

ОБЗОРЫ

УДК 57.577.2

ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И БЕЛОК АКТИВАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОНКОГЕНЕЗА

© 2023 г. П. И. Селина^{1,*}

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

*E-mail: greenapple_35@mail.ru

Поступила в редакцию 19.10.2023 г.

После доработки 19.10.2023 г.

Принята к публикации 27.10.2023 г.

Исследования в области противоопухолевой терапии остаются актуальными. В солидных опухолях микроокружение раковых клеток обеспечивает их жизнеспособность, защиту от иммунной системы и создание новых опухолевых очагов. Поэтому обеспечение своевременной диагностики структурных изменений в стромальной ткани и терапевтического воздействия на ключевые компоненты микроокружения опухоли приводит к более успешному исходу лечения онкологических заболеваний в клинической практике. В связи с этим существует потребность в поиске прогностических маркеров, указывающих на реорганизацию внеклеточного матрикса и разрастание стромальной ткани. Рассмотрен потенциал трансмембранной сериновой протеазы FAP и матрицеллюлярного белка CTGF в этом контексте.

DOI: 10.56304/S2782375X23030166

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

1. Функционирование белков CTGF и FAP в реактивной строме

1.1. Исследования на клеточных и животных моделях

1.2. Клинические исследования

1.3. Опухоль-ассоциированные продуценты CTGF и FAP

2. Уровень экспрессии генов CTGF и FAP в опухолевой ткани

Заключение

ВВЕДЕНИЕ

Опухолевые ткани обладают сложной мультипопуляционной структурой, обеспечивающей выживание и распространение трансформированных клеток. В солидных опухолях микроокружение раковых клеток, называемое опухолевой стромой, занимает значительный объем злокачественного образования [1, 2]. Стромальное содержание в зависимости от типа рака значительно различается по составу и процентному соотношению различных компонентов [3–5]. Основу составляют соединительная ткань и клетки сосудистой, нервной и иммунной систем. Изменение объема опухолевой стромы, как правило, коррелирует с увеличением доли соединительной тка-

ни. Клинические исследования показывают, что тяжелая десмопластическая реакция коррелирует с плохим прогнозом при многих видах рака [6–11]. Вследствие чего актуальным становится поиск молекулярных факторов, наличие которых в биопсии пациентов указывало бы на предрасположенность дальнейшего течения заболевания.

Одними из потенциальных маркеров прогрессирующего разрастания соединительной ткани опухоли могут рассматриваться маркерные гены опухоль-ассоциированных фибробластов (ОАФ) или продукты их экспрессии. Среди групп клеток, образующих соединительную ткань опухоли, ОАФ или подобные им клетки, выполняющие аналогичные функции, занимают наибольшую долю. Для многих типов рака (рак полости рта и молочных желез, колоректальный рак и др.) группа ОАФ способна составлять более 50% злокачественной стромы [12–14]. Кроме того, активированные фибробласты участвуют в росте новообразования, разрастании сосудистой системы, создании иммунного барьера в опухолевой среде и новых очагов [15, 16], т.е. контролируют или опосредуют основные процессы, поддерживающие жизнедеятельность раковых клеток. Накопленные в настоящее время данные о функционировании ОАФ свидетельствуют о высокой активности этих компонентов и функциональной значимости для новообразования.

Для поддержания гомеостаза тканей и моделирования структуры внеклеточного матрикса активированным фибробластам характерна продукция ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста и компонентов матрикса [16], в том числе матрицеллюлярного белка — фактора роста соединительной ткани (CTGF), и трансмембранной сериновой протеазы — белка активации фибробластов (FAP). В настоящей работе рассмотрены функциональная значимость белков FAP и CTGF и активность их генов в опухолевой ткани с целью определения прогностического потенциала.

1. ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ БЕЛКОВ CTGF И FAP В РЕАКТИВНОЙ СТРОМЕ

1.1. Исследования на клеточных и животных моделях

Функционирование белка активации фибробластов реализуется через взаимодействие с белками внеклеточного матрикса с образованием коротких фрагментов волокон. Вместе с металлопротеиназами FAP участвует в катаболизме коллагена, способствуя восстановлению гомеостаза тканей [17, 18]. Разрушение структурного каркаса матрикса усиливает интернализацию коллагена и рассасывание рубцов. В то же время протеолитическое расщепление структурных волокон способствует снижению адгезии и повышению подвижности FAP+ и других клеток. Кроме того, белок активации фибробластов опосредует изменение миграционных свойств клеток путем взаимодействия с интегринами на клеточной поверхности или может индуцировать взаимодействие коллагеновых фрагментов с рецептором CD204 макрофагов [17]. Для клеток фибросаркомы HT1080 при взаимодействии с интегринами $\beta 1$ и $\alpha \nu \beta 3$ и для клеток эпителиальной карциномы яичников HO-8910PM при связывании с интегрином $\alpha 3 \beta 1$ и сигнальным комплексом uPAR было показано промиграционное действие FAP [19, 20].

Волокна коллагена являются основным компонентом внеклеточного матрикса, которые не только обеспечивают структурную поддержку тканей, но и запасают различные химические медиаторы. При разрушении коллагеновых волокон в результате активности FAP облегчается доступ факторов роста к соответствующим клеткам, что способствует их пролиферации и дифференцировке. Подобным образом белок активации фибробластов косвенно влияет на данные процессы. FAP может опосредовать пролиферацию и другим способом, предположительно при участии белка ретинобластомы, инактивация которого приводит к прогрессированию клеточного цикла [21], или посредством участия в передаче сигналов PTEN/PI3K/AKT и Ras-ERK [22, 23].

Известны случаи неферментативной активности FAP. В эпителиальных раковых клетках молочной железы FAP способствует клеточному росту и подвижности клеток через сигнальные пути PI3K/AKT и MMP2/9 [24]. Кроме того, FAP увеличивает миграцию мезенхимальных стволовых клеток костного мозга через модуляцию активности RhoA ГТФазы [25]. Отметим, что FAP в эпителиальных клетках стимулирует индукцию эпителиально-мезенхимального перехода путем подавления функций дипептидилпептидазы-9 или через путь Wnt/ β -катенин [26, 27].

CTGF как фактор роста обладает мультифункциональным действием, во многом зависящим от дополнительных молекулярных факторов. Взаимодействие с одними мишенями или активация одних и тех же сигнальных путей могут приводить к различным ответам, что видно на примере CTGF-индуцированной регуляции сигнальных путей PI3K/AKT, ERK1/2, FAK, AKT, участвующих в пролиферации, дифференциации, индукции аутофагии для защиты от апоптотической гибели, в частности, в синовиальных фибробластах [28–31].

Фактор роста соединительной ткани взаимодействует с несколькими членами семейства интегринов, опосредуя широкий спектр внутриклеточных сигналов. Через связь с интегринными модулируются адгезивные свойства клеток [32]. CTGF способен стимулировать экспрессию коллагена I типа в активированных фибробластах [33]. На молекулярном уровне сигнальные пути SMAD и P42/44 участвуют в CTGF-индуцированном синтезе внеклеточного матрикса, среди которых сигнальный путь p42/44 запускается интегрином $\beta 3$ в мезангиальных клетках человека [31, 33]. Взаимодействие с интегринными $\alpha \nu \beta 5$ -ERK на клеточной мембране эндотелиальных клеток стимулирует формирование новых лимфатических сосудов [30]. При связи с интегринными $\alpha \nu \beta 3$ происходит дифференциация и активация многих клеточных групп, в том числе фибробластов; индуцируется экспрессия гена *Glut3*, что приводит к усилению клеточной пролиферации и миграции через повышение уровня глюкозы [34].

Во внеклеточном пространстве CTGF взаимодействует с TGF- β . Эта связь усиливает опосредованную TGF- β передачу сигнала и поддержку гомеостаза в реактивной строме, в том числе повышает экспрессию генов матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-3 и одновременно уменьшает синтез ингибиторов и регуляторной РНК miR519d [35].

Действие фактора роста соединительной ткани тесно сопряжено с формированием кровеносной сосудистой системы. Сверхэкспрессия CTGF увеличивает продукцию ангиопептина-2 через сигнальный путь фосфолипазы C (PLC)/протеинкиназы C [36], повышает экспрессию VEGF-C

и PDGF-B, способствует увеличению адгезии перитонов рядом с эндотелиальными клетками с последующим формированием базальной мембраны эндотелия [37–39]. Кроме того, способствует разрастанию сосудистой системы, регулируя передачу сигналов miR-543/ангиопоэтина-2 и регуляторной РНК miR-210 [37, 40].

1.2. Клинические исследования

Результаты клинических и проведенных на животных моделях исследований свидетельствуют о том, что функционирование FAP- и CTGF-белков приводит к перестройке внеклеточного матрикса, с которой ассоциировано разрастание стромальной и сосудистой тканей [21, 41–46]. В опухолевой среде их функции соответствуют основным процессам, опосредованным деятельностью ОАФ. На уровне клинических проявлений активность FAP и CTGF в строме солидных опухолей приводит к негативным эффектам. Сверхэкспрессию этих белков ассоциируют со значительными клинико-патологическими последствиями в виде уменьшения общей и безрецидивной выживаемости (не была обнаружена корреляция только при холангиокарциноме) [21, 47–56]. В то же время при ингибировании действия FAP и CTGF или активности соответствующих генов наблюдали значительные противометастатические и противоангиогенные эффекты [57, 58].

1.3. Опухоль-ассоциированные продуценты CTGF и FAP

Основными продуцентами CTGF- и FAP-белков в солидных опухолях являются опухоль-ассоциированные фибробласты [49, 59]. В реактивной строме экспрессию FAP наблюдают в основном в протомиофибробластах и миофибробластах, CTGF — в клетках фибробластного ряда, эндотелиальных клетках и перитцах [38, 60–62]. Их экспрессию обнаруживают и в других группах клеток, хотя и в меньшей степени. В большинстве типов опухолей минорную активность генов CTGF и FAP обнаруживают в мезенхимальных стволовых клетках и гладкомышечных клетках сосудов [63–67]. Индивидуально у белка FAP к ряду минорных продуцентов относят опухоль-ассоциированные макрофаги фенотипа M2, перитцы и эндотелиальные клетки [68, 69]. Обнаружены специфические продуценты CTGF и FAP, зависящие от места образования опухоли. Например, звездчатые клетки печени при гепатоцеллюлярной карциноме, нейроны и астроциты при глиобластоме в случае FAP [43, 69, 70].

Маркирование клеток опухолевой ткани на наличие экспрессии белков CTGF и FAP показывает, что окрашивается не только строма, но и сами раковые клетки. Экспрессия белка активации

фибробластов в раковых клетках была обнаружена в 75% образцов с холангиокарциномой и 76% образцов с раком поджелудочной железы [71, 72]. В случае с фактором роста соединительной ткани активность его гена показана в 15 и 9% образцов в опухолевых клетках при гепатоцеллюлярной карциноме и раке легких соответственно [48, 73]. Экспрессия генов CTGF и FAP в раковых клетках карцином может быть связана с тем, что и в нормальном состоянии тканей некоторые эпителиальные клетки способны продуцировать эти факторы (FAP — при эпителиально-мезенхимальном переходе, CTGF — в люминальных и железистых эпителиальных клетках матки) [74, 75]. При этом клинические исследования показывают, что прогрессирование заболевания ассоциировано в первую очередь с экспрессией CTGF и FAP опухоль-ассоциированными фибробластами [21, 49, 50].

Таким образом, представленные данные позволяют заключить, что фактор роста соединительной ткани и белок активации фибробластов играют существенную роль в росте и развитии новообразования и в формировании новых очагов.

2. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ CTGF И FAP В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

В клетках взрослого организма экспрессию обоих белков практически не прослеживают. В пределах чувствительности использованных методов для идентификации наличия FAP в нормальных тканях не детектируют [61]. В случае CTGF продукция этого белка не наблюдается [62] или находится на низком уровне. Исследования при использовании мышей в качестве модели показывают экспрессию CTGF в нормальной коже, эндотелиальных клетках сетчатки глаза и хондроцитах, в том числе в межпозвоночных дисках [28, 76–78]. Уровень экспрессии FAP и CTGF значительно повышается в ситуациях, вызванных или сопровождающихся преобразованием внеклеточного матрикса, в частности при заживлении поврежденных тканей, воспалении и в эндометрии во время эстрального цикла и беременности [42, 74, 79–84].

Опухолевая строма проявляет реактивные свойства стромы поврежденных тканей, в связи с этим активность генов FAP и CTGF в опухолевой среде изменяется относительно нормальных тканей. Экспрессия гена FAP, как правило, повышена относительно базового уровня при всех исследованных в этом контексте солидных опухолях [21, 47–56, 85]. Изменение активности гена CTGF зависит от типа опухоли. Данное явление может быть связано с тем, что базовый уровень экспрессии CTGF различается между тканями. Если в исходных тканях ген CTGF не активен, то при злокачественной трансформации его экспрессия повышается (рак эндометрия, желчного пузыря и

предстательной железы, гепатоцеллюлярная карцинома) [51, 73, 86, 87]. Если экспрессия наблюдается в соматических тканях, то при неопластической реакции, как правило, обнаруживают падение уровня активности гена CTGF относительно базового уровня, что будет приводить к прогрессированию онкологии (карцинома носоглотки, немелкоклеточный рак легкого) [88, 89], как и в первой группе типов рака.

Уровень экспрессии генов FAP и CTGF может варьироваться в зависимости от стадии развития онкологии. Повышение активности гена FAP наблюдают на 2-й стадии при раке поджелудочной железы и поздней стадии при плоскоклеточном раке пищевода, желудка и гепатоцеллюлярной карциноме [47, 90–92]. При раке щитовидной железы, плоскоклеточном раке шеи и головы повышенная активность CTGF обнаружена только на поздних стадиях развития [93, 94]. А при раке желудка только на ранних, что может свидетельствовать о его ключевой роли в индукции данного типа опухоли [87]. Представленные случаи можно объяснить различной регуляцией генов в разных клетках. В настоящее время известно о разнообразии индукторов экспрессии генов FAP и CTGF, среди которых химические медиаторы, такие как факторы роста, гормоны и цитокины; физические факторы (УФ-излучение) и механическое воздействие (механический стресс) [95, 96]. Однако влияние регуляции, осуществляемой на различных уровнях в тканях разных опухолей, пока недостаточно изучено.

В клинических условиях показано, что уровни активности генов CTGF и FAP варьируют внутри когорты пациентов с одним и тем же видом рака. Как правило, у большей части пациентов наблюдают экспрессию соответствующих белков. При раке легких в среднем в 76% случаев детектируют наличие FAP [97]. При раке яичников белок активации фибробластов обнаруживают в 97% образцов, а при раке желудка — в 65% [85, 98]. Фактор роста соединительной ткани — в 86% образцов при глиоме [41] и 78% при раке молочных желез [48].

Уровень экспрессии генов FAP и CTGF может зависеть от степени дифференцировки и молекулярного подтипа опухоли. Известно, что экспрессия гена FAP более низкая в люминальном подтипе опухоли и в склеротической строме по сравнению с другими типами рака молочной железы и, наоборот, крайне высокая в жировой строме [99, 100]. При остеосаркоме уровень активности гена FAP повышен при высокой степени дифференцировки, а при немелкоклеточном раке легкого, раке желудка, колоректальном раке — при низкой [53, 54, 97, 101]. В случае гена CTGF высокий уровень экспрессии наблюдают в воспалительном типе стромы колоректального рака [102].

Таким образом, уровень экспрессии генов FAP и CTGF в опухолевой ткани солидных опухолей варьирует среди типов опухоли, стадий развития и степени дифференцировки заболевания. Функционирование как генов, так и самих белков, особенно фактора роста соединительной ткани, вероятно, зависит от уникального сочетания молекулярных и генетических факторов в каждой конкретной опухоли.

ВЫВОДЫ

Проведенный анализ литературы показал, что действие фактора роста соединительной ткани и белка активации фибробластов прямо или косвенными способами связано с ремоделированием внеклеточного матрикса и формированием сосудистой системы. Их активность наблюдается в основном в стромальном компоненте опухолевого образования, который является значительной ее частью и обеспечивает жизнеспособность раковых клеток, их защиту от иммунной системы и создание новых опухолевых очагов. Действие белков CTGF и FAP приводит к проопухолевым эффектам. Совокупные данные свидетельствуют о значимой роли белков FAP и CTGF в онкогенезе вне зависимости от клеточного состава опухоли, в связи с чем эти молекулярные факторы представляются однозначными маркерами десмопластической реакции, указывающими на прогрессирование заболевания и последующее ухудшение клинических показателей.

Заметим, что молекулярные факторы, которые могли бы быть использованы для прогноза широкого спектра заболеваний, наиболее выгодны в клинической практике. В связи с этим существует потребность в поиске универсальных среди различных типов опухолей стромальных маркеров. Экспрессию FAP и CTGF обнаруживают в большинстве солидных опухолей, как соединительной ткани, так и эпителиального происхождения. Причем клинические исследования демонстрируют изменение уровня их экспрессии относительно нормальных тканей. Однако в связи с особенностями изменения среди опухолей своего уровня экспрессии фактор роста соединительной ткани может оказаться менее универсальным по сравнению с FAP. При совокупности данных факторов с варьированием уровня активности генов FAP и CTGF в зависимости от стадии, степени дифференцировки и молекулярного подтипа рака представляется необходимой дополнительная оценка корректности использования сверхэкспрессии белков FAP и CTGF в прогностических целях.

Стоит добавить, что функционирование тканей, ассоциированных с опухолью, является препятствием для эффективного лечения онкологических заболеваний. Одно из актуальных на сегодня направлений противоопухолевой медицины

рассматривает микроокружение раковых клеток как дополнительную мишень терапевтического действия к основному воздействию, направленному на раковый компонент опухоли. Продемонстрированные в настоящем обзоре данные позволяют не только связывать экспрессию маркеров FAP и CTGF с патологическим состоянием, но и манипулировать в терапевтических целях. Протеаза FAP и матрицеллюлярный белок CTGF представляются одними из перспективных мишеней, а их гены — потенциальными источниками регуляторных последовательностей для конструирования селективных геннотерапевтических систем в противоопухолевой терапии.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rønnev-Jessen L., Petersen O.W., Bissell M.J. // *Physiol. Rev.* 1996. V. 76. № 1. P. 69.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1996.76.1.69>
2. Powell D.W., Adegboyega P.A., Di Mari J.F. et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005. V. 289. № 1. P. G2.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00075.2005>
3. Wu J., Liang C., Chen M. et al. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 42. P. 68954.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12135>
4. Sullivan L., Pacheco R.R., Kneid M. et al. // *Curr. Oncol.* 2022. V. 29. № 5. P. 3232.
<https://doi.org/10.3390/curroncol29050263>
5. Aoyama T., Hashimoto I., Oshima T. // *Anticancer Res.* 2023. V. 43. № 5. P. 1877.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.16346>
6. Alessandrini L., Ferrari M., Tabini S. et al. // *Oral Oncol.* 2022. V. 132. P. 105982.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105982>
7. Strous M.T.A., Faes T.K.E., Gubbels A.I.H.M. et al. // *Clin. Transl. Oncol.* 2022. V. 24. № 6. P. 1047.
<https://doi.org/10.1007/s12094-021-02746-y>
8. Huijbers A., Tollenaar R.A.E.M., Pelt G.W. et al. // *Ann. Oncol.* 2013. V. 24. № 1. P. 179.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds246>
9. Chen Y., Zhang L., Liu W. et al. // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 589301.
<https://doi.org/10.1155/2015/589301>
10. Zhang R., Song W., Wang K. et al. // *Clin. Chim. Acta.* 2017. V. 472. P. 64.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.07.003>
11. Xi K.-X., Wen Y.-S., Zhu C.-M. et al. // *J. Thorac. Dis.* 2017. V. 9. № 10. P. 4017.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.09.29>
12. Qiu J., Jiang E., Shang Z. // *Oral Dis.* 2023. V. 29. № 5. P. 1967.
<https://doi.org/10.1111/odi.14203>
13. Zakhartseva L.M., Yanovyt'ska M.A. // *Wiad. Lek.* 2021. V. 74. № 3. P. 565.
14. Sandberg T.P., Stuart M.P.M.E., Oosting J. et al. // *BMC Cancer.* 2019. V. 19. № 1. P. 284.
<https://doi.org/10.1186/s12885-019-5462-2>
15. Олейникова Н.А., Данилова Н.В., Михайлов И.А. и др. // *Архив патологии.* 2020. Т. 82. № 1. С. 68.
<https://doi.org/10.17116/patol20208201168>
16. Лунина Н.А., Сафина Д.Р., Костров С.В. // *Молекулярная биология.* 2023. Т. 57. № 5. С. 739.
<https://doi.org/10.31857/S0026898423050105>
17. Mazur A., Holthoff E., Vadali S. et al. // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 3. P. e0150287.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150287>
18. Fan M.-H., Zhu Q., Li H.-H. et al. // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 15. P. 8070.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M115.701433>
19. Baird S.K., Allan L., Renner C. et al. // *Clin. Exp. Metastasis.* 2015. V. 32. № 5. P. 507.
<https://doi.org/10.1007/s10585-015-9723-4>
20. Yang W., Han W., Ye S.Q. et al. // *Exp. Mol. Pathol.* 2013. V. 95. № 1. P. 105.
<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2013.06.007>
21. Kawase T., Yasui Y., Nishina S. et al. // *BMC Gastroenterol.* 2015. V. 15. P. 109.
<https://doi.org/10.1186/s12876-015-0340-0>
22. Wang H., Wu Q., Liu Z. et al. // *Cell Death Dis.* 2014. V. 5. P. e1155.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2014.122>
23. Jia J., Martin T.A., Ye L. et al. // *Int. J. Mol. Med.* 2018. V. 41. № 1. P. 275.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3224>
24. Lv B., Xie F., Zhao P. et al. // *Cancer Genomics Proteomics.* 2016. V. 13. № 3. P. 201.
25. Chung K.-M., Hsu S.-C., Chu Y.-R. et al. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 2. P. e88772.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088772>
26. Wu Q.-Q., Zhao M., Huang G.-Z. et al. // *Onco Targets Ther.* 2020. V. 13. P. 2599.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S243417>
27. Liu J., Huang C., Peng C. et al. // *BMC Cancer.* 2018. V. 18. № 1. P. 1099.
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-5035-9>
28. Wu Z., Zhou C., Yuan Q. et al. // *Cell. Prolif.* 2021. V. 54. № 3. P. e13001.
<https://doi.org/10.1111/cpr.13001>
29. Ni Y., Zhang H., Li Z. et al. // *Pharmazie.* 2020. V. 75. № 5. P. 213.
<https://doi.org/10.1691/ph.2020.0336>
30. Hashiguchi S., Tanaka T., Mano R. et al. // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 926.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-04988-4>
31. Tan T.-W., Lai C.-H., Huang C.-Y. et al. // *J. Cell. Biochem.* 2009. V. 107. № 2. P. 345.
<https://doi.org/10.1002/jcb.22132>
32. Chen C.-N., Chang C.-C., Lai H.-S. et al. // *Gastric Cancer.* 2015. V. 18. № 3. P. 504.
<https://doi.org/10.1007/s10120-014-0400-0>
33. Cheong M.-L., Lai T.-H., Wu W.-B. // *PLoS One.* 2019. V. 14. № 1. P. e0210765.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210765>

34. Kim H., Son S., Ko Y., Shin I. // *Oncogene*. 2021. V. 40. № 15. P. 2667.
<https://doi.org/10.1038/s41388-021-01731-7>
35. Tsai H.-C., Su H.-L., Huang C.-Y. et al. // *Oncotarget*. 2014. V. 5. № 11. P. 3800.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.1998>
36. Zhang X., Huang T., Li Y. et al. // *Int. J. Gen. Med.* 2021. V. 14. P. 4945.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S329208>
37. Wang L.-H., Tsai H.-C., Cheng Y.-C. et al. // *Cancer Lett.* 2017. V. 391. P. 28.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.013>
38. Hall-Glenn F., De Young R.A., Huang B.-L. et al. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 2. P. e30562.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030562>
39. Kinashi H., Falke L.L., Nguyen T.Q. et al. // *Kidney Int.* 2017. V. 92. № 4. P. 850.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.029>
40. Liu S.-C., Chuang S.-M., Hsu C.-J. et al. // *Cell Death Dis.* 2014. V. 5. № 10. P. e1485.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2014.453>
41. Song Z.-B., Yang H.-P., Xu A.-Q. et al. // *Chin. Med. J. (Engl)*. 2020. № 6. P. 670.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000683>
42. Dou J., Wang T., Wang X. et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2018. V. 11. № 4. P. 2100.
43. Wen Z., Liu Q., Wu J. et al. // *Ann. Transl. Med.* 2019. V. 7. № 20. P. 532.
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.164>
44. Hutchenreuther J., Vincent K., Norley C. et al. // *Matrix Biol.* 2018. V. 74. P. 52.
<https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.003>
45. Cao F., Wang S., Wang H. et al. // *Mol. Med. Rep.* 2018. V. 17. № 2. P. 2593.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8155>
46. Yang L., Ma L., Lai D. // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2013. V. 45. № 11. P. 928.
<https://doi.org/10.1093/abbs/gmt095>
47. Zou B., Liu X., Zhang B. et al. // *J. Cancer*. 2018. V. 9. № 18. P. 3278.
<https://doi.org/10.7150/jca.25775>
48. Lacle M.M., van Diest P.J., Goldschmeding R. et al. // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 3. P. e0118957.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118957>
49. Ohara Y., Enomoto A., Tsuyuki Y. et al. // *Oncol. Rep.* 2020. V. 44. № 3. P. 838.
<https://doi.org/10.3892/or.2020.7669>
50. Ha S.Y., Yeo S.-Y., Xuan Y. et al. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 6. P. e99955.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099955>
51. Li X.-T., Li J.-Y., Zeng G.-C. et al. // *Cancer Biomark.* 2019. V. 25. № 4. P. 295.
<https://doi.org/10.3233/CBM-190099>
52. Shi J., Hou Z., Yan J. et al. // *Ann. Transl. Med.* 2020. V. 8. № 5. P. 224.
<https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.82>
53. Yuan D., Liu B., Liu K. et al. // *J. Surg. Oncol.* 2013. V. 108. № 3. P. 157.
<https://doi.org/10.1002/jso.23368>
54. Wikberg M.L., Edin S., Lundberg I.V. et al. // *Tumour Biol.* 2013. V. 34. № 2. P. 1013.
<https://doi.org/10.1007/s13277-012-0638-2>
55. Li M., Cheng X., Rong R. et al. // *BMC Cancer*. 2020. V. 20. № 1. P. 1032.
<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07541-6>
56. López J.I., Errarte P., Erramuzpe A. et al. // *Hum. Pathol.* 2016. V. 54. P. 100.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.03.009>
57. Truffi M., Sorrentino L., Monieri M. et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* 2018. V. 24. № 2. P. 332.
<https://doi.org/10.1093/ibd/izx008>
58. Toda N., Mori K., Kasahara M. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018. V. 33. № 6. P. 943.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfx317>
59. Yang X., Lin Y., Shi Y. et al. // *Cancer Res.* 2016. V. 76. № 14. P. 4124. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2973
60. Lee S.-Y. // *Exp. Ther. Med.* 2023. V. 25. № 1. P. 30.
<https://doi.org/10.3892/etm.2022.11730>
61. Mehdi S.J., Moerman-Herzog A., Wong H.K. // *BMC Cancer*. 2021. V. 21. № 1. P. 492.
<https://doi.org/10.1186/s12885-021-08142-7>
62. Leask A., Sa S., Holmes A. et al. // *Mol. Pathol.* 2001. V. 54. № 3. P. 180.
<https://doi.org/10.1136/mp.54.3.180>
63. Yan J., Wang W.-B., Fan Y.-J. et al. // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020. V. 8. P. 606989.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.606989>
64. Mohmand-Borkowski A., Rozmysłowicz T. // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2021. V. 49. № 289. P. 5.
65. Wu Y.-L., Li H.-Y., Zhao X.-P. et al. // *Cancer Sci.* 2017. V. 108. № 5. P. 897.
<https://doi.org/10.1111/cas.13202>
66. Wang T.-T., Yuan J.-H., Ma J.-Z. et al. // *Biomed. Pharmacother.* 2017. V. 95. P. 111.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.004>
67. Balaziová E., Vymola P., Hrabal P. et al. // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 13. № 13. P. 3304.
<https://doi.org/10.3390/cancers13133304>
68. Tchou J., Zhang P.J., Bi Y. et al. // *Hum. Pathol.* 2013. V. 44. № 11. P. 2549.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.06.016>
69. Ebert L.M., Wu W., Gargett T. et al. // *Clin. Transl. Immunol.* 2020. V. 9. № 10. P. e1191.
<https://doi.org/10.1002/cti2.1191>
70. Leask A., Chen S., Pala D. et al. // *J. Cell. Commun. Signal.* 2008. V. 2. № 1–2. P. 49.
<https://doi.org/10.1007/s12079-008-0029-z>
71. Byrling J., Sasor A., Nilsson J. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* 2020. V. 55. № 1. P. 82.
<https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1708449>
72. Shi M., Yu D.-H., Chen Y. et al. // *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. № 8. P. 840.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i8.840>
73. Kim G.J., Rhee H., Yoo J.E. et al. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 8. P. e105094.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105094>
74. Yu H.-N., Li X.-M., Kong L.-L. et al. // *Theriogenology*. 2020. V. 153. P. 85.
<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.05.002>

75. Kahounová Z., Kurfurstova D., Bouchal J. et al. // Cytometry A. 2018. V. 93. № 9. P. 941.
<https://doi.org/10.1002/cyto.a.23101>
76. Kapoor M., Liu S., Huh K. et al. // Fibrogenesis Tissue Repair. 2008. V. 1. № 1. P. 3.
<https://doi.org/10.1186/1755-1536-1-3>
77. Moon S., Lee S., Caesar J.A. et al. // iScience. 2020. V. 23. № 6. P. 101184.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101184>
78. Ali R., Le Maitre C.L., Richardson S.M. et al. // Bio-tech. Histochem. 2008. V. 83. № 5. P. 239.
<https://doi.org/10.1080/10520290802539186>
79. Ding S., Duan H., Fang F. et al. // Scand. J. Rheumatol. 2016. V. 45. № 4. P. 282.
<https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1092581>
80. Negro S., Lauria F., Stazi M. et al. // Acta Neuropathol. Commun. 2022. V. 10. № 1. P. 189.
<https://doi.org/10.1186/s40478-022-01495-5>
81. Zhang L., Yang L., Xia Z.-W. et al. // Clin. Exp. Med. 2020. V. 20. № 1. P. 121.
<https://doi.org/10.1007/s10238-019-00591-6>
82. Yang A.-T., Kim Y.-O., Yan X.-Z. et al. // Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2023. V. 15. № 4. P. 841.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.12.005>
83. Bauer S., Jendro M.C., Wanle A. et al. // Arthritis. Res. Ther. 2016. V. 8. № 6. P. R171.
<https://doi.org/10.1186/ar2080>
84. Segerer S.E., Bartmann C., Schwab M. et al. // Gynecol. Obstet. Invest. 2020. V. 85. № 5. P. 428.
<https://doi.org/10.1159/000511439>
85. Zhang M., Xu L., Wang X. et al. // Oncol. Lett. 2015. V. 10. № 1. P. 34.
<https://doi.org/10.3892/ol.2015.3151>
86. Zhang S., Li B., Tang W. et al. // Oncol. Lett. 2018. V. 16. № 2. P. 2305.
<https://doi.org/10.3892/ol.2018.8960>
87. Zhao F., Li C., Wu Y. et al. // Biomed. Res. Int. V. 2020. P. 8489093.
<https://doi.org/10.1155/2020/8489093>
88. Drzewiecka H., Gałęcki B., Jarmołowska-Jurczyszyn D. et al. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2016. V. 142. № 9. P. 1927.
<https://doi.org/10.1007/s00432-016-2195-3>
89. Zhen Y., Ye Y., Yu X. et al. // PLoS One. 2014. V. 8. № 6. P. e64976.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064976>
90. Patsouras D., Papaxoinis K., Kostakis A. et al. // Mol. Med. Rep. 2015. V. 11. № 6. P. 4585.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3259>
91. Lyu Z., Li Y., Zhu D. et al. // Front. Cell. Dev. Biol. 2022. V. 10. P. 859999.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.859999>
92. Liao Y., Xing S., Xu B. et al. // Oncotarget. 2017. V. 8. № 18. P. 30050.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.16274>
93. Kikuchi R., Kikuchi Y., Tsuda H. et al. // Hum. Cell 2014. V. 27. № 3. P. 121.
<https://doi.org/10.1007/s13577-014-0092-0>
94. Sun D., Han S., Liu C. et al. // Med. Sci. Monit. 2016. V. 22. P. 1210.
<https://doi.org/10.12659/msm.895788>
95. Ramazani Y., Knops N., Elmonem M.A. et al. // Matrix Biol. 2018. V. 68–69. P. 44.
<https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.007>
96. Fu M., Peng D., Lan T. et al. // Acta Pharm. Sin. B. 2022. V. 12. № 4. P. 1740.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.01.007>
97. Liao Y., Ni Y., He R. et al. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2013. V. 139. № 9. P. 1523.
<https://doi.org/10.1007/s00432-013-1471-8>
98. Gao L.-M., Wang F., Zheng Y. et al. // Pathol. Oncol. Res. 2019. V. 25. № 1. P. 369.
<https://doi.org/10.1007/s12253-017-0359-3>
99. Park S.Y., Kim H.M., Koo J.S. // Breast Cancer Res. Treat. 2015. V. 149. № 3. P. 727.
<https://doi.org/10.1007/s10549-015-3291-9>
100. Jung Y.Y., Lee Y.K., Koo J.S. // Tumour Biol. 2015. V. 36. № 11. P. 8685.
<https://doi.org/10.1007/s13277-015-3594-9>
101. Wang R.-F., Zhang L.-H., Shan L.-H. et al. // Exp. Mol. Pathol. 2013. V. 95. № 3. P. 350
102. Zhang S.-D., McCrudden C.M., Yuen H.-F. et al. // Oncol. Lett. 2016. V. 11. № 2. P. 1223.
<https://doi.org/10.3892/ol.2015.3999>