



Роль опухолевых стволовых клеток и иммунного микроокружения в патогенезе рака легкого: механизмы взаимодействия и перспективы исследований

Д. А. Харатегзов, А. А. Антонян[✉], Е. Ю. Златник, А. Б. Сагакянц, Э. А. Мирзоян, Т. Г. Айрапетова, И. А. Лейман, А. Г. Милакин, О. Н. Статешный, К. Д. Иозефи, М. А. Хомидов, Э. А. Алексеев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ arturantonyan12@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении злокачественных новообразований, проблема резистентности к терапии, опосредованной опухолевыми стволовыми клетками (ОСК), диктует необходимость разработки новых стратегий лечения. Изучение роли ОСК и иммунного микроокружения в патогенезе рака, особенно немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), является актуальным вопросом современной онкологии. Настоящая работа основана на обширном анализе последних исследований и направлена на изучение механизмов, лежащих в основе развития НМРЛ. Рассматривается происхождение ОСК, их маркеры и основные сигнальные пути, участвующие в регуляции активности данного пула клеток. Особое внимание уделяется влиянию ОСК на прогрессирование рака легкого и механизмам, обуславливающим устойчивость к терапии. Освещаются различные подходы к лечению рака легкого, ориентированные на ОСК, с акцентом на таргетную терапию, направленную на специфические молекулярные мишени.

Отмечается важная роль иммунного микроокружения опухоли в патогенезе рака легкого и его влияния на ОСК. Обсуждаются механизмы регуляции иммунных реакций в опухоли и потенциал использования иммунотерапии для улучшения результатов лечения рака легкого. В статье также рассматриваются современные методы диагностики и лечения, включающие молекулярно-генетические и иммуногистохимические подходы.

Работа представляет собой обзор современных знаний о механизмах развития рака легкого и имеет важное значение для понимания биологии опухолей и разработки новых методов лечения. Подчеркивается необходимость междисциплинарного подхода и комплексного использования современных диагностических и терапевтических методов для улучшения прогнозов и выживаемости пациентов с НМРЛ. Особое внимание уделено перспективам использования комбинированных терапевтических подходов, включающих таргетные препараты и иммунотерапию, направленные на подавление активности ОСК и модификацию опухолевого микроокружения.

В заключение, глубокое понимание молекулярных механизмов, регулирующих деятельность ОСК, и их взаимодействие с микроокружением опухоли открывает новые возможности для разработки эффективных стратегий лечения. Данный обзор подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этой области, чтобы обеспечить более успешное лечение и повышение качества жизни пациентов с раком легкого.

Ключевые слова: опухолевые стволовые клетки, иммунное микроокружение, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, резистентность к терапии, таргетная терапия, иммунотерапия

Для цитирования: Харатегзов Д. А., Антонян А. А., Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А., Алексеев Э. А. Роль опухолевых стволовых клеток и иммунного микроокружения в патогенезе рака легкого: механизмы взаимодействия и перспективы исследований. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 58-70. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-7>, <https://elibrary.ru/jbckse>

Для корреспонденции: Антонян Артур Андреевич – аспирант 1-го года обучения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: arturantonyan12@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>
ResearcherID: JWQ-0734-2024

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 08.06.2024; одобрена после рецензирования 30.10.2024; принята к публикации 13.11.2024

© Харатегзов Д. А., Антонян А. А., Златник Е. Ю., Сагакянц А. Б., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А., Алексеев Э. А., 2024

The role of tumor stem cells and the immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer: mechanisms of interaction and research prospects

D. A. Kharagezov, A. A. Antonyan[✉], E. Yu. Zlatnik, A. B. Sagakyants, E. A. Mirzoyan, T. G. Ayrapetova, I. A. Leyman, A. G. Milakin, O. N. Stateshny, K. D. Iozefi, M. A. Homidov, E. A. Alekseev

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ arturantonyan12@gmail.com

ABSTRACT

Despite significant advances in the treatment of malignant neoplasms, the issue of therapy resistance mediated by cancer stem cells (CSCs) necessitates the development of new treatment strategies. Studying the role of CSCs and the immune microenvironment in the pathogenesis of cancer, particularly non-small cell lung cancer (NSCLC), is a pressing issue in modern oncology. This paper is based on an extensive analysis of recent research and aims to study the mechanisms underlying the development of NSCLC.

The origin of CSCs, their markers, and the main signaling pathways involved in regulating their activity are considered. Special attention is paid to the influence of CSCs on the progression of lung cancer and the mechanisms underlying their therapy-mediated resistance. Various approaches to treating lung cancer targeting CSCs, focusing on targeted therapy aimed at specific molecular targets, are highlighted.

The important role of the tumor immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer and its impact on CSCs is emphasized. Mechanisms of immune response regulation in tumors and the potential use of immunotherapy to improve lung cancer treatment outcomes are discussed. The article also reviews modern diagnostic and treatment methods, including molecular-genetic and immunohistochemical approaches.

This paper work represents a review of current knowledge on the mechanisms of lung cancer development and is significant for understanding tumor biology and developing new treatment methods. The need for an interdisciplinary approach and comprehensive use of modern diagnostic and therapeutic methods to improve the prognosis and survival rates of NSCLC patients is emphasized. Special attention is given to the prospects of using combined therapeutic approaches, including targeted drugs and immunotherapy, aimed at suppressing CSC activity and modifying the tumor microenvironment.

In conclusion, a deep understanding of the molecular mechanisms regulating CSC activity and their interaction with the tumor microenvironment opens new opportunities for developing effective treatment strategies. This review underscores the need for further research in this area to ensure more successful treatment and improved quality of life for lung cancer patients.

Keywords: cancer stem cells, immune microenvironment, lung cancer, non-small cell lung cancer, therapy resistance, targeted therapy, immunotherapy

For citation: Kharagezov D. A., Antonyan A. A., Zlatnik E. Yu., Sagakyants A. B., Mirzoyan E. A., Ayrapetova T. G., Leyman I. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Iozefi K. D., Homidov M. A., Alekseev E. A. The role of tumor stem cells and the immune microenvironment in the pathogenesis of lung cancer: mechanisms of interaction and research prospects. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 58-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-7>, <https://elibrary.ru/jbckse>

For correspondence: Artur A. Antonyan – PhD student of the 1st year, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: arturantonyan12@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>

ResearcherID: JWQ-0734-2024

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 08.06.2024; approved after reviewing 30.10.2024; accepted for publication 13.11.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого представляет собой одну из основных проблем современной онкологии. Есть надежда, что прогресс в лечении может быть достигнут за счет улучшения нашего понимания молекулярной основы и биологии опухоли, особенно на уровне клеток, которые иницируют опухолевый процесс. Наиболее распространенный тип рака легкого – его немелкоклеточные варианты (НМРЛ), которые составляют примерно 90 % случаев рака легкого, остальные – мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). НМРЛ включает три гистологических подтипа: аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак. У большинства пациентов с НМРЛ диагноз ставится на поздней стадии, когда различные методы лечения неэффективны [1].

В 2015 г. была предложена новая классификация опухолей легких Всемирной организацией здравоохранения [2], включающая в себя соответствующие гистопатологические и иммуногистохимические данные, получение которых возможно не только из операционного материала, но и из биоптатов и цитологического материала [1, 2]. Это особенно важно ввиду того факта, что около 70 % пациентов с раком легкого находятся на поздних стадиях заболевания, когда процесс считается неоперабельным [1, 2]. Для резектабельных опухолей легкого важна диагностика опухолей *in situ* и выполнение минимально инвазивных операций, вероятность безрецидивной выживаемости при которых после полной резекции составляет 100 % [2].

Однако в большинстве случаев клиницисты имеют дело с местнораспространенным НМРЛ, рецидивирование и генерализация которого, даже после успешного проведения хирургического этапа лечения, является основной причиной летальных исходов. Эти процессы, а также развитие химио- и радиорезистентности, по современным представлениям, не в последнюю очередь связаны с присутствием опухолевых стволовых клеток (ОСК) – минорной субпопуляции, обеспечивающей их сохранение и выживание. Поскольку биомаркеры ОСК могут быть использованы для диагностики, таргетной терапии и прогнозирования течения заболевания, оценка значимости известных из них и поиск новых представляется актуальным. Потенциальные маркеры для ОСК НМРЛ включают поверхностные маркеры (CD44, CD133, EpCAM, ABCG2), а также внутриклеточные (ALDH,

SOX2). В литературе обсуждается не только их диагностическая и прогностическая значимость при НМРЛ, но и наиболее информативные методы определения, среди которых молекулярно-генетические и иммуногистохимические [3, 4], а также возможность использования их в качестве мишеней для терапии [5, 6]. В настоящее время наблюдающийся заметный рост количества публикаций по исследованию ОСК говорит об актуальности этой темы в научном сообществе. Предоставленные литературой ценные научные данные о механизмах онкогенеза и основанных на них перспективах лечения рака легких определяют необходимость более глубокого научного анализа роли ОСК в патогенезе НМРЛ. В современной литературе приводятся многочисленные данные о биологии ОСК, их роли в прогрессировании НМРЛ, развитии его резистентности к различным методам лечения [5, 6].

Цель обзора заключается в анализе текущего уровня научных знаний о роли ОСК при НМРЛ и клиническому использованию этих данных. Основное внимание уделяется выявлению ключевых механизмов участия этих клеток в онкогенезе, их взаимодействию с иммунным микроокружением опухоли, а также разработке стратегий лечения, направленных на ОСК, при НМРЛ. Полученные в результате обзора данные, на нашему мнению, могут послужить фундаментом для дальнейших исследований и разработки перспективных методов лечения НМРЛ.

ОСК при НМРЛ – происхождение, маркеры, сигнальные пути, роль в прогрессировании

По современным представлениям, ОСК возникают из нормальных тканеспецифичных стволовых клеток исходных тканей; их основной функцией является поддержание и регуляция процессов роста, развития и восстановления тканей в организме. ОСК способны к самообновлению, дифференцировке [7] и пролиферации [8] и обуславливают такие неблагоприятные свойства, как химиорезистентность, рецидивирование и метастазирование [7]. Как правило, высокое количество ОСК ассоциируется с агрессивным ростом опухоли и неблагоприятными клиническими исходами [8], хотя при этом сами ОСК обладают низкой пролиферативной активностью. Обзоры по ОСК отмечают их общие для различных злокачественных опухолей характеристики, участвующие в развитии резистентности к терапии и посвящены разработке новых терапевтических стратегий [7–10].

Индуктирующие эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) факторы транскрипции (ЭМП-ФТ), включая SNAIL и SLUG, и индуцируемые сигнальными путями, такими как TGF β , Wnt и Notch, опухолевые клетки начинают проявлять отличительные признаки ОСК: онкогенность, инвазивность и устойчивость к основным методам лечения [11]. Другие распространенные сигнальные пути, вовлеченные в ОСК, включают Hedgehog (Hh), PI3K/Akt/mTOR и NF- κ B [12]. Хотя многие из этих путей также наблюдаются в нормальных клетках и нестволовых раковых клетках [13], их измененная активность, наряду с определенными мембранными маркерами и факторами транскрипции, является отличительной чертой ОСК. Некоторые из этих характеристик, такие как высокая экспрессия CD44+, CD133+, транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC), молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM), альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1) и факторов транскрипции Oct4 и Sox2, являются общими для ОСК при многих формах рака [11]. Признание такого сходства может выявить новые терапевтические возможности для воздействия на общие маркеры или пути, и, таким образом, способствовать разработке эффективных методов лечения, нацеленных на ОСК.

Идентификация происхождения опухолевых стволовых клеток (ОСК) в легких представляет собой сложную задачу, поскольку эпителий трахеи и бронхиол находится в состоянии покоя и имеет низкую пролиферативную активность [11]. Наиболее распространенная гипотеза гласит, что ОСК возникают из нормальных тканеспецифичных стволовых клеток. Плоскоклеточный рак легкого происходит из базальных клеток проксимальных отделов дыхательных путей (трахеи и бронхов) [12]. Клетки Клара при плоскоклеточном раке легкого также способны проявлять свойства стволовости, а аденокарцинома ассоциирована с нормальными стволовыми клетками из области соединения бронхоальвеолярных протоков [12].

Хотя имеющиеся знания о функциях ОСК легких ограничены, был предложен ряд маркеров ОСК, принадлежащие к кластерам дифференцировки (CD). Многие исследования подтвердили присутствие следующих молекул на ОСК легких: CD133, CD44, CD90, EPCAM, CXCR4 [14, 15]. Однако следует отметить, что нарушение экспрессии этих маркеров свойственно не только НМРЛ, но многим видам рака.

EPCAM – трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый в большинстве карцином человека;

отмечается высокая экспрессия в быстро пролиферирующих опухолях эпителиального происхождения [12].

CD133 – маркер, широко используемый для определения стволовых клеток как в опухолевых, так и в нормальных тканях. Процесс транскрипции CD133 регулируется пятью промоторами, и промотор 5P5 играет решающую роль в экспрессии CD133 в ОСК [16]. В некоторых исследованиях были охарактеризованы CD133+ клетки при НМРЛ [11, 15]. Например, Egato и соавт. выявили наличие CD133 при НМРЛ в малом количестве, составившем менее 1 % [16]. Клетки CD133+ были способны примерно в 30 % случаев образовывать опухолевые сфероиды *in vitro* при выращивании в среде, не содержащей сыворотки; CD133+ клетки, полученные из опухолевых сфероидов, способны при инокуляции иммунодефицитным мышам индуцировать опухоли с гистологическими признаками, сходными с таковыми исходной опухоли [16]. Более того, CD133+ клетки проявляют устойчивость к химиотерапии вследствие экспрессии высокого уровня АТФ-связывающего G2 [17].

CD44 (Р-гликопротеин 1), гликопротеин трансмембранного типа I, относится к семье молекул клеточной адгезии, является рецептором гиалуроновой кислоты, при взаимодействии с которой может произойти отслоение клеток, метастазирование и инвазия. CD44 отвечает за различные функции, такие как дифференцировка клеток, выживание, миграция, пролиферация. Исследования продемонстрировали, что CD44 играет решающую роль в обеспечении самообновления и устойчивости к апоптозу ОСК [11, 18]. Мутации в ключевом регуляторе апоптоза – гене p53 – могут быть связаны с высокой экспрессией CD44 при раке поджелудочной железы [19]. Клетки CD44+ аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого демонстрируют способность образовывать сфероидные тельца *in vitro* [20] и приводят к образованию опухоли *in vivo* при введении мышам с иммунодефицитом [14, 21].

Исследования показали, что при раке легких экспрессия CD44 в клетках НМРЛ выше по сравнению с МРЛ, а при плоскоклеточном раке легкого наблюдался ее наивысший уровень [22]. CD44 регулирует несколько сигнальных путей, способствующих прогрессии рака, включая Notch, Hedgehog (Hh), Wnt, STAT3, Hippo, JNK и RhoGTPase, и является ко-рецептором, участвующим в сигнальных путях рецепторов тирозинкиназ [23, 24]. Кроме того, CD44

является ключевым посредником адгезии между эндотелиальными клетками, играя при этом важную роль в патологическом ангиогенезе [25]. CD44 также может способствовать пролиферации опухоли и уклонению от иммунитета, стимулируя экспрессию PD-L1 на поверхности клеток опухоли [26]. Клетки, коэкспрессирующие CD44 и ALDH, что характерно для плоскоклеточного рака легкого, всегда проявляют высокую способность к самообновлению, усиленной миграции и туморогенности [27].

CD90-гликопротеин, закрепленный гликозил-фосфатидилинозитолом, экспрессируется главным образом в лейкоцитах и участвует во взаимодействиях клетка – матрикс и клетка – клетка. Хотя CD90 известен как маркер для различных типов ОСК, его потенциальная роль как маркера для НМПЛ еще полностью не описана [11, 28]. Сообщалось, что ОСК с коэкспрессией CD44 и CD90 могут быть обнаружены в первичных клеточных линиях рака поджелудочной железы [19]. Мутации, активирующие экспрессию CD90, не описаны в литературе, однако на мышиной модели показано, что метилирование ДНК играет определенную роль в стимуляции экспрессии этой молекулы. Серийная ксенотрансплантация клеток EpCAM+CD90+ НМПЛ (аденокарцинома и плоскоклеточный рак) мышам с иммунодефицитом выявила быстрый рост данных клеток при гетеротопической перевивке [14].

CXCR4 – рецептор хемокина, присутствующий на поверхности гемопоэтических стволовых клеток, участвующий в формировании преметастатических ниш в костном мозге [29]. Путь CXCR4/CXCL12 играет роль в метастазировании опухоли, индукции ангиогенеза и развитии устойчивости к апоптозу. Более того, CXCR4 присутствует на циркулирующих опухолевых клетках, высвобождающихся из опухолей в периферическую кровь, что индуцирует их распространение в отдаленные CXCL12-позитивные участки [30]. Экспрессия CXCR4 регулируется ядерным респираторным фактором – NRF, мутация в котором может привести к более высокой экспрессии CXCR4 [31]. Клетки CXCR4+, выделенные из линий НМПЛ, проявляли свойства ОСК *in vitro*: образовывали опухолевые сфероиды, обладали способностью к самообновлению, демонстрировали радиационную устойчивость [32].

С учетом описанных свойств ОСК, их определение в опухолях, в частности опухолях легких, представляет собой актуальную научную и клиническую задачу [11, 33].

В связи с тем, что маркеры ОСК могут экспрессироваться и на нормальных стволовых клетках, необходимых для самообновления и регенерации тканей, принадлежность стволовых клеток к опухолевым может быть определена не только по экспрессии мембранных маркеров, транскрипционных факторов и сигнальных путей, но и по результатам некоторых функциональных тестов, которые, несмотря на их определенную трудоемкость, являются информативными, особенно для исследовательских целей, а также для проведения доклинических испытаний потенциальных препаратов, направленных на ОСК. Кроме упомянутого теста сфероидообразования, инструментом для таких исследований могут стать органоиды, полученные от пациентов с НМПЛ, в виду их способности воссоздать тканевую архитектуру и поддерживать геномные изменения первичных опухолей во время длительного роста *in vitro* [34]. Метод органоидной культуры позволяет размножить ОСК *in vitro*, отражая сложность формирования опухоли с использованием опухолевых тканей. Более того, культура органоидов позволяет проводить функциональный анализ ОСК, включая их генную инженерию с использованием CRISPR/Cas9-опосредованного редактирования генома [35]. Органоиды, полученные от пациента, могут быть применимы для выявления признаков резистентности ОСК к лечению. Большинство моделей органоидов для исследования рака применимы к аденокарциномам разных локализаций [36]. Однако по мере расширения понимания механизмов развития опухоли, органоиды могут стать более широко применяемым инструментом [36]. Таким образом, в сочетании с другими экспериментами *in vivo*, такими как ксенотрансплантация ОСК, органоидные культуры, ОСК человека обладают высоким потенциалом для улучшения понимания биологии рака [37].

ОСК-опосредованная устойчивость к лечению и возможности ее преодоления

Лекарственная устойчивость была описана как одна из самых серьезных проблем в лечении рака, при этом множественная лекарственная устойчивость ОСК, обеспечивающая химиорезистентность опухоли в целом, считается основной причиной неэффективности химиотерапии [38]. К механизмам, обуславливающим химиорезистентность, относят транспортеры ABC, насосы для эффлюкса химиопрепаратов и ALDH1 [38].

Радиорезистентность ОСК развивается вследствие угнетения апоптоза через синтез антиапоптотических белков, повышенной репарации ДНК и способности к удалению свободных радикалов, замедления кинетики клеточного цикла, трансформации нестволовых опухолевых клеток в ОСК [39].

Считается, что устойчивость ОСК к традиционной лучевой терапии и химиотерапии связана с активацией в них различных сигнальных путей, таких как: Wnt, Notch и Hedgehog, которые участвуют в повышении онкогенности и инвазивности опухоли [40]. В настоящее время появляется все больше свидетельств того, что эти пути дерегулируются и мутируют в ОСК [41]. Аберрантная передача сигналов Wnt обнаруживается при многих видах рака, включая НМРЛ, особенно аденокарциномы [42], при которых Wnt-реактивные клетки демонстрировали пролиферативный потенциал и прогрессирование, что позволяет предположить, что они обладают характеристиками ОСК [42]. Растущее количество публикаций подтверждает связь нарушения регуляции передачи сигналов Notch с различными типами злокачественных новообразований, включая НМРЛ. Сигнальный путь Notch играет роль в поддержании стволовых клеток при НМРЛ; аберрация в этом пути может привести к увеличению числа ОСК, резистентных к терапии препаратами платины [42]. Сообщалось, что повышенная активность Notch была связана с формированием опухолевых сфероидов *in vivo* [40]. Те же авторы связывают активность Notch с ухудшением прогноза у пациентов с аденокарциномой, что позволяет предположить потенциальную роль ингибирования активности Notch в качестве нового терапевтического подхода [41]. При НМРЛ путь Hedgehog тесно связан с ОСК [41, 42] и вовлечен в формирование лекарственной устойчивости опухоли к таргетной, химио- и лучевой терапии [42].

В литературе описаны и некоторые подходы к преодолению резистентности, опосредованной ОСК. Свойством ингибировать ОСК при НМРЛ обладают некоторые комбинации химио- и таргетных препаратов, например, сочетание трифторперазина с gefitinibом или cisplatinом снижает регуляцию CD133 и CD44, уменьшая лекарственную устойчивость и повышая ответ на терапию [43].

Было обнаружено, что опухолевый супрессор miR-29c значительно подавляется в радиорезистентных ОСК НМРЛ, но эта резистентность была преодолена путем восстановления его экспрессии,

активацией апоптоза и подавлением регуляции генов-мишеней Bcl-2 и Mcl-1 данным супрессором [44].

H. Yin и соавт. [45] провели исследование, в котором обнаружили, что определенные клетки в легких, называемые бронхоальвеолярными стволовыми клетками, трансформируются в опухолевые стволовые клетки из-за двух факторов: отсутствия белка, который обычно защищает клетку от превращения в опухолевую (Grpc5a), и воздействия никотин-производного вещества. Эти клетки обладают набором особых маркеров (SPA+, CC10+, EGFR+, Abcg2+), благодаря которым они могут обновляться. Исследователи также выяснили, что рак может развиваться не только из этих стволовых клеток, что подчеркивает необходимость изучения разных типов клеток для понимания механизмов развития рака легких [45].

Подходы к лечению НМРЛ, направленному на ОСК

Разработка препаратов для таргетной терапии онкологических заболеваний является следствием обнаружения специфических молекулярно-генетических мишеней и рецепторов, ответственных за прогрессирование и химиорезистентность. ОСК, с которыми связаны эти процессы, рассматриваются в литературе как перспективная мишень [46].

Были предложены три основных подхода к таргетированию ОСК: выявление новых биомаркеров ОСК, изменение их микроокружения и сенсбилизация к традиционным лекарственным средствам [8]. Установлено, что комбинированные методы лечения являются наиболее эффективными [8, 9, 13–15]. Makena и соавт. исследовали другие терапевтические подходы, включая методы лечения, которые нацелены на дремлющие ОСК, и иммунотерапию, но отметили, что необходимы дополнительные исследования в этих новых областях [8]. Донгре и Вайнберг предложили индуцировать обратный ЭМП в качестве потенциальной терапевтической стратегии, представляющей собой перспективные подходы для уменьшения количества ОСК внутри опухолей и повышения их чувствительности к различным видам лечения, включая химиотерапию, радиотерапию и иммунотерапию [10].

Известно, что хелатирование внутриклеточного железа является одной из мишеней воздействия на ОСК, обусловленной его способностью успешно сдерживать пролиферацию клеток, как

было продемонстрировано в исследованиях на моделях рака молочной и поджелудочной железы. Однако несмотря на эти обнадеживающие данные, эффективность и механизмы действия хелатирования железа в контексте плоскоклеточного рака легкого остаются малоизученными, подчеркивая необходимость дальнейших исследований в этой области [47].

В литературе все большее внимание уделяется роли микроРНК (miRNAs) и длинных некодирующих РНК (lncRNAs) в регуляции факторов транскрипции и путей, присутствующих в ОСК [48]. Известно, что кластер miR-17–92, выступая в роли стимулятора опухолевого роста, оказывает заметное влияние также на развитие рака легкого, что ведет к изучению взаимосвязи между микроРНК и развитием опухоли, определенно подчеркивая их важную роль в биологии рака. lncRNAs контролируют экспрессию генов и участвуют в поддержании и размножении ОСК активацией сигнальных путей Wnt/ β -катенина и IL6/STAT3. Следовательно, lncRNAs могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного прогноза для онкологических больных и, таким образом, могут играть большую роль при эрадикации ОСК [48].

В литературе неоднократно отмечается, что приобретение опухолями НМРЛ «стволовости» является негативным прогностическим фактором выживаемости. Потеря экспрессии PTEN, например, имеет важные последствия для ОСК НМРЛ, а также является независимым прогностическим фактором общей выживаемости пациентов с НМРЛ [49]. Аналогичным образом, пациенты с НМРЛ IIIB/IV стадии с опухолями, обогащенными CD133+ стволовыми клетками рака легкого, как правило, имеют более короткую выживаемость без прогрессирования после химиотерапии препаратами платины [16].

Тем не менее, серьезной проблемой является идентификация «молчащих» ОСК, т. е. не экспрессирующих общеизвестные маркеры, по которым они могут быть идентифицированы. И наоборот, многие поверхностные маркеры ОСК, такие как r2R4 и CD34, также экспрессируются нормальными эмбриональными или взрослыми стволовыми клетками, в то время как другие, такие как варианты CD44, широко экспрессируются даже в нормальных клетках различных тканей [16]. Таким образом, идентификация более специфических маркеров ОСК остается ключевой целью для разработки более эффективных стратегий лечения [16].

ОСК и опухолевое микроокружение

Опухолевое микроокружение состоит из множества незлокачественных клеток, включая ассоциированные с опухолью макрофаги (M1/M2), инфильтрирующие опухоль лимфоциты, в т. ч. регуляторные Т-клетки (Tregs), дендритные клетки (DC), естественные клетки-киллеры (NK) и клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC). Эти клетки взаимодействуют друг с другом и с опухолевыми клетками, организуя иммунный ответ, могут влиять на поведение других клеток в микроокружении опухоли либо путем прямой регуляции, либо с помощью продуцируемых медиаторов (цитокинов, хемокинов), взаимодействующих с рецепторами. Эти взаимодействия могут быть опосредованы как паракринными, так и аутокринными путями, а также активацией рецепторов совместного ингибирования или коактивации. Клетки способны модулировать секрецию хемокинов и цитокинов с дисбалансом между теми из них, которые выполняют подавляющие и активирующие иммунные функции. Источником межклеточной коммуникации является сложная сеть цитокинов, хемокинов, факторов роста, медиаторов воспаления и ферментов. В целом, в микроокружении опухоли преобладает супрессорная функция иммунной системы, а процесс ее формирования получил название «иммуно-редактирование опухоли» [50, 51].

Некоторые исследования также показали, что ОСК могут активировать механизмы, позволяющие опухоли избежать атак со стороны иммунных клеток, например, потеря экспрессии ракового антигена и активация онкогенных путей, приводящих к развитию толерантности [52]. ОСК также могут способствовать созданию иммуносупрессивной среды. Некоторые исследования продемонстрировали, что ОСК, полученные из различных солидных опухолей, включая мультиформную глиобластому и меланому, секретируют различные иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-13, IL-10, TGF- β , GDF-15, PGE2 и галектин-3. Эти цитокины могут защищать опухолевое микроокружение от эффекторных иммунных клеток. ОСК могут индуцировать дифференцировку зрелых DC или Treg посредством трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [51]. Микроокружение опухоли (MO, TME) – это область, которая может одновременно регулировать развитие опухоли и самообновление клеток. ОСК могут способствовать развитию локальной сосудистой

сети и ангиогенезу вследствие продукции ими фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [52]. МО активно взаимодействует с ОСК, обеспечивая основу для индукции или дифференцировки иммунных клеток, которые подавляют рост опухоли, включая супрессивные макрофаги (M2-типа) или регуляторные Т-клетки (Tregs) [51, 52]. Кроме того, популяция ассоциированных с опухолью макрофагов (TAMs) повышает активность факторов транскрипции, таких как Sox, Oct-4 и Nanog, которые поддерживают ОСК в состоянии пролиферации и самообновления. MDSC представляют собой гетерогенную группу незрелых миелоидных клеток, которые играют роль в иммунном ответе и ремоделировании тканей. Было показано, что MDSC обладают проангиогенной активностью и индуцируют выработку металлопротеиназ, которые могут способствовать образованию «предметастатических» ниш, облегчающих колонизацию тканей опухолевыми клетками. Опухолевое микроокружение индуцирует дифференцировку CD4+ Т-клеток в различные субпопуляции Т-клеток, такие как Tregs и Т-17-клетки (Th17). Точная роль клеток Th17 в опухолевом иммунитете остается неясной, по-видимому, зависимой от стадии опухоли и гистологического подтипа. Интересно, что недавние сообщения предполагают, что Treg при определенных условиях экспрессируют IL-17, который вместе с гипоксией играет решающую роль в регуляции раковых стволовых клеток. Однако взаимодействия между ОСК и Treg, которые вносят значительный вклад в подавление иммунитета в микроокружении опухоли, все еще недостаточно изучены.

Расположение, тип, плотность и функциональный статус иммунных клеток (Т-клеток, В-клеток, НК-клеток, DC-клеток, макрофагов, нейтрофилов, моноцитов и тучных клеток) в иммунном микроокружении опухоли характеризуют ее гетерогенность. При использовании технологии single-cell РНК-секвенирования были подтверждены значительные различия между иммунным микроокружением аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого [53]. Это разнообразие влияет на возникновение, рост опухолей, а также ответ на лечение. Поэтому многие исследования были сосредоточены на изучении иммунного микроокружения опухоли. Пациенты, получавшие неоадьювантную химиотерапию, имели более высокие уровни экспрессии PD-L1 и субпопуляций Т-клеток, чем те, кто не полу-

чал неоадьювантную химиотерапию при НМРЛ [54]. В исследовании Peng и соавт. [55] анализ 26 видов иммунных клеток в иммунологическом микроокружении опухоли в 681 образцах НМРЛ показал, что пациенты с низким уровнем иммунных клеток и преобладанием макрофагов в опухоли имели более короткую безрецидивную выживаемость. Общая доля и характеристики Т-клеток в опухоли являются основными факторами, определяющими развитие прогрессирования опухоли. Истощение Т-клеток происходит сразу после инициации онкогена и является причиной нечувствительности пациентов к терапии анти-PD-1/PD-L1. В процессе истощения Т-клеток ингибирующие рецепторы, такие как CTLA-4, TIM-3, LAG-3 и PD-1, обычно сверхэкспрессируются на Т-клетках, а эффекторные цитокины, такие как IFN- γ , снижаются [55].

Известно, что иммунное микроокружение опухоли может быть изменено путем эпигенетического иммунного редактирования. Эпигенетические изменения могут быть вызваны воспалением [56]. Адаптированный к гипоксии клеточный фенотип поддерживается в микроокружении опухоли благодаря синергетическому эффекту эпигенетических факторов и индуцируемых гипоксией факторов транскрипции (HIF). В условиях гипоксии происходит интенсивное метилирование ДНК и модификации гистонов, что способствует росту опухоли, повышает инвазивность и поддерживает стволовость раковых клеток [56].

В настоящее время опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) являются наиболее широко изучаемыми иммуносупрессивными клетками [55]. TAM собираются в месте повреждения после идентификации хемокинов, цитокинов, медиаторов воспаления, патогенов или молекулярных структур, связанные с повреждением (DAMP). Существуют фенотипы TAM: M1 и M2. Фенотип M1 характеризуется противоопухолевой активностью и, как правило, представлен активированными макрофагами. После эпигенетического перепрограммирования путем дифференцировки и поляризации формируются макрофаги фенотипа M2, которые потенциально могут способствовать развитию опухолей [55]. Фенотипические M2 поддерживают популяции опухолевых стволовых клеток, секретирова хемокины и лиганды, которые активируют пути развития стволовых клеток [57]. Усиленные модификации метилирования и снижение экспрессии хемокинов в TAMs в условиях гипоксии

изменяют иммунный ландшафт в TME [57]. Было обнаружено, что NEAT1 высоко экспрессируется при раке легких и взаимодействует с ДНК-метилтрансферазой DNMT1, регулируя инфильтрацию рака легких цитотоксическими Т-клетками путем ингибирования пути cGAS/STING [58]. Пролиферация, дифференцировка и выживание Т-клеток зависят от активности энхансеров EZH2, которые являются важными эпигенетическими регуляторами экспрессии генов. Примечательно, что GSK126, ингибитор EZH2, может стимулировать синтез Th1-хемокинов CXCL9 и CXCL10 в опухолях и усиливать их инфильтрацию CD8+ Т-клетками [59]. Присутствие инфильтрирующих опухоль В-лимфоцитов можно наблюдать на всех стадиях развития рака легких, и было обнаружено, что модификация гистонов также может увеличивать инфильтрацию В-клетками [56]. Эпигенетическое подавление NKG2DL при SCLC приводит к отсутствию стимулирующих сигналов для активации NK-клеток, тем самым повышая агрессивность и метастазирование SCLC [60].

Эти исследования показывают, что микроокружение опухоли играет важную роль в прогрессировании рака легких. В частности, состояние стволовых клеток рака легких, на которое влияют эпигенетические и иммунные изменения в микроокружении опухоли, является важной причиной резистентности к лечению и развития рецидива рака. Потенциальными мишенями для противоопухолевых воздействий могут быть не только молекулы, представленные в опухолевых клетках, но и микроокружение опухоли, прежде всего, иммунное и цитокиновое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание биологии опухолевых стволовых клеток является одной из наиболее важных задач в клинической онкологии. Недавние исследования показали, что эти клетки играют значительную роль в развитии солидных опухолей, таких как рак легких, который становится все более распространенным.

Важность опухолевых стволовых клеток при раке легких проявляется не только через их способность к формированию опухоли, но и через взаимодействие с опухолевым микроокружением, которое играет критическую роль в развитии опухоли и ее реакции на терапию. Опухолевое микроокружение, состоящее из иммунных клеток, фибробластов, сосудистой сети и внеклеточного матрикса, создает условия, поддерживающие рост и выживание опухолевых стволовых клеток, а также способствует развитию резистентности к химиотерапии и лучевой терапии.

Интеграция знаний о поведении опухолевых стволовых клеток и взаимодействии с их микроокружением в контексте рака легких в клинической практике открывает новые перспективы для улучшения лечения и прогнозов пациентов. Понимание молекулярных механизмов, регулирующих деятельность и функциональность этих клеток, а также их взаимодействие с микроокружением, предлагает новые возможности для разработки лечения, направленного как на подавление активности опухолевых стволовых клеток, так и на модификацию микроокружения для борьбы с опухолью. Успешные исследования в этой области могут стать ключом к более эффективному контролю опухоли легких и повышению качества жизни пациентов.

Список источников

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1240–1242. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663>
2. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):992–1001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.9270>
3. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AMC, Doooms C, Elmberger G, Garcia RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. 2016 Feb;71(2):177–184. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206677>
4. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2021 Apr;154:161–175. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>
5. Giroux-Leprieur E, Costantini A, Ding VW, He B. Hedgehog Signaling in Lung Cancer: From Oncogenesis to Cancer Treatment Resistance. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 19;19(9):2835. <https://doi.org/10.3390/ijms19092835>

6. Ahmad A, Maitah MY, Ginnebaugh KR, Li Y, Bao B, Gadgeel SM, et al. Inhibition of Hedgehog signaling sensitizes NSCLC cells to standard therapies through modulation of EMT-regulating miRNAs. *J Hematol Oncol.* 2013 Oct 7;6(1):77. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-77>
7. Li F, Zhou K, Gao L, Zhang B, Li W, Yan W, et al. Radiation induces the generation of cancer stem cells: A novel mechanism for cancer radioresistance. *Oncol Lett.* 2016 Nov;12(5):3059–3065. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5124>
8. Makena MR, Ranjan A, Thirumala V, Reddy AP. Cancer stem cells: Road to therapeutic resistance and strategies to overcome resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Apr 1;1866(4):165339. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.11.015>
9. Ahmed M, Chaudhari K, Babaei-Jadidi R, Dekker LV, Shams Nateri A. Concise Review: Emerging Drugs Targeting Epithelial Cancer Stem-Like Cells. *Stem Cells.* 2017 Apr;35(4):839–850. <https://doi.org/10.1002/stem.2579>
10. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Feb;20(2):69–84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
11. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. *Cancers (Basel).* 2018 Jul 27;10(8):248. <https://doi.org/10.3390/cancers10080248>
12. Barr MP, Gray SG, Hoffmann AC, Hilger RA, Thomale J, O'Flaherty JD, et al. Generation and characterisation of cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell lines displaying a stem-like signature. *PLoS One.* 2013;8(1):e54193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054193>
13. Kim WT, Ryu CJ. Cancer stem cell surface markers on normal stem cells. *BMB Rep.* 2017 Jun;50(6):285–298. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2017.50.6.039>
14. Zhang WC, Shyh-Chang N, Yang H, Rai A, Umashankar S, Ma S, et al. Glycine decarboxylase activity drives non-small cell lung cancer tumor-initiating cells and tumorigenesis. *Cell.* 2012 Jan 20;148(1–2):259–272. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.050>
15. Herreros-Pomares A, de-Maya-Girones JD, Calabuig-Fariñas S, Lucas R, Martínez A, Pardo-Sánchez JM, et al. Lung tumor-spheres reveal cancer stem cell-like properties and a score with prognostic impact in resected non-small-cell lung cancer. *Cell Death Dis.* 2019 Sep 10;10(9):660. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1898-1>
16. Ohnishi S, Maehara O, Nakagawa K, Kameya A, Otaki K, Fujita H, et al. hypoxia-inducible factors activate CD133 promoter through ETS family transcription factors. *PLoS One.* 2013;8(6):e66255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066255>
17. Eramo A, Lotti F, Sette G, Pillozzi E, Biffoni M, Di Virgilio A, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ.* 2008 Mar;15(3):504–514. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402283>
18. Alamgeer M, Peacock CD, Matsui W, Ganju V, Watkins DN. Cancer stem cells in lung cancer: Evidence and controversies. *Respirology.* 2013 Jul;18(5):757–764. <https://doi.org/10.1111/resp.12094>
19. Hou YC, Chao YJ, Hsieh MH, Tung HL, Wang HC, Shan YS. Low CD8+ T Cell Infiltration and High PD-L1 Expression Are Associated with Level of CD44+/CD133+ Cancer Stem Cells and Predict an Unfavorable Prognosis in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Apr 15;11(4):541. <https://doi.org/10.3390/cancers11040541>
20. Godar S, Ince TA, Bell GW, Feldser D, Donaher JL, Bergh J, et al. Growth-inhibitory and tumor-suppressive functions of p53 depend on its repression of CD44 expression. *Cell.* 2008 Jul 11;134(1):62–73. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.006>
21. Leung ELH, Fiscus RR, Tung JW, Tin VPC, Cheng LC, Sihoe ADL, et al. Non-small cell lung cancer cells expressing CD44 are enriched for stem cell-like properties. *PLoS One.* 2010 Nov 19;5(11):e14062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014062>
22. Roudi R, Madjd Z, Korourian A, Mehrazma M, Molanae S, Sabet MN, et al. Clinical significance of putative cancer stem cell marker CD44 in different histological subtypes of lung cancer. *Cancer Biomark.* 2014;14(6):457–467. <https://doi.org/10.3233/cbm-140424>
23. Bourguignon LYW. Hyaluronan-mediated CD44 activation of RhoGTPase signaling and cytoskeleton function promotes tumor progression. *Semin Cancer Biol.* 2008 Aug;18(4):251–259. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.03.007>
24. Orian-Rousseau, Sleeman J. CD44 is a multidomain signaling platform that integrates extracellular matrix cues with growth factor and cytokine signals. *Adv Cancer Res.* 2014;123:231–254. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800092-2.00009-5>
25. Ludwig N, Szczepanski MJ, Gluszko A, Szafarowski T, Azambuja JH, Dolg L, et al. CD44(+) tumor cells promote early angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2019 Dec 28;467:85–95. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.010>
26. Kong T, Ahn R, Yang K, Zhu X, Fu Z, Morin G, et al. CD44 Promotes PD-L1 Expression and Its Tumor-Intrinsic Function in Breast and Lung Cancers. *Cancer Res.* 2020 Feb 1;80(3):444–457. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1108>

27. Masciale V, Grisendi G, Banchelli F, D'Amico R, Maiorana A, Sighinolfi P, et al. CD44+/EPCAM+ cells detect a subpopulation of ALDHhigh cells in human non-small cell lung cancer: A chance for targeting cancer stem cells? *Oncotarget*. 2020 Apr 28;11(17):1545–1555. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27568>
28. Hardavella G, George R, Sethi T. Lung cancer stem cells-characteristics, phenotype. *Transl Lung Cancer Res*. 2016 Jun;5(3):272–279. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.02.01>
29. Eckert F, Schilbach K, Klumpp L, Bardoscia L, Sezgin EC, Schwab M, et al. Potential Role of CXCR4 Targeting in the Context of Radiotherapy and Immunotherapy of Cancer. *Front Immunol*. 2018;9:3018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03018>
30. Trautmann F, Cojoc M, Kurth I, Melin N, Bouchez LC, Dubrovskaya A, et al. CXCR4 as biomarker for radioresistant cancer stem cells. *Int J Radiat Biol*. 2014 Aug;90(8):687–699. <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.906766>
31. Gzil A, Zarębska I, Bursiewicz W, Antosik P, Grzanka D, Szyłberg Ł. Markers of pancreatic cancer stem cells and their clinical and therapeutic implications. *Mol Biol Rep*. 2019 Dec;46(6):6629–6645. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05058-1>
32. Jung MJ, Rho JK, Kim YM, Jung JE, Jin YB, Ko YG, et al. Upregulation of CXCR4 is functionally crucial for maintenance of stemness in drug-resistant non-small cell lung cancer cells. *Oncogene*. 2013 Jan 10;32(2):209–221. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.37>
33. De Francesco EM, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer stem cells (CSCs): metabolic strategies for their identification and eradication. *Biochem J*. 2018 May 9;475(9):1611–1634. <https://doi.org/10.1042/BCJ20170164>
34. Barkauskas CE, Chung MI, Fioret B, Gao X, Katsura H, Hogan BLM. Lung organoids: current uses and future promise. *Development*. 2017 Mar 15;144(6):986–997. <https://doi.org/10.1242/dev.140103>
35. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, et al. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nat Med*. 2015 Mar;21(3):256–262. <https://doi.org/10.1038/nm.3802>
36. Nagle PW, Plukker JTM, Muijs CT, van Luijk P, Coppes RP. Patient-derived tumor organoids for prediction of cancer treatment response. *Semin Cancer Biol*. 2018 Dec;53:258–264. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.06.005>
37. Shimono Y, Mukohyama J, Isobe T, Johnston DM, Dalerba P, Suzuki A. Organoid Culture of Human Cancer Stem Cells. *Methods Mol Biol*. 2019;1576:23–31. https://doi.org/10.1007/7651_2016_13
38. Kusumbe AP, Bapat SA. Cancer stem cells and aneuploid populations within developing tumors are the major determinants of tumor dormancy. *Cancer Res*. 2009 Dec 15;69(24):9245–9453. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-2802>
39. Arnold CR, Mangesius J, Skvortsova II, Ganswindt U. The Role of Cancer Stem Cells in Radiation Resistance. *Front Oncol*. 2020;10:164. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00164>
40. Kumar V, Vashishta M, Kong L, Wu X, Lu JJ, Guha C, et al. The Role of Notch, Hedgehog, and Wnt Signaling Pathways in the Resistance of Tumors to Anticancer Therapies. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:650772. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.650772>
41. Yang L, Shi P, Zhao G, Xu J, Peng W, Zhang J, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Feb 7;5(1):8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0110-5>
42. Васильева М. В., Хромова Н. В., Бойчук С. В., Копнин П. Б. Влияние подавления экспрессии NOTCH1 на формирование фенотипа опухолевых стволовых клеток рака легкого и толстой кишки человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024;11(2):97–105. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-97-105>, EDN: RXXWTD
43. Yeh CT, Wu ATH, Chang PMH, Chen KY, Yang CN, Yang SC, et al. Trifluoperazine, an antipsychotic agent, inhibits cancer stem cell growth and overcomes drug resistance of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 1;186(11):1180–1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201207-1180OC>
44. Arechaga-Ocampo E, Lopez-Camarillo C, Villegas-Sepulveda N, Gonzalez-De la Rosa CH, Perez-Añorve IX, Roldan-Perez R, et al. Tumor suppressor miR-29c regulates radioresistance in lung cancer cells. *Tumour Biol*. 2017 Mar;39(3):1010428317695010. <https://doi.org/10.1177/1010428317695010>
45. Yin H, Jing B, Xu D, Guo W, Sun B, Zhang J, et al. Identification of Active Bronchioalveolar Stem Cells as the Cell of Origin in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2022 Mar 15;82(6):1025–1037. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2445>
46. Saygin C, Matei D, Majeti R, Reizes O, Lathia JD. Targeting Cancer Stemness in the Clinic: From Hype to Hope. *Cell Stem Cell*. 2019 Jan 3;24(1):25–40. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.11.017>
47. Lang J, Zhao X, Wang X, Zhao Y, Li Y, Zhao R, et al. Targeted Co-delivery of the Iron Chelator Deferoxamine and a HIF1α Inhibitor Impairs Pancreatic Tumor Growth. *ACS Nano*. 2019 Feb 26;13(2):2176–2189. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b08823>
48. Dong L, Lyu X, Faleti OD, He ML. The special stemness functions of Tbx3 in stem cells and cancer development. *Semin Cancer Biol*. 2019 Aug;57:105–110. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.09.010>

49. Tang JM, He QY, Guo RX, Chang XJ. Phosphorylated Akt overexpression and loss of PTEN expression in non-small cell lung cancer confers poor prognosis. *Lung Cancer*. 2006 Feb;51(2):181–191. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2005.10.003>
50. Zou W. Immune regulation in the tumor microenvironment and its relevance in cancer therapy. *Cell Mol Immunol*. 2022 Jan;19(1):1–2. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00738-0>
51. Oh SA, Wu DC, Cheung J, Navarro A, Xiong H, Cubas R, et al. PD-L1 expression by dendritic cells is a key regulator of T-cell immunity in cancer. *Nat Cancer*. 2020 Jul;1(7):681–691. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0075-x>
52. Zhang D, Tang DG, Rycaj K. Cancer stem cells: Regulation programs, immunological properties and immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018 Oct;52(Pt 2):94–106. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.05.001>
53. Wang C, Yu Q, Song T, Wang Z, Song L, Yang Y, et al. The heterogeneous immune landscape between lung adenocarcinoma and squamous carcinoma revealed by single-cell RNA sequencing. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Aug 26;7(1):289. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01130-8>
54. Shestopalov AV, Kit OI, Zabolotneva AA, Zlatnik EY, Maksimov AYu, Novikova IA и др. Alkylresorcinols as a New Type of Gut Microbiota Regulators Influencing Immune Therapy Efficiency in Lung Cancer Treatment. *Advanced Gut & Microbiome Research*. 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/2333767>, EDN: ZIVEKT
55. Сагакянц А. Б., Теплякова М. А., Владимирова Л. Ю., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Новикова И. А. и др. Особенности популяционного состава иммунокомпетентных клеток периферической крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого на фоне проводимой иммунотерапии с различной ее эффективностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;2:87. <https://doi.org/10.17513/spno.32545>, EDN: EWBINE
56. Karin M, Shalapour S. Regulation of antitumor immunity by inflammation-induced epigenetic alterations. *Cell Mol Immunol*. 2022 Jan;19(1):59–66. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00756-y>
57. Теплякова МА, Владимирова ЛЮ, Попова ИЛ, Лянова АА, Абрамова НА, Сторозhakова АЕ и др. Cytokine profiles of peripheral blood in patients with non-small cell lung cancer receiving anti-PD1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16). https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e21068, EDN: RDAZOV
58. Ma F, Lei YY, Ding MG, Luo LH, Xie YC, Liu XL. LncRNA NEAT1 Interacted With DNMT1 to Regulate Malignant Phenotype of Cancer Cell and Cytotoxic T Cell Infiltration via Epigenetic Inhibition of p53, cGAS, and STING in Lung Cancer. *Front Genet*. 2020;11:250. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00250>
59. Huang S, Wang Z, Zhou J, Huang J, Zhou L, Luo J, et al. EZH2 Inhibitor GSK126 Suppresses Antitumor Immunity by Driving Production of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Res*. 2019 Apr 15;79(8):2009–2020. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2395>
60. Zhu M, Huang Y, Bender ME, Girard L, Kollipara R, Eglenen-Polat B, et al. Evasion of Innate Immunity Contributes to Small Cell Lung Cancer Progression and Metastasis. *Cancer Res*. 2021 Apr 1;81(7):1813–1826. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2808>

Информация об авторах:

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Антонян Артур Андреевич – аспирант 1-го года обучения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6449-7026>, ResearcherID: JWQ-0734-2024

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, ResearcherID: AAI-1311-2020, Scopus Author ID: 6603160432

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Мирзоян Эллада Арменовна – к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5287-5800>, SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Иозефи Кристиан Дмитриевич – торакальный хирург отделения торакальной онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Хомидов Мехруллоходжа Абдусудурович – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0645-0937>, SPIN: 1950-8737, AuthorID: 1067071, ResearcherID: JFK-3888-2023

Алексеев Эдуард Константинович – ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4982-5491>, ResearcherID: JWP-6340-2024

Вклад авторов:

Харагезов Д. А., Златник Е. Ю. – научное редактирование;

Антонаян А. А. – написание текста, обработка материала;

Сагакянц А. Б., Мирзоян Э. А., Айрапетова Т. Г., Лейман И. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Иозефи К. Д., Хомидов М. А., Алексеев Э. А. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.