# ОБЗОРЫ

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-82-90

УДК: 616.37-006.6-092.18

# РОЛЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

# Е.В. Окладникова, Т.Г. Рукша

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1, e-mail: tatyana\_ruksha@mail.ru

### Аннотация

Рак поджелудочной железы обладает быстрым инвазивным ростом, ранней склонностью к метастазированию и плохо поддается химиотерапии. Ипользование таргетных препаратов пока не позволило добиться значительных успехов в борьбе с раком поджелудочной железы. Одним из перспективных направлений молекулярной онкологии последних лет является изучение микроокружения опухоли для осуществления целенаправленного воздействия. В представленном обзоре обсуждаются морфофункциональные особенности микроокружения опухоли поджелудочной железы, а также механизмы межклеточных коммуникаций. Изучение данной темы актуально для разработки новых методов терапии рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, микроокружение опухоли.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является крайне агрессивной опухолью с 5-летней выживаемостью менее 5 % [16, 23]. Высокий уровень запущенности (среднероссийский показатель – 59,4 %, а по некоторым регионам – до 80 %), быстрая и стойкая инвалидизация, низкая (от 4 до 12 мес) продолжительность жизни у больных, не получавших специальное лечение, высокая летальность (42,8 %) позволяют рассматривать РПЖ как актуальную проблему современной онкологии [3]. Как ожидается, в следующем десятилетии в США РПЖ станет второй по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний [17]. Такие неутешительные прогнозы обусловлены поздней диагностикой РПЖ, связанной с длительным скрытым течением заболевания, склонностью к метастазированию, а также малой эффективностью лечения [23]. Последнее обстоятельство ведет к поиску новых подходов в подавлении опухолевого роста - созданию принципиально новых препаратов, влияющих на генетические механизмы развития опухоли, метаболические изменения в опухолевых клетках, ферментов, обладающих противоопухолевой активностью [15, 16, 17]. Использование таргетных препаратов, направленных на молекулярные изменения в раковых клетках, позволило добиться значительных успехов в лечении меланомы, колоректального рака, рака легких, чего, к сожалению, не наблюдается при РПЖ [16, 23].

С этих позиций одним из перспективных направлений онкологии является изучение микроокружения опухоли [16, 21, 44, 49]. Микроокружение (МО) способствует развитию гипоксии и гиповаскуляризации опухоли, играет ключевую роль в инвазивном росте и метастазировании аденокарциномы поджелудочной железы [13, 21, 40]. По мнению M.V. Apte (2013), неудачи в лечении РПЖ могут быть связаны с игнорированием влияния МО на рост опухоли; его изучение поможет существенно повысить эффективность терапии РПЖ [7]. Интерес к проблеме МО при РПЖ можно проследить и по названиям отечественных и зарубежных публикаций: «Микроокружение опухоли - темная лошадка в противоопухолевой химиотерапии» [1], «Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too!» [6], «Tumor microenvironment - Achilles heel of pancreatic cancer?» [23].

Микроокружение опухоли представляет собой среду, окружающую ткань новообразования, в которой происходит взаимодействие клеточных и внеклеточных элементов. Стромальное МО опухоли поджелудочной железы включает несколько типов клеток, основные из которых: панкреатические звездчатые клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, нервные клетки, клетки воспаления и внеклеточный матрикс, формирующие выраженную десмопластическую реакцию, которая является характерным признаком РПЖ [6, 21, 57, 60]. Последние исследования показывают, что строма

🖅 Рукша Татьяна Геннадьевна, tatyana\_ruksha@mail.ru

опухоли – это не пассивная опора для опухолевых клеток, а активный участник канцерогенеза [13, 15, 35, 40].

Панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) человека впервые были описаны N. Watari в 1982 г., а в 1998 г. М.G. Bachem и М.V. Apte получили культуру ПЗК животных и человека. Это открытие позволило получить клетки для дальнейшего исследования их функции и оценки роли стромы поджелудочной железы в развитии рака. Происхождение ПЗК до конца не изучено. Вероятно, что они имеют мезенхимальное, энтодермальное и нейроэктодермальное происхождение. В состоянии покоя в здоровых тканях ПЗК составляют около 4-7 % от популяции клеток поджелудочной железы. Они локализуются вокруг мелких сосудов и протоков поджелудочной железы и являются основными клетками, отвечающими за поддержание нормальной гистологической структуры органа [5]. Последнее свойство реализуется за счет способности ПЗК экспрессировать матриксные металлопротеиназы (ММП) 2, 9 и 13, участвующие в деградации экстрацеллюлярного матрикса, и тканевые ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2, которые ингибируют активность ММП. Таким образом поддерживается баланс между синтезом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса в тканях здоровой поджелудочной железы [13, 60]. Кроме этого, отмечается способность ПЗК к пролиферации, миграции, синтезу и секреции белков экстрацеллюлярного матрикса: коллагена, фибронектина и ламинина [7, 60]. Переход ПЗК из состояния покоя в активное состояние (активные миофибробласты) происходит под влиянием различных эндогенных веществ, среди которых ведущую роль играют трансформирующий фактор роста β1, тромбоцитарный фактор роста, фактор некроза опухоли-α, фактор роста гепатоцитов, интерлейкины. Их активация наблюдается под действием алкоголя, эндотоксинов, при острых или хронических воспалительных процессах в поджелудочной железе [5, 7, 37]. По принципу аутокринной регуляции выработка вышеперечисленных факторов может приводить к продолжению активации ПЗК [11, 57]. Активированные ПЗК взаимодействуют с опухолевыми клетками, способствуя их миграции, пролиферации и ингибируя апоптоз [6, 36, 60]. В 2008 г. исследования in vivo двух независимых групп ученых США и Австралии показали, что совместное введение мышам клеток опухоли поджелудочной железы и ПЗК способствовало образованию более крупных опухолей с высокой плотностью раковых клеток и быстрым метастазированием, а также переходу звездчатых клеток поджелудочной железы в активное состояние и прогрессированию фиброза [26, 57]. Участие ПЗК в прогрессировании фиброза поджелудочной железы позднее было подтверждено в других исследованиях [5, 6, 13].

Помимо опухолевых клеток, мишенью для ПЗК могут служить эндотелиальные и нервные клетки, β-клетки островков Лангерганса, что ведет к ангиогенезу, нейрогенезу, дисфункции β-клеток и их апоптозу. Влияние ПЗК на иммунную систему проявляется в индуцировании апоптоза Т-лимфоцитов, уменьшении Т-клеточного инфильтрата, что позволяет защитить клетки опухоли от иммунного надзора и приводит к прогрессированию РПЖ [36]. Этому также способствует особенность ПЗК стимулировать пролиферацию клеток поджелудочной железы посредством секреции периостина (остеобласт-специфического фактора 2) [35, 57]. B 2007 г. M. Erkan et al. доказали, что у больных РПЖ, имеющих повышенную экспрессию периостина, наблюдаются снижение показателей выживаемости [22]. В свою очередь, клетки опухоли действуют на ПЗК, вызывая пролиферацию и миграцию последних, участвуют в производстве и деградации внеклеточного матрикса [6, 36, 57]. Опыты in vitro доказали способность клеток опухоли индуцировать синтез коллагена I, V типов и фибронектина звездчатыми клетками, что может способствовать опухолевой прогрессии [8, 60]. Синтез коллагена стимулируется фактором некроза опухоли-α и интерлейкином-10; ингибирование синтеза происходит в ответ на активацию интерлейкина-6 [37].

В последних исследованиях отмечается важная роль ПЗК в процессе метастазирования опухоли. Мигрируя совместно со злокачественными клетками опухоли, звездчатые клетки играют роль важного благоприятного фактора для успешной инвазии и пролиферации опухолевых клеток. Вероятно, что ПЗК через секрецию цитокинов вовлекают местные стромальные клетки в метастатические узлы и тем самым стимулируют рост опухоли [60]. Транскрипционным регулятором ПЗК является витамин-Д-рецептор, экспрессированный в ядрах клеток стромы опухоли поджелудочной железы. Лиганды витамин-Д-рецептора способствуют торможению пролиферации ПЗК. Это приводит к уменьшению фиброза и воспалению в ткани поджелудочной железы и одновременно подавляет сигнальные пути поддержания опухолевого роста, что было доказано М.Н. Sherma et al. на моделях экспериментального панкреатита у мышей [52].

Второй важной клеточной составляющей МО РПЖ являются фибробласты. Переходу нормальных фибробластов в опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) могут способствовать клетки опухоли поджелудочной железы. Механизм этого преобразования до конца не изучен. Среди факторов, способствующих образованию ОАФ, выделяют ростовые факторы и секрецию мРНК клетками опухоли [24, 45]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что ОАФ способствуют росту опухоли, активно взаимодействуя с раковыми клетками. К механизмам канцерогенеза, которые

поддерживаются ОАФ, относят увеличение ангиогенеза, пролиферацию и инвазию опухоли, а также ингибирование апоптоза опухолевых клеток [11, 12, 44]. Эти эффекты опосредованы через экспрессию и секрецию многочисленных факторов роста, интерлейкины и белки внеклеточного матрикса, такие как трансформирующий фактор роста В, ММП, фактор роста фибробластов 2, белки скелетон и палладин [12, 44]. Немаловажная роль в этом процессе отводится фибробласт-активирующему белку (ФАБ), относящемуся к семейству сериновых протеаз. Впервые он был выделен как белок, экспрессированный на мембране клеток астроцитомы и саркомы [30]. Работы последних лет убедительно доказывают роль ФАБ в канцерогенезе [30, 33]. Высокая экспрессия этого белка в фибробластах и клетках опухоли была убедительно связана с выраженной десмоплазией и худшим прогнозом выживания больных, страдающих РПЖ [32, 53]. Второй белок, участвующий в канцерогенезе и вырабатываемый фибробластами МО опухоли, остеонектин. Это кислый секретируемый белок, богатый цистеином, который синтезируется многими типами клеток и в здоровом организме принимает участие в процессах заживления ран, миграции клеток и межклеточном взаимодействии. Выявлена его экспрессия и в опухолевых тканях. Низкий уровень экспрессии остеонектина определяется при раке яичников, колоректальном раке и РПЖ [4]. Избыточная экспрессия остеонектина в клетках МО опухоли поджелудочной железы способствует ингибированию ангиогенеза и стимулирует клетки опухоли к инвазии и метастазированию [41]. В рандомизированных исследованиях доказана связь между сверхэкспрессией остеонектина и низкой выживаемостью больных РПЖ, что свидетельствует о прогностической значимости этого белка [54]. Ограничение его экспрессии гемцитабином приводило к увеличению отдаленной выживаемости [54]. Выявление гиперэкспрессии остеонектина в раковых клетках при РПЖ, напротив, не влияет на показатели [28].

Взаимосвязь между ПЗК и ОАФ была установлена при совместном культивировании этих клеток со злокачественными клетками РПЖ, что приводило к увеличению инвазивных свойств опухоли [50]. Однако не все так однозначно в отношении роли фибробластов в канцерогенезе РПЖ. В обзорной статье A. Neesse et al. приводят данные, что ОАФ могут скорее сдерживать, чем поощрять, рост опухоли [40]. Более того, в другом исследовании было выявлено, что фиброз, наблюдаемый как на ранних, так и на поздних стадиях развития РПЖ, связан с повышением уровня коллагена 1-го типа, миофибробластов и выполняет защитную роль. Высокие уровни ОАФ связаны с более позитивным прогнозом у больных [43]. В целом ясного ответа на вопрос о роли ОАФ при РПЖ на сегодняшний день нет. Стоит отметить, что терапевтические подходы, направленные на модуляцию функциональной роли ОАФ, требуют тщательного анализа.

Иммунные/воспалительные клетки являются составной частью стромального МО опухоли поджелудочной железы и способствуют прогрессии опухоли, устойчивости ее к химиотерапии и метастазированию [25, 38]. Исследование воспалительных (иммунных) инфильтратов стромы РПЖ у людей показало присутствие в них макрофагов, тучных клеток и Т-лимфоцитов [25, 38, 56]. Как известно, предшественниками макрофагов являются моноциты, циркулирующие в периферической крови. Под действием хемоаттрактантов, таких как фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста, эндотелин, происходит их миграция в ткани опухоли [9]. Здесь макрофаги претерпевают существенные фенотипические изменения, отражающиеся на их функциях. Активированные под действием Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (Th1) макрофаги 1-го типа (классический путь активации) приобретают способность активно фагоцитировать и подавлять рост опухоли, в то время как макрофаги 2-го типа, активированные по альтернативному пути (под действием Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа – Th2), могут способствовать опухолевой прогрессии [2, 27]. Проопухолевые эффекты макрофагов 2-го типа могут быть сведены к стимуляции ангиогенеза, облегчению инвазии и метастазирования опухоли, подавлению противоопухолевого иммунного ответа и защите опухолевых клеток от химиотерапии [2, 38]. При исследовании клеточного состава МО опухоли определялись как макрофаги 1-го типа, локализованные в хорошо оксигенированных участках, так и 2-го типа, с преобладающим нахождением в области гипоксии [14, 27]. Данные последних лет показывают возможность преобразования противоопухолевых макрофагов 1-го типа, выявляемых при хроническом панкреатите или в доклинической стадии развития опухоли, в проопухолевые макрофаги при прогрессировании роста злокачественной ткани [27]. Участие опухоль-ассоциированных макрофагов в формировании выраженной десмопластической реакции стромы через активацию ПЗК было доказано в исследовании A. Schmid-Kotsas et al. [51]. Существуют данные, что блокада хемокиновых рецепторов ССR1, экспрессированных макрофагами в МО опухоли, снижает процессы образования фиброза наряду с повышением продолжительности

Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов, полученных из инфильтратов стромы, выявил наличие CD4+ (относительное увеличение числа), CD3+, CD45+; CD8+, продуцирующих ИФН-ү, а также Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17 [56]. Однако наличие этих клеток в МО опухоли еще не свидетельствует об их активной борьбе с опухолью, что вполне можно было бы ожидать, учитывая функции иммунной системы. Последние исследования

показали недостаточную эффекторную функцию Т-лимфоцитов вследствие их функционального истощения, возникающего из-за часто повторяющегося действия агрессивных факторов [56]. Исследования последних лет, посвященные изучению клеток иммунной системы в МО опухоли, доказали корреляционную связь между выживаемостью пациентов и содержанием макрофагов (СD68+, CD163+, CD204+), нейтрофилов (CD66b+) в MO опухоли [29, 55]. Индуцировать иммунную толерантность в МО опухоли способны экзосомы, выделяемые клетками опухоли, Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, что ведет к опухолевой инвазии и метастазированию [58]. Этот процесс может опосредоваться через подавление эффекторной функции CD8+Т-клеток и NK-клеток, что показано в различных исследованиях [34].

Десмоплазия. При РПЖ строма занимает до 90 % объема опухоли и, с одной стороны, ограждает здоровые ткани от инвазии злокачественных клеток, с другой - является барьером для проникновения лекарственных препаратов [15, 21, 47, 57, 60]. Такое значительное формирование плотного стромального компонента носит название десмоплазии или десмопластической реакции [27]. Именно в выраженной стромальной реакции заключается уникальность гистологической структуры РПЖ. Как было сказано выше, в развитии десмоплазии играют важную роль клетки МО опухоли. Изучение влияния ростовых факторов на этот процесс доказало активное участие фактора роста гепатоцитов (ФРГ). Несмотря на то, что с момента его открытия прошло более 25 лет [39], роль этого фактора остается не до конца выясненной. ФРГ представляет гликопротеин и вырабатывается стромальными клетками мезенхимального происхождения. Являясь сильным митогенным фактором, ФРГ стимулирует регенерацию ткани печени, легких, активирует пролиферацию эпителиоцитов, меланоцитов, кардиомиоцитов и клеток эндотелия сосудов [39]. Реакция клеток на ФРГ инициируется связыванием с его специфическим рецептором – трансмембранной тирозинкиназой, кодируемой протоонкогеном с-Met. Однако гиперактивация этого пути через сверхэкспрессию ФРГ клетками MO опухоли и с-Met-рецептора на клетках опухоли приводит к усилению активности различных сигнальных путей, способствующих прогрессированию злокачественного процесса [20]. Исследования L.W. Qian et al. показали, что экспрессия ФРГ в стромальных тканях коррелировала с усилением инвазии раковых клеток поджелудочной железы только при высокой экспрессии с-Met [46]. Поэтому модуляция активности с-Met может препятствовать дальнейшему развитию рака и подавлению метастазирования [10, 20]. Участие ФРГ в развитии десмоплазии в опухоли до сих пор не ясно и может заключаться в усилении активности различных ростовых факторов, таких

как трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1, тромбоцитарный фактор роста, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкинов-1 и 6, что будет приводить к активации ПЗК с поддержанием выраженной десмопластической реакции [48].

В последние годы активно исследуется вопрос о степени выраженности десмопластической реакции в метастазах. С.Ј. Whatcott et al. при исследовании уровня маркеров десмоплазии при РПЖ отметили их повышение как в первичной опухоли, так и в отдаленных метастазах [59]. Изучение механизмов развития фиброзных изменений в метастазах, определение степени участия в этих процессах клеток МО позволит с большим успехом применять химиотерапевтические препараты [59].

Большое число исследований последних лет было посвящено изучению значения экстрацеллюлярного матрикса МО в росте и инвазии опухоли. Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) представляет собой неклеточную составляющую, состоящую из волокнистых белков, полисахаридов (гиалуроновая кислота), гликопротеинов (фибронектин) и воды. ЭЦМ играет важную роль в дифференциации, ремоделировании и гомеостазе здоровых органов [23]. Состав ЭЦМ не является постоянным, а может меняться в зависимости от воздействия внешних факторов, состояния окружающих клеток, наличия опухолевого процесса [21, 49]. В тканях поджелудочной железы в поддержании нормальной структуры ЭЦМ принимают участие ПЗК и фибробласты, вырабатывающие и организующие коллаген I и III типов, фибронектин, ламинин, эластин и гиалуроновую кислоту [7, 33, 49, 60]. При РПЖ компоненты внеклеточного матрикса претерпевают структурные и функциональные изменения и начинают активно участвовать в развитии опухоли [21, 31]. В частности, выявлено участие коллагена I типа в развитии резистентности к гемцитабину, используемому для лечения РПЖ [19], коллагена V типа в прогрессировании опухолевого процесса [8]. Повышение гиалуроновой кислоты в строме РПЖ приводит к значительному повышению давления интерстициальной жидкости, что в конечном итоге приводит к гиповаскуляризации и снижению сосудистой проницаемости в опухоли [31].

Понимание роли стромальных компонентов МО в опухолевой прогрессии имеет важное значение для разработки новых методов терапии РПЖ. К приоритетным направлениям относятся влияние на активность ПЗК и фибробластов [11, 16, 18, 35], активация клеток иммунной системы в МО опухоли [13, 17], влияние на компоненты ЭЦМ [23, 49], внутриклеточные сигнальные пути [13, 24, 47], клеточный метаболизм [13, 16, 17]. Учитывая выраженность десмоплазии при РПЖ, а также ее двойственную роль в прогрессии злокачественного процесса, интерес представляют механизмы, модулирующие ее состояние, а не простое ее уничтожение [11, 47].

Таким образом, опухолевое МО представляет гетерогенную систему, состоящую из различных типов клеток, белковых молекул. РПЖ характеризуется специфической десмопластической реакцией, выражающейся в формировании значительного стромального компонента. Эта особенность привела к тому, что исследования МО РПЖ начались одними из первых по сравнению с исследованиями других злокачественных новообразований. Срав-

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1. *Ельникова А.А*. Микроокружение опухоли темная лошадка в противоопухолевой химиотерапии // Здоровье и образование в XXI веке. 2015. Т. 17, № 1. С. 84-86.
- 2. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Мальшев И.Ю. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // Патогенез. 2008. Т. 6, № 4. С. 31–39.
- 3. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014, 235 с
- 4.Alachkar H., Santhanam R., Maharry K., Metzeler K.H., Huang X., Kohlschmidt J., Mendler J.H., Benito J.M., Hickey C., Neviani P., Dorrance A.M., Anghelina M., Khalife J., Tarighat S.S., Volinia S., Whitman S.P., Paschka P., Hoellerbauer P., Wu Y.Z., Han L., Bolon B.N., Blum W., Mrózek K., Carroll A.J., Perrotti D., Andreeff M., Caligiuri M.A., Konopleva M., Garzon R., Bloomfield C.D., Marcucci G. SPARC promotes leukemic cell growth and predicts acute myeloid leukemia outcome // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124 (4). P. 1512–1524. doi: 10.1172/JCI70921.
- 5. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells //Antioxid. Redox. Signal. 2011. Vol. 15 (10). P. 2711–2722. doi: 10.1089/ars.2011.4079.
- 6. Apte M.V., Xu Z., Pothula S., Goldstein D., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too! // Pancreatology. 2015. Vol. 15 (4 Suppl). S. 32–38. doi: 10.1016/j.pan.2015.02.013.
- 7. Apte M.V., Wilson J.S., Lugea A., Pandol S.J. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment // Gastroenterology. 2013. Vol. 144 (6). P. 1210–1219. doi: 10.1053/j.gastro.2012.11.037.
- 8. Berchtold S., Grünwald B., Krüger A., Reithmeier A., Hähl T., Cheng T., Feuchtinger A., Born D., Erkan M., Kleeff J., Esposito I. Collagen type V promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma // Cancer Lett. 2015. Vol. 356 (2 Pt B). P. 721–732. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.020.
- 9. Bosco M.C., Puppo M., Blengio F., Fraone T., Cappello P., Giovarelli M., Varesio L. Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration // Immunobiology. 2008. Vol. 213 (9–10). P. 733–749. doi: 10.1016/j.imbio.2008.07.031.
- 10. Brandes F., Schmidt K., Wagner C., Redekopf J., Schlitt H.J., Geissler E.K., Lang S.A. Targeting cMET with INC280 impairs tumour growth and improves efficacy of gemcitabine in a pancreatic cancer model // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. P. 71. doi: 10.1186/s12885-015-1064-9.
- 11. Brennen W.N., Isaacs J.T., Denmeade S.R. Rationale behind targeting fibroblast activation protein-expressing carcinoma-associated fibroblasts as a novel chemotherapeutic strategy // Mol. Cancer Ther. 2012. Vol. 11 (2). P. 257–266. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0340.
- 12. Brentnall T.A. Arousal of cancer-associated stromal fibroblasts: palladin-activated fibroblasts promote tumor invasion // Cell Adh. Migr. 2012. Vol. 6 (6). P. 488–494. doi: 10.4161/cam.21453.
- 13. Buscail L., Bournet B., Dufresne M., Torrisani J., Cordelier P. Advance in the biology of pancreatic of cancer // Bull. Cancer. 2015. Vol. 102 (6 Suppl 1). S53-61. doi: 10.1016/S0007-4551(15)31218-2.
- 14. Casazza A., Laoui D., Wenes M., Rizzolio S., Bassani N., Mambretti M., Deschoemaeker S., Van Ginderachter J.A., Tamagnone L., Mazzone M. Impeding macrophage entry into hypoxic tumor areas by Sema3A/Nrp1 signaling blockade inhibits angiogenesis and restores antitumor immunity // Cancer Cell. 2013. Vol. 24 (6). P. 695–709. doi: 10.1016/j.ccr.2013.11.007.
- 15. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21 (31). P. 9297–9316. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9297.
- 16. Chiorean E.G., Coveler A.L. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies // Drug Des. Devel. Ther. 2015. Vol. 9. P. 3529–3545. doi: 10.2147/DDDT.S60328.
- 17. Cohen R., Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Faivre S., de Gramont A., Raymond E. Targeting cancer cell metabolism in pancreatic adenocarcinoma // Oncotarget. 2015. Vol. 6 (19). P. 16832–16847.

нительно недавно начался новый этап в понимании функциональной роли МО, заключающийся в выявлении его новых противоопухолевых качеств, что отдаляет перспективу использования МО в качестве мишени для терапевтических интервенций. Дальнейшее исследование МО необходимо для лучшего понимания механизмов развития злокачественных новообразований, а также для разработки новых терапевтических стратегий при РПЖ.

- 18. Coleman S.J., Chioni A.M., Ghallab M., Anderson R.K., Lemoine N.R., Kocher H.M., Grose R.P. Nuclear translocation of FGFR1 and FGF2 in pancreatic stellate cells facilitates pancreatic cancer cell invasion // EMBO Mol. Med. 2014. Vol. 6 (4). P. 467–481. doi: 10.1002/emmm.201302698.
- 19. Dangi-Garimella S., Sahai V., Ebine K., Kumar K., Munshi H.G. Three-dimensional collagen I promotes gemcitabine resistance in vitro in pancreatic cancer cells through HMGA2-dependent histone acetyltransferase expression // PLoS One. 2013. Vol. 8 (5):e64566. doi: 10.1371/journal.pone.0064566.
- 20. Delitto D., Vertes-George E., Hughes S.J., Behrns K.E., Trevino J.G. C-Met signaling in the development of tumorigenesis and chemoresistance: potential applications in pancreatic cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (26). P. 8458–8470. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8458.
- 21. Drifka C.R., Tod J., Loeffler A.G., Liu Y., Thomas G.J., Eliceiri K.W., Kao W.J. Periductal stromal collagen topology of pancreatic ductal adenocarcinoma differs from that of normal and chronic pancreatitis // Mod. Pathol. 2015. Vol. 28 (11). P. 1470–1480. doi: 10.1038/modpathol.2015.97.
- 22. Erkan M., Kleeff J., Gorbachevski A., Reiser C., Mitkus T., Esposito I., Giese T., Büchler M.W., Giese N.A., Friess H. Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity // Gastroenterology. 2007. Vol. 132 (4). P. 1447–1464.
- 23. Feig C., Gopinathan A., Neesse A., Chan D.S., Cook N., Tuveson D.A. The pancreas cancer microenvironment // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18 (16). P. 4266–4276. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3114.
- 24. Garajová I., Le Large T.Y., Frampton A.E., Rolfo C., Voortman J., Giovannetti E. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs in the chemoresistance of pancreatic cancer // Biomed. Res. Int. 2014: 678401. doi: 10.1155/2014/678401.
- 25. Gardian K., Janczewska S., Olszewski W.L., Durlik M. Analysis of pancreatic cancer microenvironment: role of macrophage infiltrates and growth factors expression // J. Cancer. 2012. Vol. 3. P. 285–291. doi: 10.7150/jca.4537.
- 26. Hwang R.F., Moore T., Arumugam T., Ramachandran V., Amos K.D., Rivera A, Ji B., Evans D.B., Logsdon C.D. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (3). P. 918–926. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5714.
- 27. Hu H., Jiao F., Han T., Wang L.W. Functional significance of macrophages in pancreatic cancer biology // Tumour Biol. 2015. doi:10.1007/s13277-015-4127-2.
- 28. Infante J.R., Matsubayashi H., Sato N., Tonascia J., Klein A.P., Riall T.A., Yeo C, Iacobuzio-Donahue C., Goggins M. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma // J. Clin Oncol. 2007. Vol. 25 (3). P. 319–325.
- 29. Ino Y., Yamazaki-Itoh R., Shimada K., Iwasaki M., Kosuge T., Kanai Y., Hiraoka N. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 108 (4). P. 914–923. doi: 10.1038/bjc.2013.32.
- 30. *Jacob M., Chang L., Puré E.* Fibroblast activation protein in remodeling tissues // Curr. Mol. Med. 2012. Vol. (10). P. 1220–1243.
- 31. Jacobetz M.A., Chan D.S., Neesse A., Bapiro T.E., Cook N., Frese K.K., Feig C., Nakagawa T., Caldwell M.E., Zecchini H.I., Lolkema M.P., Jiang P., Kultti A., Thompson C.B., Maneval D.C., Jodrell D.I., Frost G.I., Shepard H.M., Skepper J.N., Tuveson D.A. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer // Gut. 2013. Vol. 62 (1). P. 112–120. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302529.
- 32. Kawase T., Yasui Y., Nishina S., Hara Y., Yanatori I., Tomiyama Y., Nakashima Y., Yoshida K., Kishi F., Nakamura M., Hino K. Fibroblast activation protein-α-expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma // BMC Gastroenterol. 2015. Vol. 15 (1). P. 109. doi: 10.1186/s12876-015-0340-0.
- 33. Lee H.O., Mullins S.R., Franco-Barraza J., Valianou M., Cukierman E., Cheng J.D. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality

- of pancreatic cancer cells // BMC Cancer. 2011. Vol. 11. P. 245. doi: 10.1186/1471-2407-11-245.
- 34. Liu C., Yu S., Zinn K., Wang J., Zhang L., Jia Y., Kappes J.C., Barnes S., Kimberly R.P., Grizzle W.E., Zhang H.G. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function // J. Immunol. 2006. Vol. 176 (3). P. 1375–1385.
- 35. *Liu Y., Du L.* Role of pancreatic stellate cells and periostin in pancreatic cancer progression // Tumour Biol. 2015. Vol. 36 (5). P. 3171–3177. doi: 10.1007/s13277-015-3386-2.
- 36. Masamune A., Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells: A dynamic player of the intercellular communication in pancreatic cancer // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2015. Vol. 39 (Suppl. 1). S. 98–103. doi: 10.1016/j. clinre.2015.05.018.
- 37. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J., Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // Gut. 2002. Vol. 50 (4). P. 535–541.
- 38. Mielgo A., Schmid M.C. Impact of tumour associated macrophages in pancreatic cancer // BMB Rep. 2013. Vol. 46 (3). P. 131–138.
- 39. Nakamura T., Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine // Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 2010. Vol. 86 (6). P. 588–610.
- 40. Neesse A., Algül H., Tuveson D.A., Gress T.M. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm // Gut. 2015. Vol. 64 (9). P. 1476–1484. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309304.
- 41. Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Cros J., Faivre S., Hammel P., Raymond E. Stromal expression of SPARC in pancreatic adenocarcinoma // Cancer Metastasis Rev. 2013. Vol. 32 (3–4). P. 585–602. doi: 10.1007/s10555-013-9439-3.
- 42. Ninichuk V., Gross O., Reichel C., Khandoga A., Pawar R.D., Ciubar R., Segerer S., Belemezova E., Radomska E., Luckow B., Perez de Lema G., Murphy P.M., Gao J.L., Henger A., Kretzler M., Horuk R., Weber M., Krombach F., Schlöndorff D., Anders H.J. Delayed chemokin receptor 1 blockade prolongs survival in collagen 4A3-deficient mice with Alport disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16 (4). P. 977–985.
- 43. Özdemir B.C., Pentcheva-Hoang T., Carstens J.L., Zheng X., Wu C.C., Simpson T.R., Laklai H., Sugimoto H., Kahlert C., Novitskiy S.V., De Jesus-Acosta A., Sharma P., Heidari P., Mahmood U., Chin L., Moses H.L., Weaver V.M., Maitra A., Allison J.P., LeBleu V.S., Kalluri R. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival // Cancer Cell. 2014. Vol. 25 (6). P. 719–734. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.005.
- 44. Pan B., Liao Q., Niu Z., Zhou L., Zhao Y. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic adenocarcinoma // Future Oncol. 2015. Vol. 11 (18). P. 2603–2610. doi: 10.2217/FON.15.176.
- 45. Pang W., Su J., Wang Y., Feng H., Dai X., Yuan Y., Chen X., Yao W. Pancreatic cancer-secreted miR-155 implicates in the conversion from normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts // Cancer Sci. 2015. Vol. 106 (10). P. 1362–1369. doi: 10.1111/cas.12747.
- 46. Qian L.W., Mizumoto K., Maehara N., Ohuchida K., Inadome N., Saimura M., Nagai E., Matsumoto K., Nakamura T., Tanaka M. Co-cultivation of pancreatic cancer cells with orthotopic tumor-derived fibroblasts: fibroblasts stimulate tumor cell invasion via HGF secretion whereas cancer cells exert a minor regulative effect on fibroblasts HGF production // Cancer Lett. 2003. Vol. 190 (1). P. 105–112.
- 47. Rhim A.D., Oberstein P.E., Thomas D.H., Mirek E.T., Palermo C.F., Sastra S.A., Dekleva E.N., Saunders T., Becerra C.P., Tattersall I.W., Westphalen C.B., Kitajewski J., Fernandez-Barrena M.G., Fernandez-Zapico M.E., Iacobuzio-Donahue C., Olive K.P., Stanger B.Z. Stromal elementsact to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma // Cancer

- Cell. 2014. Vol. 25 (6). P. 735-747. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
- 48. Rizwani W., Allen A.E., Trevino J.G. Hepatocyte growth factor from a clinical perspective: a pancreatic cancer challenge // Cancers (Basel). 2015. Vol. 7 (3). P. 1785–1805.
- 49. *Rucki A.A., Zheng L.* Pancreatic cancer stroma: Understanding biology leads to new therapeutic strategies // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (9). P. 2237–2246. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2237.
- 50. Sato N., Maehara N., Goggins M. Gene expression profiling of tumor-stromal interactions between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts. Cancer Res. 2004. Vol. 64 (19). P. 6950–6956.
- 51. Schmid-Kotsas A., Gross H.J., Menke A., Weidenbach H., Adler G., Siech M., Beger H., Grünert A., Bachem M.G. Lipopolysaccharideactivated macrophages stimulate the synthesis of collagen type I and C-fibronectin in cultured pancreatic stellate cells // Am. J. Pathol. 1999. Vol. 155 (5). P. 1749–1758.
- 52. Sherman M.H., Yu R.T., Engle D.D., Ding N., Atkins A.R., Tiriac H., Collisson E.A., Connor F., Van Dyke T., Kozlov S., Martin P., Tseng T.W., Dawson D.W., Donahue T.R., Masamune A., Shimosegawa T., Apte M.V., Wilson J.S., Ng B., Lau S.L., Gunton J.E., Wahl G.M., Hunter T., Drebin J.A., O'Dwyer P.J., Liddle C., Tuveson D.A., Downes M., Evans R.M. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy // Cell. 2014. Vol. 159 (1). P. 80–93. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.007.
- 53. Shi M., Yu D.H., Chen Y., Zhao C.Y., Zhang J., Liu Q.H., Ni C.R., Zhu M.H. Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18 (8). P. 840–846. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.840.
- 54. Sinn M., Sinn B.V., Striefler J.K., Lindner J.L., Stieler J.M., Lohneis P., Bischoff S., Bläker H., Pelzer U., Bahra M., Dietel M., Dörken B., Oettle H., Riess H., Denkert C. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study // Ann. Oncol. 2014 Vol. 25 (5). P. 1025–1032. doi: 10.1093/annonc/mdu084.
- 55. Sugimoto M., Mitsunaga S., Yoshikawa K., Kato Y., Gotohda N., Takahashi S., Konishi M., Ikeda M., Kojima M., Ochiai A., Kaneko H. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50 (11). P. 1900–1908. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.010.
- 56. Tang Y., Xu X., Guo S., Zhang C., Tang Y., Tian Y., Ni B., Lu B., Wang H. An increased abundance of tumor-infiltrating regulatory T cells is correlated with the progression and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma // PLoS One. 2014. Vol. 9 (3): e91551. doi: 10.1371/journal.pone.0091551.
- 57. Vonlaufen A., Joshi S., Qu C., Phillips P.A., Xu Z., Parker N.R., Toi C.S., Pirola R.C., Wilson J.S., Goldstein D., Apte M.V. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (7). P. 2085–2093. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2477.
- 58. *Wang K., Tang J.* Tumour-derived exosomes and their roles in cancer // Zhong Nan Da XueXueBao Yi Xue Ban. 2010. Vol. 35 (12). P. 1288–1292. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.12.015.
- 59. Whatcott C.J., Diep CH, Jiang P, Watanabe A., LoBello J., Sima C., Hostetter G., Shepard H.M., Von Hoff D.D., Han H. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer // Clin. Cancer Res. 2015. Vol. 21 (15). P. 3561–3568. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-14-1051
- 60. Xu Z., Pothula S.P., Wilson J.S., Apte M.V. Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory // World J. Gastroenterol. 2014. Vol.20 (32). P. 11216–11229. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11216.

Поступила 1.12.2015 Принята в печать 29.02.2016

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Рукша Татьяна Геннадьевна,** доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патологической физиологии им. проф. В.В. Иванова, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Российская Федерация). E-mail: tatyana ruksha@mail.ru. SPIN-код: 5412-2148.

Окладникова Евгения Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсами КФ, ФТ и ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск, Российская Федерация). E-mail: farmasis@yandex.ru. SPIN-код: 1220-9302.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

# ROLE OF MICROENVIRONMENT IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF PANCREATIC CANCER

# E.V. Okladnikova, T.G. Ruksha

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, 1, P. Zheleznyaka str., 660022-Krasnoyarsk, Russia, e-mail: tatyana ruksha@mail.ru

### **Abstract**

Pancreatic cancer is a highly aggressive malignancy with metastatic potential and poor response to chemotherapy. Unfortunately, molecular-based targeted therapies failed to make significant progress against pancreatic cancer. One of the promising subjects of molecular oncology is the study of tumor microenvironment modulation for therapeutic purposes. In the present review, the description of pancreatic cancer microenvironment is provided, including intercellular interaction regulation which is important for tumor growth and progression. The study of this topic is important for the development of new therapies for pancreatic cancer.

## Key words: pancreatic cancer, tumor microenvironment.

#### REFERENCES

- 1. *El'nikova A.A.* Tumor microenvironment a dark horse in anticancer chemotherapy // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2015. Vol. 17 (1). P. 84–86. [in Russian]
- 2. Monastyrskaya E.A., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Ml and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in immune response and pathology. Patogenez. 2008. Vol. 6 (4). P. 31–39. [in Russian]
- 3. The state of cancer care in Russia in 2013 / Eds A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2014. 235 p. [in Russian]
- 4. Alachkar H., Santhanam R., Maharry K., Metzeler K.H., Huang X., Kohlschmidt J., Mendler J.H., Benito J.M., Hickey C., Neviani P., Dorrance A.M., Anghelina M., Khalife J., Tarighat S.S., Volinia S., Whitman S.P., Paschka P., Hoellerbauer P., Wu Y.Z., Han L., BolonB.N., BlumW., Mrózek K., Carroll A.J., Perrotti D., Andreeff M., Caligiuri M.A., Konopleva M., Garzon R., Bloomfield C.D., Marcucci G. SPARC promotes leukemic cell growth and predicts acute myeloid leukemia outcome // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124 (4). P. 1512–1524. doi: 10.1172/JCI70921.
- 5. Apte M.V., Pirola R.C., Wilson J.S. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells //Antioxid. Redox. Signal. 2011. Vol. 15 (10). P. 2711–2722. doi: 10.1089/ars.2011.4079.
- 6. Apte M.V., Xu Z., Pothula S., Goldstein D., Pirola R.C., Wilson J.S. Pancreatic cancer: The microenvironment needs attention too! // Pancreatology. 2015. Vol. 15 (4 Suppl). S. 32–38. doi: 10.1016/j.pan.2015.02.013.
- 7. Apte M.V., Wilson J.S., Lugea A., Pandol S.J. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment // Gastroenterology. 2013. Vol. 144 (6). P. 1210–1219. doi: 10.1053/j.gastro.2012.11.037.
- 8. Berchtold S., Grünwald B., Krüger A., Reithmeier A., Hähl T., Cheng T., Feuchtinger A., Born D., Erkan M., Kleeff J., Esposito I. Collagen type V promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma // Cancer Lett. 2015. Vol. 356 (2 Pt B). P. 721–732. doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.020.
- 9. Bosco M.C., Puppo M., Blengio F., Fraone T., Cappello P., Giovarelli M., Varesio L. Monocytes and dendritic cells in a hypoxic environment: Spotlights on chemotaxis and migration // Immunobiology. 2008. Vol. 213 (9–10). P. 733–749. doi: 10.1016/j.imbio.2008.07.031.
- 10. Brandes F., Schmidt K., Wagner C., Redekopf J., Schlitt H.J., Geissler E.K., Lang S.A. Targeting eMET with INC280 impairs tumour growth and improves efficacy of gemcitabine in a pancreatic cancer model // BMC Cancer. 2015. Vol. 15. P. 71. doi: 10.1186/s12885-015-1064-9.
- 11. Brennen W.N., Isaacs J.T., Denmeade S.R. Rationale behind targeting fibroblast activation protein-expressing carcinoma-associated fibroblasts as a novel chemotherapeutic strategy // Mol. Cancer Ther. 2012. Vol. 11 (2). P. 257–266. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0340.
- 12. Brentnall T.A. Arousal of cancer-associated stromal fibroblasts: palladin-activated fibroblasts promote tumor invasion // Cell Adh. Migr. 2012. Vol. 6 (6). P. 488–494. doi: 10.4161/cam.21453.
- 13. Buscail L., Bournet B., Dufresne M., Torrisani J., Cordelier P. Advance in the biology of pancreatic of cancer // Bull. Cancer. 2015. Vol. 102 (6 Suppl 1). S53-61. doi: 10.1016/S0007-4551(15)31218-2.
- 14. Casazza A., Laoui D., Wenes M., Rizzolio S., Bassani N., Mambretti M., Deschoemaeker S., Van Ginderachter J.A., Tamagnone L.,

- *Mazzone M.* Impeding macrophage entry into hypoxic tumor areas by Sema3A/Nrp1 signaling blockade inhibits angiogenesis and restores antitumor immunity // Cancer Cell. 2013. Vol. 24 (6). P. 695–709. doi: 10.1016/j.ccr.2013.11.007.
- 15. Cid-Arregui A., Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21 (31). P. 9297–9316. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9297.
- 16. Chiorean E.G., Coveler A.L. Pancreatic cancer: optimizing treatment options, new, and emerging targeted therapies // Drug Des. Devel. Ther. 2015. Vol. 9. P. 3529–3545. doi: 10.2147/DDDT.S60328.
- 17. Cohen R., Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Faivre S., de Gramont A., Raymond E. Targeting cancer cell metabolism in pancreatic adenocarcinoma // Oncotarget. 2015. Vol. 6 (19). P. 16832–16847.
- 18. Coleman S.J., Chioni A.M., Ghallab M., Anderson R.K., Lemoine N.R., Kocher H.M., Grose R.P. Nuclear translocation of FGFR1 and FGF2 in pancreatic stellate cells facilitates pancreatic cancer cell invasion // EMBO Mol. Med. 2014. Vol. 6 (4). P. 467–481. doi: 10.1002/emmm.201302698.
- 19. Dangi-Garimella S., Sahai V., Ebine K., Kumar K., Munshi H.G. Three-dimensional collagen I promotes gemcitabine resistance in vitro in pancreatic cancer cells through HMGA2-dependent histone acetyltransferase expression // PLoS One. 2013. Vol. 8 (5):e64566. doi: 10.1371/journal.pone.0064566.
- 20. Delitto D., Vertes-George E., Hughes S.J., Behrns K.E., Trevino J.G. C-Met signaling in the development of tumorigenesis and chemoresistance: potential applications in pancreatic cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (26). P. 8458–8470. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8458.
- 21. Drifka C.R., Tod J., Loeffler A.G., Liu Y., Thomas G.J., Eliceiri K.W., Kao W.J. Periductal stromal collagen topology of pancreatic ductal adenocarcinoma differs from that of normal and chronic pancreatitis // Mod. Pathol. 2015. Vol. 28 (11). P. 1470–1480. doi: 10.1038/modpathol.2015.97.
- 22. Erkan M., Kleeff J., Gorbachevski A., Reiser C., Mitkus T., Esposito I., Giese T., Büchler M.W., Giese N.A., Friess H. Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity // Gastroenterology. 2007. Vol. 132 (4). P. 1447–1464.
- 23. Feig C., Gopinathan A., Neesse A., Chan D.S., Cook N., Tuveson D.A. The pancreas cancer microenvironment // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18 (16). P. 4266–4276. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3114.
- 24. Garajová I., Le Large T.Y., Frampton A.E., Rolfo C., Voortman J., Giovannetti E. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs in the chemoresistance of pancreatic cancer // Biomed. Res. Int. 2014: 678401. doi: 10.1155/2014/678401.
- 25. Gardian K., Janczewska S., Olszewski W.L., Durlik M. Analysis of pancreatic cancer microenvironment: role of macrophage infiltrates and growth factors expression // J. Cancer. 2012. Vol. 3. P. 285–291. doi: 10.7150/jca.4537.
- 26. Hwang R.F., Moore T., Arumugam T., Ramachandran V., Amos K.D., Rivera A, Ji B., Evans D.B., Logsdon C.D. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (3). P. 918–926. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5714.

- 27. Hu H., Jiao F., Han T., Wang L.W. Functional significance of macrophages in pancreatic cancer biology // Tumour Biol. 2015. doi:10.1007/s13277-015-4127-2.
- 28. Infante J.R., Matsubayashi H., Sato N., Tonascia J., Klein A.P., Riall T.A., Yeo C, Iacobuzio-Donahue C., Goggins M. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma // J. Clin Oncol. 2007. Vol. 25 (3). P. 319–325.
- 29. Ino Y., Yamazaki-Itoh R., Shimada K., Iwasaki M., Kosuge T., Kanai Y., Hiraoka N. Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer // Br. J. Cancer. 2013. Vol. 108 (4). P. 914–923. doi: 10.1038/bjc.2013.32.
- 30. *Jacob M., Chang L., Puré E.* Fibroblast activation protein in remodeling tissues // Curr. Mol. Med. 2012. Vol. (10). P. 1220–1243.
- 31. Jacobetz M.A., Chan D.S., Neesse A., Bapiro T.E., Cook N., Frese K.K., Feig C., Nakagawa T., Caldwell M.E., Zecchini H.I., Lolkema M.P., Jiang P., Kultti A., Thompson C.B., Maneval D.C., Jodrell D.I., Frost G.I., Shepard H.M., Skepper J.N., Tuveson D.A. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer // Gut. 2013. Vol. 62 (1). P. 112–120. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302529.
- 32. Kawase T., Yasui Y., Nishina S., Hara Y., Yanatori I., Tomiyama Y., Nakashima Y., Yoshida K., Kishi F., Nakamura M., Hino K. Fibroblast activation protein-α-expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma // BMC Gastroenterol. 2015. Vol. 15 (1). P. 109. doi: 10.1186/s12876-015-0340-0.
- 33. Lee H.O., Mullins S.R., Franco-Barraza J., Valianou M., Cukierman E., Cheng J.D. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells // BMC Cancer. 2011. Vol. 11. P. 245. doi: 10.1186/1471-2407-11-245.
- 34. Liu C., Yu S., Zinn K., Wang J., Zhang L., Jia Y., Kappes J.C., Barnes S., Kimberly R.P., Grizzle W.E., Zhang H.G. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function // J. Immunol. 2006. Vol. 176 (3). P. 1375–1385.
- 35. *Liu Y., Du L.* Role of pancreatic stellate cells and periostin in pancreatic cancer progression // Tumour Biol. 2015. Vol. 36 (5). P. 3171–3177. doi: 10.1007/s13277-015-3386-2.
- 36. Masamune A., Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells: A dynamic player of the intercellular communication in pancreatic cancer // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2015. Vol. 39 (Suppl. 1). S. 98–103. doi: 10.1016/j. clinre.2015.05.018.
- 37. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J., Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis // Gut. 2002. Vol. 50 (4). P. 535–541.
- 38. *Mielgo A., Schmid M.C.* Impact of tumour associated macrophages in pancreatic cancer // BMB Rep. 2013. Vol. 46 (3). P. 131–138.
- 39. Nakamura T., Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine // Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 2010. Vol. 86 (6). P. 588–610.
- 40. Neesse A., Algül H., Tuveson D.A., Gress T.M. Stromal biology and therapy in pancreatic cancer: a changing paradigm // Gut. 2015. Vol. 64 (9). P. 1476–1484. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309304.
- 41. Neuzillet C., Tijeras-Raballand A., Cros J., Faivre S., Hammel P., Raymond E. Stromal expression of SPARC in pancreatic adenocarcinoma // Cancer Metastasis Rev. 2013. Vol. 32 (3–4). P. 585–602. doi: 10.1007/s10555-013-9439-3.
- 42. Ninichuk V., Gross O., Reichel C., Khandoga A., Pawar R.D., Ciubar R., Segerer S., Belemezova E., Radomska E., Luckow B., Perez de Lema G., Murphy P.M., Gao J.L., Henger A., Kretzler M., Horuk R., Weber M., Krombach F., Schlöndorff D., Anders H.J. Delayed chemokine receptor 1 blockade prolongs survival in collagen 4A3-deficient mice with Alport disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16 (4). P. 977–985.
- 43. Özdemir B.C., Pentcheva-Hoang T., Carstens J.L., Zheng X., Wu C.C., Simpson T.R., Laklai H., Sugimoto H., Kahlert C., Novitskiy S.V., De Jesus-Acosta A., Sharma P., Heidari P., Mahmood U., Chin L., Moses H.L., Weaver V.M., Maitra A., Allison J.P., LeBleu V.S., Kalluri R. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival // Cancer Cell. 2014. Vol. 25 (6). P. 719–734. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.005.
- 44. Pan B., Liao Q., Niu Z., Zhou L., Zhao Y. Cancer-associated fibroblasts in pancreatic adenocarcinoma // Future Oncol. 2015. Vol. 11 (18). P. 2603–2610. doi: 10.2217/FON.15.176.
- 45. Pang W., Su J., Wang Y., Feng H., Dai X., Yuan Y., Chen X., Yao W. Pancreatic cancer-secreted miR-155 implicates in the conversion

- from normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts // Cancer Sci. 2015. Vol. 106 (10), P. 1362–1369, doi: 10.1111/cas.12747.
- 46. Qian L.W., Mizumoto K., Maehara N., Ohuchida K., Inadome N., Saimura M., Nagai E., Matsumoto K., Nakamura T., Tanaka M. Cocultivation of pancreatic cancer cells with orthotopic tumor-derived fibroblasts: fibroblasts stimulate tumor cell invasion via HGF secretion whereas cancer cells exert a minor regulative effect on fibroblasts HGF production // Cancer Lett. 2003. Vol. 190 (1). P. 105–112.
- 47. Rhim A.D., Oberstein P.E., Thomas D.H., Mirek E.T., Palermo C.F., Sastra S.A., Dekleva E.N., Saunders T., Becerra C.P., Tattersall I.W., Westphalen C.B., Kitajewski J., Fernandez-Barrena M.G., Fernandez-Zapico M.E., Iacobuzio-Donahue C., Olive K.P., Stanger B.Z. Stromal elementsact to restrain, rather than support, pancreatic ductal adenocarcinoma // Cancer Cell. 2014. Vol. 25 (6). P. 735–747. doi: 10.1016/j.ccr.2014.04.021.
- 48. Rizwani W., Allen A.E., Trevino J.G. Hepatocyte growth factor from a clinical perspective: a pancreatic cancer challenge // Cancers (Basel). 2015. Vol. 7 (3). P. 1785–1805.
- 49. *Rucki A.A., Zheng L.* Pancreatic cancer stroma: Understanding biology leads to new therapeutic strategies // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (9). P. 2237–2246. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2237.
- 50. Sato N., Maehara N., Goggins M. Gene expression profiling of tumor-stromal interactions between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts. Cancer Res. 2004. Vol. 64 (19). P. 6950–6956.
- 51. Schmid-Kotsas A., Gross H.J., Menke A., Weidenbach H., Adler G., Siech M., Beger H., Grünert A., Bachem M.G. Lipopolysaccharide-activated macrophages stimulate the synthesis of collagen type I and C-fibronectin in cultured pancreatic stellate cells // Am. J. Pathol. 1999. Vol. 155 (5). P. 1749–1758.
- 52. Sherman M.H., Yu R.T., Engle D.D., Ding N., Atkins A.R., Tiriac H., Collisson E.A., Connor F., Van Dyke T., Kozlov S., Martin P., Tseng T.W., Dawson D.W., Donahue T.R., Masamune A., Shimosegawa T., Apte M.V., Wilson J.S., Ng B., Lau S.L., Gunton J.E., Wahl G.M., Hunter T., Drebin J.A., O'Dwyer P.J., Liddle C., Tuveson D.A., Downes M., Evans R.M. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy // Cell. 2014. Vol. 159 (1). P. 80–93. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.007.
- 53. Shi M., Yu D.H., Chen Y., Zhao C.Y., Zhang J., Liu Q.H., Ni C.R., Zhu M.H. Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance // World J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18 (8). P. 840–846. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.840.
- 54. Sinn M., Sinn B.V., Striefler J.K., Lindner J.L., Stieler J.M., Lohneis P., Bischoff S., Bläker H., Pelzer U., Bahra M., Dietel M., Dörken B., Oettle H., Riess H., Denkert C. SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with gemcitabine: results from the CONKO-001 study // Ann. Oncol. 2014 Vol. 25 (5). P. 1025–1032. doi: 10.1093/annonc/mdu084.
- 55. Sugimoto M., Mitsunaga S., Yoshikawa K., Kato Y., Gotohda N., Takahashi S., Konishi M., Ikeda M., Kojima M., Ochiai A., Kaneko H. Prognostic impact of M2 macrophages at neural invasion in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50 (11). P. 1900–1908. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.010.
- 56. Tang Y., Xu X., Guo S., Zhang C., Tang Y., Tian Y., Ni B., Lu B., Wang H. An increased abundance of tumor-infiltrating regulatory T cells is correlated with the progression and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma // PLoS One. 2014. Vol. 9 (3): e91551. doi: 10.1371/journal.pone.0091551.
- 57. Vonlaufen A., Joshi S., Qu C., Phillips P.A., Xu Z., Parker N.R., Toi C.S., Pirola R.C., Wilson J.S., Goldstein D., Apte M.V. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (7). P. 2085–2093. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2477.
- 58. Wang K., Tang J. Tumour-derived exosomes and their roles in cancer // Zhong Nan Da XueXueBao Yi Xue Ban. 2010. Vol. 35 (12). P. 1288–1292. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.12.015.
- 59. Whatcott C.J., Diep CH, Jiang P, Watanabe A., LoBello J., Sima C., Hostetter G., Shepard H.M., Von Hoff D.D., Han H. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer // Clin. Cancer Res. 2015. Vol. 21 (15). P. 3561–3568. doi: 10.1158/1078-0432. CCR-14-1051.
- 60. Xu Z., Pothula S.P., Wilson J.S., Apte M.V. Pancreatic cancer and its stroma: A conspiracy theory // World J. Gastroenterol. 2014. Vol.20 (32). P. 11216–11229. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11216.

Received 1.12.2015 Accepted 29.02.2016

## **ABOUT THE AUTHORS**

Ruksha Tatiana G., MD, DSc, Head of the Department of Pathological Physiology named after Prof. V.V. Ivanov, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation). E-mail: tatyana\_ruksha@mail.ru. SPIN-code: 5412-2148. Okladnikova Evgenia V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation). E-mail: farmasis@yandex.ru. SPIN code: 1220-9302.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests