1276.
35. *Thiery J.P., Sleeman J.P.* Complex networks orchestrate epithelial–mesenchymal transitions // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2006. – V. 7, No 2. – P. 131–142. – doi: 10.1038/nrm1835.
36. *Hazan R.B., Phillips G.R., Qiao R.F., Norton L., Aaronson S.A.* Exogenous expression of n-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis // *J. Cell Biol.* – 2000. – V. 148, No 4. – P. 779–790. – doi: 10.1083/jcb.148.4.779.
37. *Мингалева Р.Н., Соловьева В.В., Блатт Н.Л., Ризванов А.А.* Применение культур клеток и тканей для скрининга противоопухолевых препаратов in vitro // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* – 2013. – Т. 8, №. 2. – С. 20–28.
38. *Bates R.C., Mercurio A.M.* Tumor necrosis factor- α stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids // *Mol. Biol. Cell.* – 2003. – V. 14, No 5. – P. 1790–1800. – doi: 10.1091/mbc.E02-09-0583.

39. *Zeisberg M., Hanai J.-i., Sugimoto H., Mammoto T., Charytan D., Strutz F., Kalluri R.* BMP-7 counteracts TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury // *Nat. Med.* – 2003. – V. 9, No 7. – P. 964–968. – doi: 10.1038/nm888.
40. *Gupta G.P., Massague J.* Cancer metastasis: Building a framework // *Cell.* – 2006. – V. 127, No 4. – P. 679–695. – doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
41. *Hoffmann E.K., Lambert I.H.* Ion channels and transporters in the development of drug resistance in cancer cells // *Philos. Trans. R. Soc., B.* – 2014. – V. 369, No 1638. – Art. 20130109, P. 1–9. – doi: 10.1098/rstb.2013.0109.
42. *Arcangeli A.* Ion channels and transporters in cancer. 3. Ion channels in the tumor cell-microenvironment cross talk // *Am. J. Physiol.: Cell Physiol.* – 2011. – V. 301, No 4. – P. 762–771. – doi: 10.1152/ajpcell.00113.2011.
43. *Cahalan M.D., Chandy K.G.* The functional network of ion channels in T lymphocytes // *Immunol. Rev.* – 2009. – V. 231, No 1. – P. 59–87. – doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00816.x.
44. *Juliano R.L., Ling V.* A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1976. – V. 455, No 1. – P. 152–162. – doi: 10.1016/0005-2736(76)90160-7.
45. *Vasiliou V., Vasiliou K., Nebert D.W.* Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family // *Hum. Genomics.* – 2009. – V. 3, No 3. – P. 281–290. – doi: 10.1186/1479-7364-3-3-281.
46. *Nagy J.A., Chang S.H., Shih S.C., Dvorak A.M., Dvorak H.F.* Heterogeneity of the tumor vasculature // *Semin. Thromb. Hemostasis.* – 2010. – V. 36, No 3. – P. 321–331. – doi: 10.1055/s-0030-1253454.
47. *Sun X., Wei Q., Cheng J., Bian Y., Tian C., Hu Y., Li H.* Enhanced Stim1 expression is associated with acquired chemo-resistance of cisplatin in osteosarcoma cells // *Hum. Cell.* – 2017. – V. 30, No 3. – P. 216–225. – doi: 10.1007/s13577-017-0167-9.
48. *Schmidt S., Liu G., Liu G., Yang W., Honisch S., Pantelakos S., Stournaras C., Honig A., Lang F.* Enhanced Orai1 and STIM1 expression as well as store operated Ca^{2+} entry in therapy resistant ovary carcinoma cells // *Oncotarget.* – 2014. – V. 5, No 13. – P. 4799–4810. – doi: 10.18632/oncotarget.2035.
49. *Kondratska K., Kondratskyi A., Yassine M., Lemonnier L., Lepage G., Morabito A., Skryma R., Prevarskaya N.* Orai1 and STIM1 mediate SOCE and contribute to apoptotic resistance of pancreatic adenocarcinoma // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – V. 1843, No 10. – P. 2263–2269. – doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.02.012.
50. *Tang B.D., Xia X., Lv X.F., Yu B.X., Yuan J.N., Mai X.Y., Shang J.Y., Zhou J.G., Liang S.J., Pang R.P.* Inhibition of Orai1-mediated Ca^{2+} entry enhances chemosensitivity of HepG2 hepatocarcinoma cells to 5-fluorouracil // *J. Cell. Mol. Med.* – 2017. – V. 21, No 5. – P. 904–915. – doi: 10.1111/jcmm.13029.
51. *Wang L., Hao J., Zhang Y., Yang Z., Cao Y., Lu W., Shu Y., Jiang L., Hu Y., Lv W., Liu Y., Dong P.* Orai1 mediates tumor-promoting store-operated Ca^{2+} entry in human gastrointestinal stromal tumors via c-KIT and the extracellular signal-regulated kinase pathway // *Tumour Biol.* – 2017. – V. 39, No 2. – Art. 1010428317691426, P. 1–11. – doi: 10.1177/1010428317691426.
52. *Hasna J., Hague F., Rodat-Despoix L., Geerts D., Leroy C., Tulasne D., Ouadid-Ahidouch H., Kischel P.* Orai3 calcium channel and resistance to chemotherapy in breast cancer cells: The p53 connection // *Cell Death Differ.* – 2018. – V. 25, No 4. – P. 693–707. doi: 10.1038/s41418-017-0007-1.
53. *Nabissi M., Morelli M.B., Santoni M., Santoni G.* Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents // *Carcinogenesis.* – 2013. – V. 34, No 1. – P. 48–57. – doi: 10.1093/carcin/bgs328.

54. *Deveci H.A., Naziroglu M., Nur G.* 5-Fluorouracil-induced mitochondrial oxidative cytotoxicity and apoptosis are increased in MCF-7 human breast cancer cells by TRPV1 channel activation but not *Hypericum perforatum* treatment // *Mol. Cell. Biochem.* – 2018. – V. 439, No 1–2. – P. 189–198. – doi: 10.1007/s11010-017-3147-1.
55. *Almasi S., Kennedy B.E., El-Aghil M., Sterea A.M., Gujar S., Partida-Sanchez S., El Hiani Y.* TRPM2 channel-mediated regulation of autophagy maintains mitochondrial function and promotes gastric cancer cell survival via the JNK-signaling pathway // *J. Biol. Chem.* – 2018. – V. 293, No 10. – P. 3637–3650. – doi: 10.1074/jbc.M117.817635.
56. *Koh D.W., Powell D.P., Blake S.D., Hoffman J.L., Hopkins M.M., Feng X.* Enhanced cytotoxicity in triple-negative and estrogen receptorpositive breast adenocarcinoma cells due to inhibition of the transient receptor potential melastatin-2 channel // *Oncol. Rep.* – 2015. – V. 34, No 3. – P. 1589–1598. – doi: 10.3892/or.2015.4131.
57. *Liu X., Zou J., Su J., Lu Y., Zhang J., Li L., Yin F.* Downregulation of transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 1 contributes to drug resistance and high histological grade in ovarian cancer // *Int. J. Oncol.* – 2016. – V. 48, No 1. – P. 243–252. – doi: 10.3892/ijo.2015.3254.
58. *Zhang P., Liu X., Li H., Chen Z., Yao X., Jin J., Ma X.* TRPC5-induced autophagy promotes drug resistance in breast carcinoma via CaMKK β /AMPK α /mTOR pathway // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7, No 1. – Art. 3158, P. 1–13. – doi: 10.1038/s41598-017-03230-w.
59. *Wen L., Liang C., Chen E., Chen W., Liang F., Zhi X., Wei T., Xue F., Li G., Yang Q., Gong W., Feng X., Bai X., Liang T.* Regulation of multi-drug resistance in hepatocellular carcinoma cells is TRPC6/calcium dependent // *Sci. Rep.* – 2016. – V. 6. – Art. 23269, P. 1–14. – doi: 10.1038/srep23269.
60. *Tsunoda T., Koga H., Yokomizo A., Tatsugami K., Eto M., Inokuchi J., Hirata A., Masuda K., Okumura K., Naito S.* Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptor type1 (IP3R1) modulates the acquisition of cisplatin resistance in bladder cancer cell lines // *Oncogene.* – 2005. – V. 24, No 8. – P. 1396–1402. – doi: 10.1038/sj.onc.1208313.
61. *Schrödl K., Oelmez H., Edelmann M., Huber R.M., Bergner A.* Altered Ca²⁺-homeostasis of cisplatin-treated and low level resistant non-small-cell and small-cell lung cancer cells // *Cell. Oncol.* – 2009. – V. 31, No 4. – P. 301–315. – doi: 10.3233/CLO-2009-0472.
62. *Pillozzi S., D'Amico M., Bartoli G., Gasparoli L., Petroni G., Crociani O., Marzo T., Guerriero A., Messori L., Severi M., Udisti R., Wulff H., Chandy K.G., Becchetti A., Arcangeli A.* The combined activation of KCa3.1 and inhibition of Kv11.1/hERG1 currents contribute to overcome cisplatin resistance in colorectal cancer cells // *Br. J. Cancer.* – 2018. – V. 118, No 2. – P. 200–212. – doi: 10.1038/bjc.2017.392.
63. *Agarwal J.R., Griesinger F., Stuhmer W., Pardo L.A.* The potassium channel ether a go-go is a novel prognostic factor with functional relevance in acute myeloid leukemia // *Mol. Cancer.* – 2010. – V. 9. – Art. 18, P. 1–16. – doi: 10.1186/1476-4598-9-18.
64. *Chen Q., Liu X., Luo Z., Wang S., Lin J., Xie Z., Li M., Li C., Cao H., Huang Q., Mao J., Xu B.* Chloride channel-3 mediates multidrug resistance of cancer by upregulating P-glycoprotein expression // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – V. 234, No 5. – P. 6611–6623. – doi: 10.1002/jcp.27402.
65. *Marin M., Poret A., Maillet G., Le Boulenger F., Le Foll F.* Regulation of volume-sensitive Cl-channels in multi-drug resistant MCF7 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – V. 334, No 4. – P. 1266–1278. – doi: 10.1016/j.bbrc.2005.07.010.
66. *Chen Y., Wei X., Yan P., Han Y., Sun S., Wu K., Fan D.* Human mitochondrial Mrs2 protein promotes multidrug resistance in gastric cancer cells by regulating p27, cyclin D1 expression and cytochrome C release // *Cancer Biol. Ther.* – 2009. – V. 8, No 7. – P. 607–614. – doi: 10.4161/cbt.8.7.7920.

67. Kischel P., Girault A., Rodat-Despoix L., Chamli M., Radoslavova S., Abou Daya H., Lefebvre T., Foulon A., Rybarczyk P., Hague F., Dhennin-Duthille I., Gautier M., Ouadid-Ahidouch H. Ion channels: New actors playing in chemotherapeutic resistance // *Cancers (Basel)*. – 2019. – V. 11, No 3. – Art. 376, P. 1–28. – doi: 10.3390/cancers11030376.
68. Hilgarth M. Aspects in quality assurance in gynecological cytology // *Der Gynäkologe*. – 1990. – V. 23, No 6. – P. 312–318.
69. Balaji S.A., Udupa N., Chamallamudi M.R., Gupta V., Rangarajan A. Role of the drug transporter ABCB3 in breast cancer chemoresistance // *PLoS ONE*. – 2016. – V. 11, No 5. – Art. e0155013, P. 1–22. – doi: 10.1371/journal.pone.0155013.
70. Abbasifarid E., Sajjadi-Jazi S.M., Beheshtian M., Samimi H., Larijani B., Haghpanah V. The role of ATP-binding cassette transporters in the chemoresistance of anaplastic thyroid cancer: A systematic review // *Endocrinology*. – 2019. – V. 160, No 8. – P. 2015–2023. – doi: 10.1210/en.2019-00241.
71. Bindea G., Mlecnik B., Fridman W.H., Pages F., Galon J. Natural immunity to cancer in humans // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – V. 22, No 2. – P. 215–222. – doi: 10.1016/j.coi.2010.02.006.
72. Colden-Stanfield M. Adhesion-dependent modulation of macrophage K⁺ channels // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – V. 674. – P. 81–94. – doi: 10.1007/978-1-4419-6066-5_8.
73. Lopez-Castejon G., Theaker J., Pelegrin P., Clifton A.D., Braddock M., Surprenant A. P2x₇ receptor-mediated release of cathepsins from macrophages is a cytokine-independent mechanism potentially involved in joint diseases // *J. Immunol.* – 2010. – V. 185, No 4. – P. 2611–2619. – doi: 10.4049/jimmunol.1000436.
74. Bukowski K., Kciuk M., Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, No 9. – Art. 3233, P. 1–24. – doi: 10.3390/ijms21093233.
75. Ham I.H., Oh H.J., Jin H., Bae C.A., Jeon S.M., Choi K.S., Son S.Y., Han S.U., Brekken R.A., Lee D., Hur H. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer // *Mol. Cancer*. – 2019. – V. 18, No 1. – Art. 68, P. 1–14. – doi: 10.1186/s12943-019-0972-8.
76. Wang Y., Qu Y., Niu X.L., Sun W.J., Zhang X.L., Li L.Z. Autocrine production of interleukin-8 confers cisplatin and paclitaxel resistance in ovarian cancer cells // *Cytokine*. – 2011. – V. 56, No 2. – P. 365–375. – doi: 10.1016/j.cyto.2011.06.005.
77. Song S., Wientjes M.G., Gan Y., Au J.L. Fibroblast growth factors: An epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2000. – V. 97, No 15. – P. 8658–8663. – doi: 10.1073/pnas.140210697.
78. Shain K.H., Dalton W.S. Cell adhesion is a key determinant in *de novo* multidrug resistance (MDR): New targets for the prevention of acquired MDR // *Mol. Cancer Ther.* – 2001. – V. 1, No 1. – P. 69–78.
79. Shain K.H., Dalton W.S. Environmental-mediated drug resistance: A target for multiple myeloma therapy // *Expert Rev. Hematol.* – 2009. – V. 2, No 6. – P. 649–662. – doi: 10.1586/ehm.09.55.
80. Castells M., Thibault B., Delord J.P., Couderc B. Implication of tumor microenvironment in chemoresistance: tumor-associated stromal cells protect tumor cells from cell death // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – V. 13, No 8. – P. 9545–9571. – doi: 10.3390/ijms13089545.

Поступила в редакцию
27.03.2020

Атаи Атуса, аспирант кафедры генетики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: atousa200.irost@gmail.com

Соловьева Валерия Владимировна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИЛ OpenLab Генные и клеточные технологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: solovyovavv@gmail.com

Ризванов Альберт Анатольевич, доктор биологических наук, директор Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: rizvanov@gmail.com

Араб Сейед Шахрияр, доктор наук, профессор кафедры биофизики

Университет Тарбиат Модарес
ул. Аль Ахмад, д. 7, г. Тегеран, 14115-111, Иран
E-mail: sh.arab@modares.ac.ir

ISSN 2542-064X (Print)
ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2020, vol. 162, no. 4, pp. 507–528

doi: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528

**Tumor Microenvironment: A Key Contributor
to Cancer Progression, Invasion, and Drug Resistance**

A. Ataei^{a*}, V.V. Solovyeva^{a**}, A.A. Rizvanov^{a***}, S.Sh. Arab^{b****}

^aKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

^bTarbiat Modares University, Tehran, 14115-111 Iran

E-mail: ^{*}atousa200.irost@gmail.com, ^{**}solovyovavv@gmail.com, ^{***}rizvanov@gmail.com,
^{****}sh.arab@modares.ac.ir

Received March 27, 2020

Abstract

The tumor microenvironment is composed of extracellular matrix proteins, mostly collagen, and a wide range of tumor-associated cells, including fibroblasts, neutrophils, macrophages, and blood vessels. These components play a crucial role in supporting tumor growth and proliferation, especially at the early stages of metastasis, as well as determine the physiology of tumor cells. Within the tumor microenvironment, the interaction between tumor cells and tumor-associated cells does not only lead to tumor growth and metastasis, but also induces the epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis and contributes to the development of drug and radiation treatment resistance. Ion channels and transporters are the important elements in the drug resistance of tumor cells.

Advancing our understanding of the tumor microenvironment and its processes encouraging tumor progression is of paramount importance for creating effective targeted antitumor drugs of high specificity, i.e., drugs suppressing stromal and immune components of the tumor microenvironment, as well as at extracellular matrix, angiogenic factors, ion channels and transporters.

In this review, we describe the main processes and interactions taking place in the tumor microenvironment and influencing the efficacy of antitumor therapy. We also take a look at stromal and immune cells involved in the tumor development and factors mediating the drug resistance in patients with cancer.

Keywords: inflammation, tumor microenvironment, tumor cells, tumor invasion, drug resistance, ion channels, transporters

Acknowledgments. The work is performed according to the Russian Government Program of Competitive Growth of Kazan Federal University and supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 18-04-01133).

Figure Captions

Fig. 1. Main components of the tumor microenvironment.

References

1. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Tazetdinova L.G., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Application of mesenchymal stem cells for therapeutic agent delivery in anti-tumor treatment. *Front. Pharmacol.*, 2018, vol. 9, art. 259, pp. 1–10. doi: 10.3389/fphar.2018.00259.
2. Kitaeva K.V., Rutland C.S., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Cell culture based *in vitro* test systems for anticancer drug screening. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, vol. 8, art. 322, pp. 1–9. doi: 10.3389/fbioe.2020.00322.
3. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Green A.R., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2020, vol. 8, art. 402, pp. 1–24. doi: 10.3389/fcell.2020.00402.
4. Goswami S., Sahai E., Wyckoff J.B., Cammer M., Cox D., Pixley F.J., Stanley E.R., Segall J.E., Condeelis J.S. Macrophages promote the invasion of breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop. *Cancer Res.*, 2005, vol. 65, no. 12, pp. 5278–5283. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1853.
5. Laviron M., Boissonnas A. Ontogeny of tumor-associated macrophages. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, art. 1799, pp. 1–7. doi: 10.3389/fimmu.2019.01799.
6. Solovyeva V.V., Salafutdinov I.I., Martynova E.V., Khaiboullina S.F., Rizvanov A.A. Human adipose derived stem cells do not alter cytokine secretion in response to the genetic modification with pEGFP-N2 plasmid DNA. *World Appl. Sci. J.*, 2013, vol. 26, no. 7, pp. 968–972. doi: 10.5829/idosi.wasj.2013.26.07.13539.
7. Solovyeva V.V., Salafutdinov I.I., Tazetdinova L.G., Khaiboullina S.F., Masgutov R.F., Rizvanov A.A. Genetic modification of adipose derived stem cells with recombinant plasmid DNA pBud-VEGF-FGF2 results in increased of IL-8 and MCP-1 secretion. *J. Pure Appl. Microbiol.*, 2014, vol. 8, pp. 523–528.
8. Gilazieva Z.E., Tazetdinova L.G., Arkhipova S.S., Solovyeva V.V., Rizvanov A.A. Effect of cisplatin on ultrastructure and viability of adipose-derived mesenchymal stem cells. *BioNanoScience*, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 534–539. doi: 10.1007/s12668-016-0283-0.
9. Ataei A., Solovyeva V.V., Poorebrahim M., Blatt N.L., Salafutdinov I.I., Sahin F., Kiyasov A.P., Yalvac M.E., Rizvanov A.A. A genome-wide analysis of mrna expression in human tooth germ stem cells treated with pluronic p85. *BioNanoScience*, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 392–402. doi: 10.1007/s12668-016-0254-5.
10. Kitaeva K.V., Prudnikov T.S., Gomzikova M.O., Kletukhina S.K., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Analysis of the interaction and proliferative activity of adenocarcinoma, peripheral blood mononuclear and mesenchymal stromal cells after co-cultivation *in vitro*. *BioNanoSci.*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 502–509. doi: 10.1007/s12668-019-00625-z.
11. Chulpanova D.S., Solovyeva V.V., James V., Arkhipova S.S., Gomzikova M.O., Garanina E.E., Akhmetzyanova E.R., Tazetdinova L.G., Khaiboullina S.F., Rizvanov A.A. Human mesenchymal stem cells overexpressing interleukin 2 can suppress proliferation of neuroblastoma cells in co-culture and activate mononuclear cells *in vitro*. *Bioengineering* (Basel), 2020, vol. 7, no. 2, art. 59, pp. 1–27. doi: 10.3390/bioengineering7020059.
12. Liu T., Zhou L., Li D., Andl T., Zhang Y. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2019, vol. 7, art. 60, pp. 1–14. doi: 10.3389/fcell.2019.00060.
13. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.*, 2013, vol. 19, no. 11, pp. 1423–1437. doi: 10.1038/nm.3394.
14. Lu P., Weaver V.M., Werb Z. The extracellular matrix: A dynamic niche in cancer progression. *J. Cell Biol.*, 2012, vol. 196, no. 4, pp. 395–406. doi: 10.1083/jcb.201102147.

15. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 2010, vol. 141, no. 1, pp. 52–67. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.015.
16. Comoglio P.M., Trusolino L. Cancer: The matrix is now in control. *Nat. Med.*, 2005, vol. 11, no. 11, pp. 1156–1159. doi: 10.1038/nm1105-1156.
17. Kim S.H., Turnbull J., Guimond S. Extracellular matrix and cell signalling: The dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. *J. Endocrinol.*, 2011, vol. 209, no. 2, pp. 139–151. doi: 10.1530/JOE-10-0377.
18. Butcher D.T., Alliston T., Weaver V.M. A tense situation: Forcing tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 108–122. doi: 10.1038/nrc2544.
19. Levental K.R., Yu H., Kass L., Lakins J.N., Egeblad M., Erler J.T., Fong S.F., Csiszar K., Giaccia A., Wenginger W., Yamauchi M., Gasser D.L., Weaver V.M. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*, 2009, vol. 139, no. 5, pp. 891–906. doi: 10.1016/j.cell.2009.10.027.
20. Tucker G.C. Integrins: Molecular targets in cancer therapy. *Curr. Oncol. Rep.*, 2006, vol. 8, no. 2, pp. 96–103. doi: 10.1007/s11912-006-0043-3.
21. Payne S.L., Fogelgren B., Hess A.R., Seftor E.A., Wiley E.L., Fong S.F., Csiszar K., Hendrix M.J., Kirschmann D.A. Lysyl oxidase regulates breast cancer cell migration and adhesion through a hydrogen peroxide-mediated mechanism. *Cancer Res.*, 2005, vol. 65, no. 24, pp. 11429–11436. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1274.
22. Erler J.T., Giaccia A.J. Lysyl oxidase mediates hypoxic control of metastasis. *Cancer Res.*, 2006, vol. 66, no. 21, pp. 10238–10241. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3197.
23. Cramer D.W., Finn O.J. Epidemiologic perspective on immune-surveillance in cancer. *Curr. Opin. Immunol.*, 2011, vol. 23, no. 2, pp. 265–271. doi: 10.1016/j.coi.2011.01.002.
24. Lowenfels A.B., Maisonneuve P., DiMaggio E.P., Elitsur Y., Gates L.K. Jr., Perrault J., Whitcomb D.C. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International hereditary pancreatitis study group. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, vol. 89, no. 6, pp. 442–446. doi: 10.1093/jnci/89.6.442.
25. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, vol. 144, no. 5, pp. 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
26. Knaapen A.M., Gungor N., Schins R.P., Borm P.J., Van Schooten F.J. Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: A review. *Mutagenesis*, 2006, vol. 21, no. 4, pp. 225–236. doi: 10.1093/mutage/gel032.
27. Khattar M., Chen W., Stepkowski S.M. Expanding and converting regulatory T cells: A horizon for immunotherapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 2009, vol. 57, no. 3, pp. 199–204. doi: 10.1007/s00005-009-0021-1.
28. Nishikawa H., Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int. J. Cancer*, 2010, vol. 127, no. 4, pp. 759–767. doi: 10.1002/ijc.25429.
29. Chaudhri V.K., Salzler G.G., Dick S.A., Buckman M.S., Sordella R., Karoly E.D., Mohny R., Stiles B.M., Elemento O., Altorki N.K., McGraw T.E. Metabolic alterations in lung cancer-associated fibroblasts correlated with increased glycolytic metabolism of the tumor. *Mol. Cancer Res.*, 2013, vol. 11, no. 6, pp. 579–592. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0437-T.
30. Landskron G., De la Fuente M., Thuwajit P., Thuwajit C., Hermoso M.A. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J. Immunol. Res.*, 2014, vol. 2014, art. 149185, pp. 1–19. doi: 10.1155/2014/149185.
31. Badawi A.F., Mostafa M.H., Probert A., O'Connor P.J. Role of schistosomiasis in human bladder cancer: Evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1995, vol. 4, no. 1, pp. 45–59. doi: 10.1097/00008469-199502000-00004.
32. Williams M.P., Pounder R.E. Helicobacter pylori: From the benign to the malignant. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, vol. 94, suppl. 11, pp. S11–S16. doi: 10.1016/s0002-9270(99)00657-7.
33. McCance D.J. Human papillomaviruses and cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 1986, vol. 823, no. 3, pp. 195–205. doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.004.
34. Cavallaro U., Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, vol. 4, no. 2, pp. 118–132. doi: 10.1038/nrc1276.

35. Thiery J.P., Sleeman J.P. Complex networks orchestrate epithelial–mesenchymal transitions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2006, vol. 7, no. 2, pp. 131–142. doi: 10.1038/nrm1835.
36. Hazan R.B., Phillips G.R., Qiao R.F., Norton L., Aaronson S.A. Exogenous expression of n-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis. *J. Cell Biol.*, 2000, vol. 148, no. 4, pp. 779–790. doi: 10.1083/jcb.148.4.779.
37. Mingaleeva R.N., Solovieva V.V., Blatt N.L., Rizvanov A.A. Application of cell and tissue cultures for potential anti-cancer/oncology drugs screening in vitro. *Kletochnaya Transplantol. Tkanevaya Inzheneriya*, 2013, vol. 8, no. 2, pp. 20–28. (In Russian)
38. Bates R.C., Mercurio A.M. Tumor necrosis factor- α stimulates the epithelial-to-mesenchymal transition of human colonic organoids. *Mol. Biol. Cell.*, 2003, vol. 14, no. 5, pp. 1790–1800. doi: 10.1091/mbc.E02-09-0583.
39. Zeisberg M., Hanai J.-i., Sugimoto H., Mammoto T., Charytan D., Strutz F., Kalluri R. BMP-7 counteracts TGF- β 1–induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, no. 7, pp. 964–968. doi: 10.1038/nm888.
40. Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: Building a framework. *Cell*, 2006, vol. 127, no. 4, pp. 679–695. doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
41. Hoffmann E.K., Lambert I.H. Ion channels and transporters in the development of drug resistance in cancer cells. *Philos. Trans. R. Soc., B*, 2014, vol. 369, no. 1638, art. 20130109, pp. 1–9. doi: 10.1098/rstb.2013.0109.
42. Arcangeli A. Ion channels and transporters in cancer. 3. Ion channels in the tumor cell-microenvironment cross talk. *Am. J. Physiol.: Cell Physiol.*, 2011, vol. 301, no. 4, pp. 762–771. doi: 10.1152/ajpcell.00113.2011.
43. Cahalan M.D., Chandy K.G. The functional network of ion channels in T lymphocytes. *Immunol. Rev.*, 2009, vol. 231, no. 1, pp. 59–87. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00816.x.
44. Juliano R.L., Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1976, vol. 455, no. 1, pp. 152–162. doi: 10.1016/0005-2736(76)90160-7.
45. Vasiliou V., Vasiliou K., Nebert D.W. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum. Genomics*, 2009, vol. 3, no. 3, pp. 281–290. doi: 10.1186/1479-7364-3-3-281.
46. Nagy J.A., Chang S.H., Shih S.C., Dvorak A.M., Dvorak H.F. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin. Thromb. Hemostasis*, 2010, vol. 36, no. 3, pp. 321–331. doi: 10.1055/s-0030-1253454.
47. Sun X., Wei Q., Cheng J., Bian Y., Tian C., Hu Y., Li H. Enhanced Stim1 expression is associated with acquired chemo-resistance of cisplatin in osteosarcoma cells. *Hum. Cell*, 2017, vol. 30, no. 3, pp. 216–225. doi: 10.1007/s13577-017-0167-9.
48. Schmidt S., Liu G., Liu G., Yang W., Honisch S., Pantelakos S., Stourmaras C., Honig A., Lang F. Enhanced Orai1 and STIM1 expression as well as store operated Ca^{2+} entry in therapy resistant ovary carcinoma cells. *Oncotarget*, 2014, vol. 5, no. 13, pp. 4799–4810. doi: 10.18632/oncotarget.2035.
49. Kondratska K., Kondratskyi A., Yassine M., Lemonnier L., Lepage G., Morabito A., Skryma R., Prevarskaya N. Orai1 and STIM1 mediate SOCE and contribute to apoptotic resistance of pancreatic adenocarcinoma. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014, vol. 1843, no. 10, pp. 2263–2269. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.02.012.
50. Tang B.D., Xia X., Lv X.F., Yu B.X., Yuan J.N., Mai X.Y., Shang J.Y., Zhou J.G., Liang S.J., Pang R.P. Inhibition of Orai1-mediated Ca^{2+} entry enhances chemosensitivity of HepG2 hepatocarcinoma cells to 5-fluorouracil. *J. Cell. Mol. Med.*, 2017, vol. 21, no. 5, pp. 904–915. doi: 10.1111/jcmm.13029.
51. Wang L., Hao J., Zhang Y., Yang Z., Cao Y., Lu W., Shu Y., Jiang L., Hu Y., Lv W., Liu Y., Dong P. Orai1 mediates tumor-promoting store-operated Ca^{2+} entry in human gastrointestinal stromal tumors via c-KIT and the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Tumour Biol.*, 2017, vol. 39, no. 2, art. 1010428317691426, pp. 1–11. doi: 10.1177/1010428317691426.
52. Hasna J., Hague F., Rodat-Despoix L., Geerts D., Leroy C., Tulasne D., Ouadid-Ahidouch H., Kischel P. Orai3 calcium channel and resistance to chemotherapy in breast cancer cells: The p53 connection. *Cell Death Differ.*, 2018, vol. 25, no. 4, pp. 693–707. doi: 10.1038/s41418-017-0007-1.
53. Nabissi M., Morelli M.B., Santoni M., Santoni G. Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents. *Carcinogenesis*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 48–57. doi: 10.1093/carcin/bgs328.

54. Deveci H.A., Naziroglu M., Nur G. 5-Fluorouracil-induced mitochondrial oxidative cytotoxicity and apoptosis are increased in MCF-7 human breast cancer cells by TRPV1 channel activation but not *Hypericum perforatum* treatment. *Mol. Cell. Biochem.*, 2018, vol. 439, nos. 1–2, pp. 189–198. doi: 10.1007/s11010-017-3147-1.
55. Almasi S., Kennedy B.E., El-Aghil M., Sterea A.M., Gujar S., Partida-Sanchez S., El Hiani Y. TRPM2 channel-mediated regulation of autophagy maintains mitochondrial function and promotes gastric cancer cell survival via the JNK-signaling pathway. *J. Biol. Chem.*, 2018, vol. 293, no. 10, pp. 3637–3650. doi: 10.1074/jbc.M117.817635.
56. Koh D.W., Powell D.P., Blake S.D., Hoffman J.L., Hopkins M.M., Feng X. Enhanced cytotoxicity in triple-negative and estrogen receptorpositive breast adenocarcinoma cells due to inhibition of the transient receptor potential melastatin-2 channel. *Oncol. Rep.*, 2015, vol. 34, no. 3, pp. 1589–1598. doi: 10.3892/or.2015.4131.
57. Liu X., Zou J., Su J., Lu Y., Zhang J., Li L., Yin F. Downregulation of transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 1 contributes to drug resistance and high histological grade in ovarian cancer. *Int. J. Oncol.*, 2016, vol. 48, no. 1, pp. 243–252. doi: 10.3892/ijo.2015.3254.
58. Zhang P., Liu X., Li H., Chen Z., Yao X., Jin J., Ma X. TRPC5-induced autophagy promotes drug resistance in breast carcinoma via CaMKK β /AMPK α /mTOR pathway. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, art. 3158, pp. 1–13. doi: 10.1038/s41598-017-03230-w.
59. Wen L., Liang C., Chen E., Chen W., Liang F., Zhi X., Wei T., Xue F., Li G., Yang Q., Gong W., Feng X., Bai X., Liang T. Regulation of multi-drug resistance in hepatocellular carcinoma cells is TRPC6/calcium dependent. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, art. 23269, pp. 1–14. doi: 10.1038/srep23269.
60. Tsunoda T., Koga H., Yokomizo A., Tatsugami K., Eto M., Inokuchi J., Hirata A., Masuda K., Okumura K., Naito S. Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptor type1 (IP3R1) modulates the acquisition of cisplatin resistance in bladder cancer cell lines. *Oncogene*, 2005, vol. 24, no. 8, pp. 1396–1402. doi: 10.1038/sj.onc.1208313.
61. Schrödl K., Oelmez H., Edelmann M., Huber R.M., Bergner A. Altered Ca²⁺-homeostasis of cisplatin-treated and low level resistant non-small-cell and small-cell lung cancer cells. *Cell. Oncol.*, 2009, vol. 31, no. 4, pp. 301–315. doi: 10.3233/CLO-2009-0472.
62. Pillozzi S., D’Amico M., Bartoli G., Gasparoli L., Petroni G., Crociani O., Marzo T., Guerriero A., Messori L., Severi M., Udisti R., Wulff H., Chandy K.G., Becchetti A., Arcangeli A. The combined activation of KCa3.1 and inhibition of Kv11.1/hERG1 currents contribute to overcome cisplatin resistance in colorectal cancer cells. *Br. J. Cancer*, 2018, vol. 118, no. 2, pp. 200–212. doi: 10.1038/bjc.2017.392.
63. Agarwal J.R., Griesinger F., Stuhmer W., Pardo L.A. The potassium channel ether a go-go is a novel prognostic factor with functional relevance in acute myeloid leukemia. *Mol. Cancer*, 2010, vol. 9, art. 18, pp. 1–16. doi: 10.1186/1476-4598-9-18.
64. Chen Q., Liu X., Luo Z., Wang S., Lin J., Xie Z., Li M., Li C., Cao H., Huang Q., Mao J., Xu B. Chloride channel-3 mediates multidrug resistance of cancer by upregulating P-glycoprotein expression. *J. Cell. Physiol.*, 2019, vol. 234, no. 5, pp. 6611–6623. doi: 10.1002/jcp.27402.
65. Marin M., Poret A., Maillat G., Le Boulenger F., Le Foll F. Regulation of volume-sensitive Cl⁻ channels in multi-drug resistant MCF7 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, vol. 334, no. 4, pp. 1266–1278. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.07.010.
66. Chen Y., Wei X., Yan P., Han Y., Sun S., Wu K., Fan D. Human mitochondrial Mrs2 protein promotes multidrug resistance in gastric cancer cells by regulating p27, cyclin D1 expression and cytochrome C release. *Cancer Biol. Ther.*, 2009, vol. 8, no. 7, pp. 607–614. doi: 10.4161/cbt.8.7.7920.
67. Kischel P., Girault A., Rodat-Despoix L., Chamlali M., Radoslavova S., Abou Daya H., Lefebvre T., Foulon A., Rybarczyk P., Hague F., Dhennin-Duthille I., Gautier M., Ouadid-Ahidouch H. Ion channels: New actors playing in chemotherapeutic resistance. *Cancers (Basel)*, 2019, vol. 11, no. 3, art. 376, pp. 1–28. doi: 10.3390/cancers11030376.
68. Hilgarth M. Aspects in quality assurance in gynecological cytology. *Der Gynäkologe*, 1990, vol. 23, no. 6, pp. 312–318.
69. Balaji S.A., Udupa N., Chamallamudi M.R., Gupta V., Rangarajan A. Role of the drug transporter ABCB3 in breast cancer chemoresistance. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 5, art. e0155013, pp. 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0155013.

70. Abbasifarid E., Sajjadi-Jazi S.M., Beheshtian M., Samimi H., Larijani B., Haghpanah V. The role of ATP-binding cassette transporters in the chemoresistance of anaplastic thyroid cancer: A systematic review. *Endocrinology*, 2019, vol. 160, no. 8, pp. 2015–2023. doi: 10.1210/en.2019-00241.
71. Bindea G., Mlecnik B., Fridman W.H., Pages F., Galon J. Natural immunity to cancer in humans. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, vol. 22, no. 2, pp. 215–222. doi: 10.1016/j.coi.2010.02.006.
72. Colden-Stanfield M. Adhesion-dependent modulation of macrophage K⁺ channels. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, vol. 674, pp. 81–94. doi: 10.1007/978-1-4419-6066-5_8.
73. Lopez-Castejon G., Theaker J., Pelegrin P., Clifton A.D., Braddock M., Surprenant A. P2x₇ receptor-mediated release of cathepsins from macrophages is a cytokine-independent mechanism potentially involved in joint diseases. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 4, pp. 2611–2619. doi: 10.4049/jimmunol.1000436.
74. Bukowski K., Kciuk M., Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 9, art. 3233, pp. 1–24. doi: 10.3390/ijms21093233.
75. Ham I.H., Oh H.J., Jin H., Bae C.A., Jeon S.M., Choi K.S., Son S.Y., Han S.U., Brekken R.A., Lee D., Hur H. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer. *Mol. Cancer*, 2019, vol. 18, no. 1, art. 68, pp. 1–14. doi: 10.1186/s12943-019-0972-8.
76. Wang Y., Qu Y., Niu X.L., Sun W.J., Zhang X.L., Li L.Z. Autocrine production of interleukin-8 confers cisplatin and paclitaxel resistance in ovarian cancer cells. *Cytokine*, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 365–375. doi: 10.1016/j.cyto.2011.06.005.
77. Song S., Wientjes M.G., Gan Y., Au J.L. Fibroblast growth factors: An epigenetic mechanism of broad spectrum resistance to anticancer drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, vol. 97, no. 15, pp. 8658–8663. doi: 10.1073/pnas.140210697.
78. Shain K.H., Dalton W.S. Cell adhesion is a key determinant in *de novo* multidrug resistance (MDR): New targets for the prevention of acquired MDR. *Mol. Cancer Ther.*, 2001, vol. 1, no. 1, pp. 69–78.
79. Shain K.H., Dalton W.S. Environmental-mediated drug resistance: A target for multiple myeloma therapy. *Expert Rev. Hematol.*, 2009, vol. 2, no. 6, pp. 649–662. doi: 10.1586/ehm.09.55.
80. Castells M., Thibault B., Delord J.P., Couderc B. Implication of tumor microenvironment in chemoresistance: Tumor-associated stromal cells protect tumor cells from cell death. *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, vol. 13, no. 8, pp. 9545–9571. doi: 10.3390/ijms13089545.

Для цитирования: Атаи А., Соловьева В.В., Ризванов А.А., Араб С.Ш. Микроокружение опухоли: ключевой фактор развития рака, инвазии и лекарственной устойчивости // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2020. – Т. 162, кн. 4. – С. 507–528. – doi: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528.

For citation: Ataei A., Solovyeva V.V., Rizvanov A.A., Arab S.Sh. Tumor microenvironment: A key contributor to cancer progression, invasion, and drug resistance. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2020, vol. 162, no. 4, pp. 507–528. doi: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528. (In Russian)