

Роль протеолитических систем стромы в опухолевой прогрессии (обзор)

Е. В. Кугаевская, О. С. Тимошенко, Т. А. Гуреева, Н. И. Соловьева

НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича,
Россия, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д.10

The Role of Stromal Proteolytic Systems in Cancer Progression (Review)

Elena V. Kugaevskaya, Olga S. Timoshenko, Tatiana A. Gureeva, Nina I. Solovieva

V. N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya Str., 119121 Moscow, Russia

Онкологические заболевания являются жизнеугрожающей патологией, занимающей второе место среди причин заболеваемости и смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. Выяснение механизмов процесса канцерогенеза позволяет расширить арсенал средств для предупреждения развития критических состояний при этой патологии.

В настоящее время протеолитические системы опухолевого микроокружения (ОМ) рассматриваются в качестве ключевых регуляторов процессов опухолевой прогрессии, обеспечивающих опухолевый рост, инвазию и метастазирование.

В обзоре рассмотрены структура и роль ОМ в прогрессии опухоли. Приводятся современные данные о роли протеолитических систем во взаимодействии клеток стромы с клетками опухоли при различных типах рака человека.

Наиболее изученными протеолитическими системами, вовлеченными в опухолевую прогрессию, являются система матричных металлопротеиназ (ММП), системы активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система), а также различные катепсины, гранзимы и эластаза. Ингибирование внеклеточного протеолиза при развитии онкологического процесса рассматривается в качестве действенного подхода в терапии рака.

Ключевые слова: канцерогенез; опухолевое микроокружение; строма; матричные металлопротеиназы; uPA-система; протеолиз; опухолевая прогрессия; инвазия; метастазирование

Oncological diseases belong to life-threatening pathologies being the second most frequent cause of morbidity and mortality after cardiovascular diseases. Clarification of carcinogenesis mechanisms makes it possible to expand the stock of tools available for prevention of critical illness accompanying this pathological condition.

Nowadays, proteolytic systems of tumor microenvironment (TME) are regarded as key regulators of a tumor progression including tumor growth, invasion and metastazing. The review discusses TME structure and role in cancer progression.

Recent data decipher the role of proteolytic systems in the interaction stromal cells with tumor cells in different types of cancer in humans. The most known proteolytic systems contributed to cancer progression are matrix metalloproteinase system (MMP), urokinase-type plasminogen activator system (uPA-system), various cathepsins, granzymes, and elastase. Inhibition of extracellular proteolysis in the course of an oncological process is considered an effective approach to cancer therapy.

Keywords: carcinogenesis, tumor microenvironment, stroma, matrix metalloproteinases, uPA-system; proteolysis; cancer progression; invasion; metastasis

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-106-126

Введение

В настоящее время при лечении рака основными терапевтическими мишенями являются злокачественные клетки, и практически игнорируются не раковые клеточные

Introduction

Malignant cells are traditionally considered as the most popular therapeutic targets in cancer treatment while non-cancer cell components from tumor microenvironment (TME) are less known.

Адресс для корреспонденции:

Нина Ивановна Соловьева
E-mail: Nina.Solovyeva@ibmc.msk.ru

Correspondence to:

Nina I. Solovyeva
E-mail: Nina.Solovyeva@ibmc.msk.ru

компоненты, присутствующие в опухолевом микроокружении (ОМ). Как известно, опухоль состоит из двух структурных компонентов — опухолевых клеток и стромы. Опухолевые клетки включают клетки, которые являются результатом злокачественной трансформации и клоны этих клеток, образующиеся в процессе пролиферации. Строма опухоли состоит из таких структурных элементов, как клетки и внеклеточный соединительнотканый матрикс (СТМ), сосуды и нервные окончания [1]. Показано, что опухолевая строма выполняет не только трофическую, модулирующую и опорную функции, но также участвует в процессах пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток, которые ассоциированы с инвазивным ростом и метастазированием [2]. Однако опухоль также секретирует целый ряд регуляторных факторов, влияющих на развитие указанных процессов. Таким образом, строма влияет на развитие опухоли и сама опухоль влияет на развитие стромы [3].

Строма является важнейшим компонентом ОМ. ОМ — это уникальная среда, адаптирующаяся к потребностям растущей опухоли, позволяющая опухоли развиваться и способствующая ее злокачественности. ОМ включает в себя все клеточные и молекулярные компоненты, окружающие опухоль, в том числе клетки иммунной системы, клетки крови, эндотелиальные клетки, жировые клетки и внеклеточный СТМ [4, 5]. Модели, описывающие влияние ОМ на развитие рака, демонстрируют сложность взаимодействий между опухолью и различными компонентами ОМ, многие из которых вовлечены в опухолевый рост, а также способствуют устойчивости к терапии, нацеленной на раковые клетки [6–10]. Роль ОМ в опухолевой прогрессии была подтверждена на различных экспериментальных моделях рака. В настоящее время стоит задача по созданию терапевтических препаратов, направленных на ОМ [11, 12].

Считается, что взаимодействие между стромой и опухолевыми клетками играет решающую роль в опухолевой прогрессии и терапевтической резистентности [1, 2, 4, 11]. Это действие обусловлено как присущими строме свойствами, так и адаптивным ответом стромы на терапевтическое вмешательство. Показано, что сочетание автономных раковых клеточных мутаций с изменениями стромы промотирует опухолевую прогрессию и неизбежно приводит к заболеванию с летальным исходом [10].

Ассоциированные с опухолью стромальные клетки выделяют множество различных медиаторов и факторов роста, способствующих опухолевой прогрессии, и, таким образом,

the tumor, however, contains at least two structural components, malignant cells and stroma. Cancer cells result from malignant transformation and clones of those cells are produced through proliferation. Tumor stroma consists of structural elements that include cells, matrix (ECM), vessels and nerve terminals [1]. Tumor stroma performs not only trophic, modulating, and supporting functions. It is also contributes to proliferation of malignant cells and differentiation processes that are associated with invasive growth and metastasis [2]. However, tumor also secretes a whole number of regulatory factors affecting development of the said processes. Thus, stroma affects cancer development and the cancer itself affects stroma development [3].

Stroma is an essential component of TME. TME represents a unique environment adapted to the requirements of a tumor growth allowing tumor to develop and promoting the malignancy. TME comprises all cellular and molecular components surrounding the tumor that include immune system cells, blood cells, endothelial cells, adipocytes, and ECM [4, 5]. Models describing TME influence on tumor development demonstrate complexity of interaction between a tumor and various TME components, many of which are involved in tumor growth and assist resistance to a therapy targeted at cancer cells [6–10]. TME role in tumor progression has been proven on various experimental cancer models. The present-day challenge is to create pharmaceutical drugs targeted at TME [11, 12].

Interaction between stroma and cancer cells is considered to play a decisive role in tumor progression and therapeutic resistance [1, 2, 4, 11], which is caused both by properties inherent in the stroma and by stroma's adaptive response to therapeutic intervention. It has been shown that a combination of autonomous cancer cell mutations and stroma alterations promotes cancer progression and leads inevitably to a lethal disease [10].

Stromal cells associated with a tumor release various numerous mediators and growth factors facilitating cancer progression, thus, supporting cancer cell proliferation, invasion and formation of metastases, as well as resistance to anti-cancer therapy [2, 13]. Stromal cells also secrete various proteolytic enzymes leading to degradation and remodeling of ECM [13]. Two proteolytic systems are most important in these processes: urokinase-type plasminogen activator system (uPA-system) and matrix metalloproteinase system (MMP), as well as their regulators — endogenous inhibitors and activators. The multi-functional uPA-system performs both proteolytic and regulatory functions in normal physiological conditions and during pathological process development, it also plays a major role in activating precursors of secreted MMP that are responsible for ECM destruction and remodeling in

поддерживают пролиферацию раковых клеток, инвазию и образование метастазов, а также невосприимчивость к противораковой терапии [2, 13]. Стромальные клетки секретируют также разнообразные протеолитические ферменты, приводящие к деградации и ремоделированию внеклеточного СТМ [13]. Важнейшее значение в этих процессах имеют две протеолитические системы — система активатора плазминогена урокиназного типа (uPA-система) и система матриксных металлопротеиназ (ММП), а также их регуляторы — эндогенные ингибиторы и активаторы. Полифункциональная uPA-система осуществляет как протеолитические, так и регуляторные функции при нормальных физиологических условиях и при развитии патологических процессов, а также играет ведущую роль в активации предшественников секретируемых ММП, которые отвечают за деструкцию и ремоделирование СТМ в течение опухолевой прогрессии [14, 15]. Деструкция и ремоделирование СТМ влияет как на клеточную цитоскелетную организацию в целом, так и на пути сигнальной трансдукции, индуцирующие процессы миграции, инвазии и метастазирования клеток [16]. Однако на опухолевую прогрессию могут оказывать влияние активность и других протеолитических ферментов клеток ОМ, например катепсинов, экспрессия которых в свою очередь зависит от стадии и типа рака, т.е. от клеточного «контекста» [13].

Очевидно, что при лечении рака положительный эффект терапевтических методик был бы существенно повышен при ингибировании опухоль-промотирующих свойств ОМ, и в том числе стромы [12]. Таким образом, расширение знаний о главнейших факторах, участвующих в опухолевой прогрессии в рамках ОМ, имеет решающее значение для разработки современных терапевтических подходов лечения рака.

Роль опухолевого микроокружения в опухолевой прогрессии. Опухолевая прогрессия зависит от двухстороннего взаимодействия опухоли и ОМ. Опухолевая трансформация является многоступенчатым процессом, в результате которого трансформированные клетки приобретают новые фенотипические свойства, главными из которых являются: автономность роста, нечувствительность к антиростовым сигналам, неограниченный пролиферативный потенциал, способность к инвазивному росту и метастазированию, нестабильность генома, устойчивость к апоптозу, избегание иммунного надзора и метаболическое перепрограммирование [17]. В клетках, подвергающихся опухолевой трансформации, происходят генетические и эпигенетические нарушения, которые приводят к активации клеточных протоонкогенов, инак-

the course of cancer progression [14, 15]. ECM destruction and remodeling affects both cytoskeletal organization on the whole and signal transduction pathways inducing the processes of cell migration, invasion, and metastasis [16]. However, cancer progression might also be influenced by the activity of other proteolytic enzymes of TME cells, too, for instance, cathepsins, expression of which, in turn, depends on the cancer stage and type, i.e. on cell 'context' [13].

The positive effect of therapeutic methods would be evidently higher in case of inhibition of tumor-promoting features of TME including stroma [12]. Thereby, increasing the knowledge on essential factors involved in tumor progression within TME is crucial for development of up-to-date therapeutic approaches in cancer treatment.

The role of tumor microenvironment in tumor progression. Tumor progression depends on bilateral interaction of tumor and TME. Tumor transformation is a multi-stage process, as a result of which transformed cells acquire new phenotypic properties, the most important of which include growth self-regulation, insusceptibility to anti-growth signals, unlimited proliferative potential, ability of invasive growth, metastasis, genome instability, resistance to apoptosis, avoidance of immune surveillance, and metabolic reprogramming [17]. In cells undergoing tumor transformation, genetic and epigenetic disorders take place, resulting in activation of cellular proto-oncogenes, inactivation of suppressor genes and genes controlling apoptosis and DNA repair, which finally leads to formation of a clone of cells capable of unregulated proliferation. Transformed cells acquire capability of metabolic reprogramming characterized, first of all, by shift of their energy supply from mitochondrial oxidative phosphorylation to aerobic glycolysis, which increases the speed of metabolic reactions and facilitates fast proliferation [4]. Metabolic adaptation is an essential condition of cancer cells' survival in difficult environments, which supports functioning of their energy and biosynthesis pathways [18]. Though the main oncogenic changes in cancer cells are initiated by tumors themselves, subsequent progression and therapeutic response depend on the interaction between cancer cells and TME.

Different types of tumors are associated with heterogeneous and adaptive TME supporting their survival and growth [3]. During tumor progression, TME undergoes cardinal changes aimed at providing tumor development by creating a niche where cancer cells not only survive but also get the capacity for differentiation, proliferation and metastasis is a situation of hypoxia, shortage of nutrients, and necrosis [19]. Different cellular components of TME, for example, tumor-associated fibroblasts, adipocytes, pericytes, mesenchymal stem cells, endothelial cells, lymphocytes, immune cells, etc.,

тивации генов-супрессоров и генов, контролирующих апоптоз и репарацию ДНК, что, в конечном счете, приводит к образованию клона клеток со способностью к нерегулируемой пролиферации. При этом трансформированные клетки приобретают способность к метаболическому перепрограммированию, характеризующемуся, в первую очередь, сдвигом их энергообеспечения от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу, что увеличивает скорость метаболических реакций и способствует быстрой пролиферации [4]. Метаболическая адаптация является важнейшим условием выживания раковых клеток в неблагоприятных условиях, которая обеспечивает функционирование их энергетических и биосинтетических путей [18]. И хотя основные онкогенные изменения в раковых клетках инициируют сами опухоли, последующая прогрессия и терапевтический ответ зависят от взаимодействия между раковыми клетками и ОМ.

Различные виды опухолей ассоциированы с гетерогенным и адаптивным ОМ, которое обеспечивает их выживание и рост [3]. Во время опухолевой прогрессии ОМ претерпевает значительные изменения, направленные на обеспечение развития опухоли путем создания ниши, в которой раковые клетки не только выживают, но и получают возможность для дифференцировки, пролиферации и метастазирования в условиях гипоксии, дефицита питательных веществ и некроза [19]. Различные клеточные компоненты ОМ, например ассоциированные с опухолью фибробласты, адипоциты, перicyты, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные клетки, лимфоциты, иммунные клетки и др., поддерживают развитие опухоли посредством секреции факторов роста, модуляцией внеклеточного СТМ, метаболической адаптацией, активацией онкогенов, а также приобретением иммунной и лекарственной резистентности [3]. ОМ позволяет продолжить получение раковыми клетками энергии и различных биологически активных молекул, необходимых для их пролиферации как посредством генетических изменений в клетках, направленных на экспрессию определенных ферментов, так и за счет координации различных метаболических путей [20]. В настоящее время протеолитические системы ОМ рассматриваются в качестве ключевых регуляторов процессов опухолевой прогрессии, обеспечивающих опухолевый рост, инвазию и метастазирование [13]. Они функционируют как компоненты обширной многонаправленной сети, включающей в себя различные компоненты ОМ.

Структура опухолевой стромы. Опухолевая строма — важнейший компонент ОМ; в ее

support tumor development through secretion of growth factors, modulation of ECM, metabolic adaptation, activation of oncogenes, and acquisition of immune and drug resistance [3]. TME allows cancer cells to continue receiving energy and various biologically active molecules that are necessary for their proliferation via genetic modifications to alter expression of certain enzymes and through coordination of various metabolic pathways [20]. Proteolytic systems of TME are currently considered as key regulators of tumor progression regulators providing tumor growth, invasion and metastasis [13]. They function as components of a vast multi-directional network comprising various TME components.

Tumor stroma structure. Tumor stroma is an essential component of TME; it includes both cell components, such as fibroblasts, mesenchymal stromal cells, osteoblasts, chondrocytes, and ECM [5, 11]. Stroma composition varies from tumor to tumor because cells recruited by a tumor from surrounding tissues differ depending on the tumor location and type. Tissues that may comprise stromal cell sources include bone marrow, connective tissue, fatty tissue, blood vessels [21, 22]. The main functions of stroma are trophic, modulatory, and supporting functions. The process of tumor stroma formation has much in common with the wound healing process [23] that requires interaction of various macromolecules and cells and includes such basic processes as neo-angiogenesis, infiltration of fibroblasts and immune cells, and remodeling of ECM, which is a critical element in cancer progression [16]. It has been currently established that tumor stroma that is necessary for invasion and metastasis has at least six cellular sources: fibroblasts [24], pericytes [25], bone marrow mesenchymal stromal cells [25], adipocytes [22], macrophages [26], and immune cells [27]. Each cellular element of the tumor stroma makes its contribution into tumor progression. For example, endothelial cells supply tumor with nutrients, provide pathways for metastasis via angiogenesis, and assist resistance to chemotherapy and radiation [28–30]. Pericytes also facilitate angiogenesis and resistance to anti-angiogenic therapy [31, 32]. Adipocytes support tumor progression mostly through secretion of growth factors and cytokines; they also play an essential role in resistance to chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, and target-specific therapy [33]. Thanks to their versatile and complex mechanisms, immune cells might facilitate transition both to protumorigenic cell phenotypes (epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis, and resistance to therapy), and, on the contrary, support anti-tumor phenotypes (immune surveillance) [31, 34–36].

Tumor ECM structure. ECM is a biologically active three-dimensional frame for cancer and stromal cells, supporting them in the space [37] and

состав входят как клеточные компоненты, такие как фибробласты, мезенхимальные стромальные клетки, остеобласты, хондроциты, так и внеклеточный СТМ [5, 11]. Состав стромы варьирует между опухолями, так как клетки, рекрутируемые опухолью из окружающих тканей, различаются в зависимости от локализации опухоли и ее типа. К числу тканей, которые могут являться источниками стромальных клеток, относятся следующие: костный мозг; соединительная ткань; жировая ткань; кровеносные сосуды [21, 22]. К числу ее основных функций относят трофическую, модулирующую и опорную. Процесс образования опухолевой стромы имеет много общего с процессом заживления ран [23], требующим взаимодействия разнообразных макромолекул и клеток, и включает такие основные процессы как неоангиогенез, инфильтрацию фибробластов и иммунных клеток, а также ремоделирование внеклеточного СТМ, которое является критическим элементом в прогрессировании рака [16]. В настоящее время установлено, что опухолевая строма, необходимая для осуществления процессов инвазии и метастазирования, имеет, по крайней мере, шесть клеточных источников: фибробласты [24], перициты [25], мезенхимальные стромальные клетки костного мозга [25], адипоциты [22], макрофаги [26] и иммунные клетки [27]. Каждый клеточный элемент опухолевой стромы вносит свой вклад в опухолевую прогрессию. Так, например эндотелиальные клетки обеспечивают опухоль питательными веществами, предоставляют пути для метастазирования за счет ангиогенеза, а также способствуют устойчивости к химиотерапии и радиации [28–30]. Перициты также содействуют ангиогенезу и устойчивости к антиангиогенной терапии [31, 32]. Адипоциты поддерживают опухолевую прогрессию главным образом посредством секреции факторов роста и цитокинов, а также играют существенную роль в резистентности к химиотерапии, лучевой терапии, гормональной терапии и целевой терапии [33]. Иммунные клетки за счет разнообразных и сложных механизмов могут способствовать переходу как к протуморогенным клеточным фенотипам (эпителиально-мезенхимальный переход, ангиогенез и устойчивость к терапии), так и, наоборот, поддерживать противоопухолевые фенотипы (иммунный надзор) [31, 34–36].

Структура опухолевого СТМ. Внеклеточный СТМ представляет собой биологически активный трехмерный каркас для раковых и стромальных клеток, обеспечивающий их поддержку во внеклеточном пространстве [37], который также способствует паракринному клеточному сигналингу [38]. В образовании

also facilitating paracrine cellular signaling [38]. Different (blast) cells are engaged in ECM formation: fibroblasts, chondroblasts, osteoblasts, odontoblasts, cementoblasts, etc., by secretion of ECM components. ECM composition varies depending on the type of tissue; about three hundred different proteins have been identified therein [39]. Tumor stroma ECM is structurally different from normal — it is stiffer and denser [40], because, due to malignancy, fibroblasts express a large amount of proteins making ECM stiffer. Besides, tumor ECM's stiffness is aggravated by LOX (lysyl oxidase)-mediated cross-linking of collagen fibrils [41]. Altered ECM facilitate growth survival and migration of cancer cells, and induces angiogenesis [5]. It also features the capability of suppressing the expression of tumor suppressor PTEN, which was demonstrated *in vivo* in mouse cancer cells and human breast cancer [42]. Another investigation showed that breast cancer cell culture in the presence of ECM formed by tumor-associated fibroblasts significantly accelerated cell growth compared to ECM formed by non-activated fibroblasts [43]. These results concur with earlier data showing that fibroblasts associated with human prostate carcinoma promoted proliferation in the culture of SV40T-immortalized prostate epithelial cells and induced tumor growth *in vivo* [44].

Tumor stroma's proteolytic systems. One of the most important mechanisms of tumor interaction with stroma is engagement of proteolytic systems in the process. Based on their catalytic mechanism, five basic classes of proteinases were identified in the human body: aspartic, cysteine, metalloproteinases (including various MMP), serine and threonine proteinases. Different endogenous inhibitors were found for each of them; cystatins inhibit predominantly cysteine proteases; serpins are most effective against serine proteases; the target of metalloproteinase tissue inhibitors (TPTI) is metalloproteinases. However, there is some flexibility in these interactions as some serpins might also inhibit cathepsins (cysteine, serine, and aspartic proteinases), while some cystatins can inhibit metalloproteinases [45, 46]. There is a similarity between members of one family of proteinases; nevertheless, each proteinase is characterized by its own level of expression and activity that determines the specifics of its interactions and targets.

In tumor tissues, proteolysis is performed by different proteinases, the key of them being MMP, uPA and cathepsins, many of which are used as prognostic markers and targets for development of anti-cancer medicines [47, 48]. uPA-system components and various MMP are particularly important in the development of invasion and metastases due to their ability to break down almost any element of the extracellular matrix and basal membranes [49–52] (fig.). At present, they are assigned the cru-

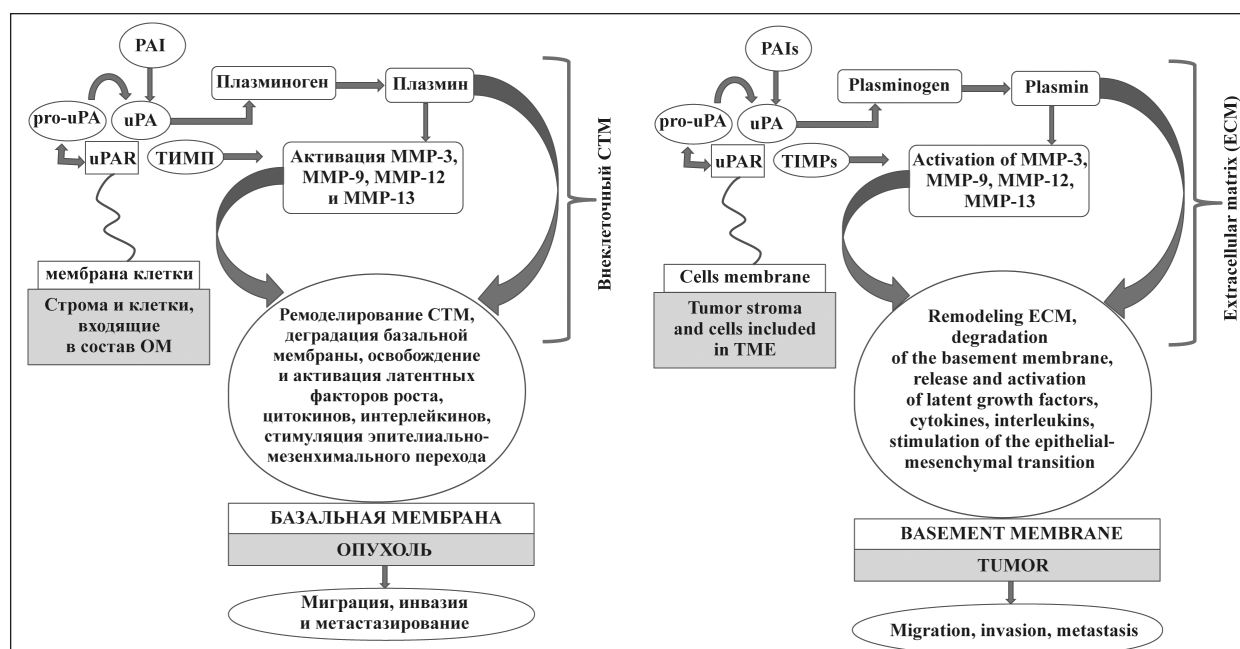
СТМ принимают участие различные (бластные) клетки — фибробласты, хондробласты, остеобласты, одонтобласты, цементобласты и др., которые секретируют компоненты СТМ. Состав СТМ различается в зависимости от вида ткани; в нем идентифицировано около трехсот различных белков [39]. СТМ опухолевой стромы отличается по своей структуре от нормального — он более жесткий и плотный [40]. Это связано с тем, что при раке фибробласты экспрессируют очень большое количество белков, что повышает жесткость СТМ. Кроме того, жесткость опухолевого СТМ усугубляется LOX (лизилоксидаза)-опосредованной сшивкой коллагеновых фибрилл за счет образования поперечных связей [41]. Измененный внеклеточный СТМ способствуют росту, выживанию и миграции раковых клеток, а также индуцируют ангиогенез [5]. Также он обладает способностью подавлять экспрессию опухолевого супрессора PTEN, что было продемонстрировано *in vivo* на раковых клетках мыши, а также при раке молочной железы человека [42]. В другом исследовании было показано, что культивирование раковых клеток молочной железы в присутствии СТМ, образуемого ассоциированными с опухолью фибробластами, существенно ускоряло клеточный рост, по сравнению с СТМ, образуемым не активированными фибробластами [43]. Эти результаты согласуются с данными, полученными ранее, которые показали, что фибробласты, ассоциированные с карциномой простаты человека, способствовали пролиферации в культуре SV40T-иммortalизованных эпителиальных клеток предстательной железы, а также индуцировали рост опухоли *in vivo* [44].

Протеолитические системы опухолевой стромы. Одним из важнейших механизмов взаимодействия опухоли со стромой является вовлечение в этот процесс протеолитических систем. В организме человека идентифицировано пять основных классов протеиназ на основе их каталитического механизма — аспарагиновые, цистеиновые, металлопротеиназы (в том числе различные ММП), сериновые и треониновые протеиназы. Для каждого из них найдены различные эндогенные ингибиторы; цистатины преимущественно ингибируют цистеиновые протеазы; серпины наиболее эффективны против сериновых протеаз; для тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП) мишенями являются металлопротеиназы. Однако существует некоторая гибкость этих взаимодействий, поскольку некоторые серпины также могут ингибировать катепсины (цистеиновые, сериновые и аспарагиновые протеиназы), а некоторые цистатины могут ингибировать металлопротеиназы [45, 46].

cial role in the interaction between stromal and tumor cells [53]. Cystein proteases, for example, lysosomal cathepsins B and D, might also participate in ECM destruction; however, their activation requires low lysosome pH and subsequent migration to the invasive area of a tumor [48, 54–56].

Stromal cells continuously interact with cancer cells and can either compete or ‘corroborate’ with them, resulting both to tumor growth suppression and tumor progression [11]. They express various proteases and, as cancer cells, contribute to tumor progression. It has been shown that fibroblasts, endothelial cells and infiltrating immune cells are sources of cysteine cathepsins, some MMP and uPA; wherein among infiltrating immune cells, tumor-associated macrophages are principal ‘suppliers’ of stromal proteinases (table). The tumor growth and development processes same as transition to malignancy have been shown as frequently related to deregulation of normal proteolysis mechanisms that causes alterations in the activity of numerous proteinases, though in cancer, their increased activity is observed in most cases [57]. That is why many proteases are regarded as potential therapeutic targets.

uPA-system. uPA and MMP proteolytic systems are crucial for tumor development. uPA-system is a multifunctional extracellular proteolytic system playing a key role in fibrinolysis, destruction of ECM and basal cellular membrane; it also performs regulatory functions by activating universal intracellular signal pathways in a non-proteolytic way ([58,59]. uPA-system includes several components: serine protease — uPA, its receptor — uPAR, and two endogenous inhibitors — PAI-1 and PAI-2. The effect of uPA-system is aimed at conversion of inactive plasminogen into plasmin, serine proteinase of a wide range of action engaged in many pathophysiological processes that need ECM and basal membrane remodeling [60]. In the plasminogen molecule, uPA hydrolyzes the sole peptide bond (Arg561–Val562), wherein plasminogen is converted into plasmin [61]. Same as plasmin, uPA is synthesized as a precursor — pro-uPA, which is activated during binding with uPAR [62], mostly under the influence of plasmin [63]. The latter underlies the existence of a feedback between plasmin and uPA, with the help of which these proteinases can activate each other resulting in reactivation and their accumulation in the pericellular space. Pro-uPA activation might also take place under the influence of some other proteinases, such as cathepsins B and L, thermolysin, trypsin, and kininogenases [64]. In addition to plasmin, MMP is the other main target of uPA-system; uPA activates precursors of secreted MMP — pro-MMP, in aggregate capable of hydrolyzing all main components of ECM, releasing bioactive molecules and growth factors. Increased expression of uPA-system’s com-



Участие протеолитических систем опухолевой стромы в опухолевой прогрессии.
Participation of proteolytic systems of tumor stroma in tumor progression.

Среди членов одного и того же семейства протеиназ существует сходство, однако каждая протеиназа характеризуется своим уровнем экспрессии и активности, определяющими специфику ее взаимодействий и мишеней.

Внеклеточный протеолиз в опухолевых тканях осуществляется различными протеиназами, ключевыми из которых являются различные ММП, uPA и катепсины, многие из которых используются в качестве прогностических маркеров и мишеней для создания лекарственных препаратов для лечения рака [47, 48]. Исключительное значение для развития процессов инвазии и метастазирования имеют компоненты uPA-системы и различные ММП благодаря их способности расщеплять основные компоненты внеклеточного матрикса и базальных мембран [49–52] (рис.). В настоящее время именно им отводится основная роль во взаимодействии между стромальными и опухолевыми клетками [53]. Цистеиновые протеазы, например, лизосомальные катепсины В и D, также могут участвовать в деструкции СТМ, однако для их активности требуется низкий уровень pH в лизосомах, а также необходимо дальнейшее перемещение в инвазивный участок опухоли [48, 54–56].

Стромальные клетки постоянно взаимодействуют с раковыми клетками и могут либо конкурировать, либо «сотрудничать» с ними, что приводит как к подавлению опухолевого роста, так и к опухолевой прогрессии [11]. Они экспрессируют различные протеазы и как раковые клетки вносят наряду с ними свой вклад в опухолевую прогрессию. Показано, что

ponents was discovered in different oncological diseases [60, 65].

uPA-system components are expressed by cancer cells far more than by cells of normal tissues; these molecules significantly contribute to cell proliferation, apoptosis, chemotaxis, adhesion and migration, activation of pathways for epithelial-mesenchymal transition (EMT) and signal transduction pathways that are directly associated with tumor progression and therefore play an essential role in invasion [53, 60, 66–75]. A relation between expression of uPA, uPAR, and PAI-1, on the one hand, and clinical and pathological signs of high risk and most adverse prognosis for cancer patients, on the other, has been proven [60, 69, 76]. Overexpression of uPA and uPAR on the cancer cell surface is associated with the terminal stage of malignant cell transformation that is responsible for invasion and metastasis; besides, uPA is involved in degradation of basal membrane and interstitial protein, which facilitates disease progression [47]. PAI-1 is an inhibitor of uPA and should seemingly prevent invasion and metastasis caused by uPA action. However, investigations show that excessive expression of PAI-1 can both reduce formation of metastases and, on the contrary, assist their formation [77–79]. Increased expression of PAI-1 is a negative prognostic signs in different types of human cancer, for example, in case of invasive breast cancer [80]. In contrast to PAI-1, high level of PAI-2 during cancer is always associated with decrease of tumor growth and metastasis [81].

The role of uPA in cancer was studied using (a) the embryonal chicken fibroblast cell line upon their transformation by viral oncogene Src of Schmidt–Ruppin strain, (b) cell cultures of murine

Экспрессия протеиназ различными типами стромальных клеток. Expression of proteinases by different types of stromal cells.

| Cells | Proteinases |
|---------------------------|--|
| Macrophages | cathepsins B, C, D, H, L, S; MMP-2, 9, 14; plasmin; tPA, uPA |
| Neutrophils | cathepsins B, C, D, H; elastase; MMP-9 |
| Lymphocytes | cathepsins C, D, H; granzymes B; MMP-3, 9 |
| Fibroblasts | cathepsins B, C, D, L; MMP-2, 3, 9, 11, 13, 14; uPA |
| Mast cells | cathepsins C, D, G; elastase; granzymes B; MCP4; MMP-2, 9 |
| Mesenchymal stem cells | cathepsins B, D; MMP-2 |
| Tie2-expressing monocytes | cathepsin B; MMP-2 |
| Endothelial cells | cathepsins B, D, L, S; MMP-2, 3, 14; uPA |
| Pericytes | MMP-9 |

Примечание. Cells — клетки; macrophages — макрофаги; neutrophils — нейтрофилы; lymphocytes — лимфоциты; fibroblasts — фибробласты; mastocytes — тучные клетки; mesenchymal stem cells — мезенхимальные стволовые клетки; expressing monocytes — экспрессирующие моноциты; endothelial cells — эндотелиальные клетки; pericytes — перicyты; proteinases — протеиназы; cathepsins — катепсины; plasmin — плазмин; elastase — эластаза; granzymes — гранзим.

фибробласты, эндотелиальные клетки и инфильтрирующиеся иммунные клетки являются источниками цистеиновых катепсинов, некоторых ММП и uPA, а среди инфильтрирующихся иммунных клеток одними из основных «поставщиков» стромальных протеиназ являются ассоциированные с опухолью макрофаги (табл.). Показано, что процесс опухолевого роста и развития, как и переход к злокачественности, часто связаны с дерегулированием нормальных механизмов протеолиза, что приводит к изменениям в активности многочисленных протеиназ, хотя при раке в большинстве случаев наблюдается повышение их активности [57]. В связи с этим многие протеазы рассматриваются в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Система uPA. Протеолитические системы uPA и ММП являются наиболее значимыми в развитии опухоли. uPA-система представляет собой мультифункциональную внеклеточную протеолитическую систему, которая играет ключевую роль в процессе фибринолиза, в разрушении внеклеточного СТМ и базальной клеточной мембраны, а также осуществляет регуляторные функции активируя универсальные внутриклеточные сигнальные пути непротеолитическим способом [58, 59]. uPA-система включает несколько компонентов — сериновую протеазу uPA, ее рецептор uPAR, и два эндогенных ингибиторов PAI-1 и PAI-2. Действие uPA-системы направлено на превращение неактивного плазминогена в плазмин, сериновую протеиназу широкого спектра действия, вовлеченную в большое количество патофизиологических процессов, требующих ремоделирования СТМ и базальной мембраны [60]. В молекуле плазминогена uPA гидролизует единственную пептидную связь (Arg561 — Val562) и при этом плазминоген превращается в плазмин [61]. Как и плазмин, uPA синтезируется в форме предшественника — pro-uPA, который активируется при связывания с uPAR [62] пре-

embryonal fibroblasts transformed by sarcoma virus, and (c) human melanoma and rhabdomyosarcoma cell lines [82, 83]. Those studies demonstrated that all cells subjected to cancer transformation produced uPA, which was later confirmed in tumor transplantation experiments [84]. However, the investigation of human colorectal cancer got opposite results: during colon adenocarcinoma, uPA expression was found in stromal cells only whereas was not found in tumor tissue [85, 86]. Currently, it has been proven that stromal cells produce the main components of uPA-system and their expression varies depending on the type of cancer [58]. In case of prostate cancer, uPA are synthesized mostly by macrophages [87], and in case of colon cancer and ductal breast cancer — by fibroblasts [88, 89]. As for uPAR, in case of prostate cancer it is expressed not only by neutrophils but by macrophages, too [89]; in case of colon cancer, uPAR is synthesized by macrophages and tumor cells [85, 90]; and in case of ductal breast cancer — mostly by macrophages [90]. During squamous cell skin cancer, uPA [91] and uPAR [92] are expressed by cancer cells only.

It has been shown that expression of uPA and uPAR by tumor-associated stromal cells intensifies cancer cell migration and invasion and is an adverse prognostic sign in many types of cancer. The essential role of tumor-associated fibroblasts in the progression of multiple myeloma has been demonstrated *in vivo* and *in vitro* [93]. It has been shown that clonal plasma cells in bone marrow results from close interaction between extracellular matrix and fibroblasts responsible for increased expression of uPA, uPAR and MMP. During ovarian epithelial cancer, uPA and uPAR expression was observed not only in tumor cells but also in the stroma of most primary tumors and areas affected by metastases [94]. In invasive breast carcinoma, overexpression of uPA, uPAR and PAI-1 was found both in the tumor tissue and in myoepithelial cells, myofibroblasts and macrophages [95–98]. However, in the investigation of TME influence on

имущественно под действием плазмина [63]. Это обуславливает существование между плазмином и uPA обратной связи, с помощью которой эти протеиназы могут активировать друг друга, что приводит к реактивации и их накоплению в перицеллюлярном пространстве. Процесс активации pro-uPA может происходить также под действием некоторых других протеиназ, таких как катепсины В и L, термолизин, трипсин и калликреины [64]. Помимо плазмина, одними из основных мишеней uPA-системы являются ММП; uPA активирует предшественники секретируемых ММП — про-ММП, которые в совокупности способны гидролизовать все основные компоненты СТМ, высвобождая биоактивные молекулы и факторы роста. Повышенная экспрессия компонентов uPA-системы была обнаружена при различных раковых заболеваниях [60, 65].

Компоненты uPA-системы экспрессируются раковыми клетками в большей степени, чем клетками нормальных тканей; они участвуют в пролиферации клеток, апоптозе, хемотаксисе, адгезии и миграции, в активации путей эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и путей сигнальной трансдукции, которые непосредственно ассоциированы с опухолевой прогрессией, и тем самым играют ключевую роль в развитии инвазивных процессов [53, 60, 66–75]. Доказана взаимосвязь между экспрессией uPA, uPAR и PAI-1 и клинико-патологическими признаками высокого риска и худшего прогноза для пациентов с онкологическими заболеваниями [60, 69, 76]. Так, сверхэкспрессия uPA и uPAR на поверхности раковых клеток ассоциирована с конечной стадией трансформации злокачественных клеток, которая ответственна за инвазию и метастазирование. Кроме того uPA участвует в деградации базальной мембраны и внутриклеточных белков, что способствует опухолевой прогрессии [47]. PAI-1 является ингибитором uPA, и, казалось бы, должен предотвращать инвазию и метастазирование, вызванные действием uPA. Однако исследования показывают, что избыточная экспрессия PAI-1 может как снижать образование метастазов, так и наоборот, способствовать их образованию [77–79]. Повышенный уровень экспрессии PAI-1 является негативным прогностическим признаком при различных видах рака человека, например при инвазивном раке молочной железы [80]. В отличие от PAI-1, высокий уровень PAI-2 при раке всегда связан с уменьшением опухолевого роста и метастазирования [81].

Роль uPA при раке была изучена на клеточных линиях эмбриональных куриных фибробластов при их трансформации вирусным онкогеном Src штамма Шмидта-Руппина, в

breast carcinoma progression in situ (DCIS) and its transition to invasive carcinoma (IDC), it turned out that human breast myoepithelial cells can slow down DCIS development thanks to inhibition of proteolysis activated by uPA-uPAR interaction under the influence of PAI-1. *In vivo* experiments have shown that this process takes place thanks to inhibition of intracellular signal pathways of interleukin 6 (IL-6), which is one of essential cytokines involved in cancer development [99]. The experiments on MDA-MB-231 cell cultures have demonstrated that IL-6 produced by tumor cells induces the expression and secretion of MMP-2, MMP-9 and cathepsin-B in monocytes, promotes tumor growth, invasion and metastasis [100]. The investigation of the role of tumor-associated fibroblasts in breast cancer development carried out on MDA-MB-231 culture has shown that interaction of fibroblasts with cancer cells amplifies the expression of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in fibroblasts and PAI-1 in cancer cells; overexpression of both IGF-1 and PAI-1 promotes RhoA-signaling in cancer cells, which assists cell migration and invasion [101]. As regards the PAI-2 role in stromal cells, it is supposedly related to maintenance of stroma integrity and preservation of its structure. *In vitro* experiments have shown that in pancreas gland adenocarcinoma, stromal cells need PAI-2 for normal remodeling of collagen regulating interaction of fibroblasts and their binding with collagen inside ECM [66]. In experiments carried out *in vivo*, PAI-2 expression in fibroblasts was associated with decreased metastasis and longer survival while PAI-2 deficit caused tumor growth and local invasion due to poorer stroma integrity [66].

Overexpression of uPA-system components is currently regarded as a clinically meaningful biomarker in different types of cancer and its components are used as therapeutic targets for development of new therapeutic approaches aimed at creation of drugs inhibiting uPA-system action [47, 102, 103]. One of the most potent uPA inhibitors is Mesupron, a highly specific synthetic inhibitor based on 2-naphthamidin, the effect of which is intended to slow down tumor growth during pancreas gland cancer and breast cancer [104]. Peptides or peptidomimetics and antibodies have been suggested as uPA inhibitors; low-molecular antagonists of PAI-1 and antibodies have been suggested against PAI-1; and against uPAR — low-molecular peptides and monoclonal antibodies aimed at blocking the interaction between uPAR and uPA, also antisense RNA and target toxins [47, 53, 60, 105, 106].

Matrix metalloproteinases and their inhibitors. MMP, the expression of which grows drastically in tumors, play an essential role in the development of destructive processes (invasion and metastasis); they also perform regulatory functions

культуре эмбриональных фибробластов мышцы, трансформированных вирусом саркомы, а также на клеточных линиях меланомы и рабдомиосаркомы человека [82, 83]. Эти исследования показали, что все клетки, подвергшиеся опухолевой трансформации, продуцировали uPA, что было далее подтверждено в экспериментах по трансплантации опухолей [84]. Однако при изучении колоректального рака человека были получены противоположные результаты — при аденокарциноме толстой кишки экспрессия uPA была обнаружена лишь в стромальных клетках (и не обнаружена в опухолевой ткани) [85, 86]. В настоящее время доказано, что стромальные клетки продуцируют основные компоненты uPA-системы, причем их экспрессия варьируется в зависимости от вида рака [58]. Так при раке предстательной железы синтез uPA в основном осуществляется макрофагами [87], а при раке толстой кишки и протоковом раке молочной железы — фибробластами [88, 89]. Что касается uPAR, то при раке предстательной железы его экспрессируют не только нейтрофилы, но также и макрофаги [89], при раке толстой кишки uPAR синтезируется макрофагами и опухолевыми клетками [85, 90], а при протоковом раке молочной железы — в основном макрофагами [90]. При плоскоклеточном раке кожи uPA [91] и uPAR [92] экспрессируют только раковые клетки.

Показано, что экспрессия uPA и uPAR стромальными клетками, ассоциированными с опухолью, усиливает инвазию и миграцию раковых клеток и является плохим прогностическим признаком при многих типах рака. Существенная роль ассоциированных с опухолью фибробластов в прогрессировании множественной миеломы человека была продемонстрирована *in vivo* и *in vitro* [93]. Было показано, что размножение клональных плазматических клеток в костном мозге происходит в результате тесного взаимодействия между внеклеточным матриксом и фибробластами, которые отвечают за повышенную экспрессию uPA, uPAR и MMP. При эпителиальном раке яичников экспрессия uPA и uPAR наблюдалась не только в опухолевых клетках, но и в строме большинства первичных опухолей и участков, пораженных метастазами [94]. При инвазивных карциномах молочной железы повышенная экспрессия uPA, uPAR и PAI-1 была обнаружена как в опухолевой ткани, так и в миоэпителиальных клетках, миофибробластах и макрофагах [95–98]. Однако при исследовании влияния ОМ на прогрессирование карциномы молочной железы *in situ* (DCIS) и ее переход в инвазивную карциному (IDC), оказалось, что миоэпителиальные клетки молочной железы человека могут тормозить развитие

by releasing regulatory factors from ECM. MMP are endopeptidases, the enzymatic activity of which depends on Ca^{2+} and Zn^{2+} [107]. MMP belong to induced proteinases, vast majority of which is secreted from the cell, while six MMP are membrane-bound enzymes [108]. MMP were classified into several groups based on their structure and substrate specificity: collagenases, gelatinases, stromelysins, matrilysins, membrane-bound MMP (MT-MMP), and other non-classified MMP [109]. In the body, MMP are synthesized as inactive precursors (pro-MMP), which structure contains a domain included in 'cysteic switch' that has a cysteine residue preventing MMP binding with metal ions and thus keeping enzymes inactive [110–113]. This domain is removed when MMP is activated [114]. The main activator of secreted MMP is plasmin and membrane-bound MMP — furin [59, 115–117]. Activation of pro-MMP occurs in a stepwise manner: after activation by proteinases, subsequent activation involves MMP, such as MMP-3 and MMP-7 [109].

The action of MMP is aimed at destruction and remodeling of ECM and basal cell membranes; in aggregate, MMP are capable of hydrolyzing all essential components of ECM. Gelatinases MMP-2 and MMP-9 hydrolyze specifically type IV collagen — the basis of basal membranes, which allows tumor cells to migrate; while MT-MMP promotes ECM destruction in the pericellular space [117–119]. Besides, MMP perform also important regulatory functions by activating, inactivating and modifying properties of a whole number of biologically active molecules, such as growth factors, cytokines, interleukins, etc., as a result stimulating cell growth, proliferation and migration and assisting invasion process development [107, 120]. For example, MMP-2 (as well as some other MMP) can activate transforming growth factor β (TGF-beta), which promotes epithelial-mesenchymal transition — an important stage of metastasis [118, 121].

MMP activity is regulated by endogenous metalloproteinase tissue inhibitors — TIMP [109]. There are four types of TIMP: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, and TIMP-4 [122]. They all can inhibit MMP activity with different efficacy. TIMP-1 inhibits predominantly MMP-1 and MMP-7; TIMP-2 is an effective inhibitor of MMP-2; TIMP-3 can inhibit MMP-2 and MMP-9; and TIMP-4 inhibits MMP-14 and MMP-2. It is worth mentioning that TIMP-2 is the only member of the TIMP family that specifically interacts on cell surface both with MMP-14 and with pro-MMP-2, thus promoting pro-MMP-2 activation; i.e. TIMP-2 can act simultaneously both as a MMP inhibitor and activator [14]. The balance between MMP and TIMP in a tissue determines the actual activity of MMP, ECM degradation, tissue remodeling, and tumor's proteolytic potential [123]. It has been shown that TME distur-

DCIS, что связано с ингибированием протеолиза, активируемого взаимодействием uPA-uPAR, под действием PAI-1. Эксперименты *in vivo* показали, что этот процесс происходит за счет торможения внутриклеточных сигнальных путей интерлейкина 6 (IL-6), который является одним из основных цитокинов, участвующих в развитии рака [99]. Эксперименты на клеточных культурах MDA-MB-231 показали, что IL-6, продуцируемый опухолевыми клетками, индуцирует экспрессию и секрецию ММП-2, ММП-9 и катепсина В в моноцитах, что способствует опухолевому росту, инвазии и метастазированию [100]. Изучение роли опухоль-ассоциированных фибробластов в развитии рака молочной железы, проведенное на культуре MDA-MB-231, показало, что взаимодействие фибробластов с раковыми клетками увеличивает экспрессию инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в фибробластах и экспрессию PAI-1 в раковых клетках; повышенная экспрессия как IGF-1, как и PAI-1, промотирует в раковых клетках RhoA-сигналинг, который способствует миграции клеток и инвазии [101]. Что касается исследования роли PAI-2 в стромальных структурах, то предполагается, что она связана с поддержанием целостности стромы и сохранением ее структуры. При аденокарциноме поджелудочной железы в экспериментах *in vitro*, было показано, что PAI-2 необходим стромальным клеткам для нормального ремоделирования коллагена, регулирующего взаимодействие фибробластов и их связывание с коллагеном внутри СТМ [66]. В исследованиях *in vivo* экспрессия PAI-2 в фибробластах была ассоциирована со снижением метастазирования и более длительным периодом выживания, а дефицит PAI-2 вызывал опухолевый рост и локальную инвазию, что было связано со снижением целостности стромы [66].

Повышенная экспрессия компонентов uPA-системы рассматривается в настоящее время в качестве клинически значимого биомаркера при различных видах рака, а ее компоненты используются в качестве терапевтических мишеней, которые служат для разработки новых терапевтических подходов, направленных на создание препаратов, тормозящих действие uPA-системы [47, 102, 103]. Одним из наиболее мощных ингибиторов uPA является мезупрон (Mesupron), высокоспецифичный синтетический ингибитор на основе 2-нафтамина, действие которого направлено на торможение опухолевого роста при раке поджелудочной железы и молочной железы [104]. Также в качестве ингибиторов uPA были предложены пептиды или пептидомиметики и антитела; против PAI-1 — низкомолекулярные антагонисты PAI-1 и антитела; против uPAR — низкомолекулярные пеп-

тиды. Баланс MMP/TIMP correlation inside TME may lead to metastasis [14].

In normal tissues, MMP expression is very low or absent. MMP are induced by enzymes. During cancer, MMP activity in tumor tissue grows drastically, which largely determines development of tumor progression, invasion and metastasis of almost all types of cancers [124, 125]. That is why many MMPs were at first cloned from tumor cells [126, 127]. However, MMPs are synthesized not only by tumor cells, but also by the cells of blood vessels feeding the tumor and by various cells present in TME (table) [128]. *In vitro* and *in vivo* invasive melanoma and carcinoma investigations have shown an important role of TME for MMP-2, MMP-9, and MMP-14 induction in tumor cells [129, 130]. In melanoma specimens, the proteolytic activity of MMP-2 and MMP-9 was concentrated in tissue areas surrounding groups of melanoma cells, i.e. where tumor and stromal cells interact, while in the inner part of the tumor mass, no activity of those proteases was revealed [131]. On the contrary, the expression of MMP-14 during melanoma occurred mostly in tumor cells and during human carcinomas — in peritumoral stroma [132, 133]. In case of breast carcinomas, MMP-13 expression was observed mostly in stromal fibroblasts; and in the case of squamous cell cancer, on the contrary, MMP-13 was localized in tumor cells [134]. The investigation of MMP role in glioma development has shown that the main condition of tumor growth is MMP-2 expression by stromal cells [135]. One of the latest studies concerning TME role in stimulating migration and invasion has analyzed the morphological and molecular changes occurring during combined culture of fibroblasts and MG-63 osteosarcoma cell line [136]. The findings evidenced that the main source of MMP in the tumor microenvironment are fibroblasts, where the expression of MMP-9 was significantly higher than in MG-63 cells. In the presence of fibroblasts, intensified migration of MG-63 cells, increased expression of IL-6 and YKL-40 (cartilage glycoprotein, which gene is highly expressed in various human malignant neoplasms), and overexpression of VEGF, especially in MG-63, were observed. Hence, TME fibroblasts can promote tumor progression by expressing an increased amount of MMP responsible for ECM destruction, cell migration, and tumor metastasis.

The expression and proteolytic activity of MMP in tumor tissues depends on the tissue and tumor type and stage. One of the studies carried out on the metastatic prostate cancer model demonstrated that the activity of MMP-2, MMP-7, and MMP-9 increased upon transition to invasive metastatic carcinoma, and that their expression differed in different types of prostate cells (stromal cells, macrophages, and epithelial luminal cells) [137]. The authors also discovered substantial dif-

тиды и моноклональные антитела, направленные на блокирование взаимодействия uPAR с uPA, а также антисмысловые РНК и целевые токсины [47, 53, 60, 105, 106].

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. ММП, экспрессия которых в опухолях резко увеличивается, играют ключевую роль в развитии деструктивных процессов (инвазия и метастазирование), а также выполняют регуляторные функции, высвобождая из СТМ регуляторные факторы. ММП представляют собой эндопептидазы, ферментативная активность которых зависит от ионов Ca^{2+} и Zn^{2+} [107]. ММП относятся к индуцируемым протеиназам, основная часть которых секретируется из клетки, и шесть ММП являются мембраносвязанными ферментами [108]. На основе структуры и субстратной специфичности ММП разделены на несколько групп: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, мембраносвязанные ММП (MT-ММП), и другие неклассифицированные ММП [109]. В организме ММП синтезируются в виде неактивных предшественников (про-ММП), в структуре которых имеется домен, входящий в состав «цистеинового переключателя», содержащего остаток цистеина, предотвращающего связывание ММП с ионами металлов, и, таким образом, удерживающего ферменты в неактивной форме [110–113]. Этот домен удаляется при активации ММП [114]. Основным активатором секретируемых ММП является плазмин, а мембраносвязанных — фурин [59, 115–117]. Активация про-ММП происходит ступенчато. После активации протеиназами в дальнейшей активации принимают участие ММП, такие как ММП-3 и ММП-7 [109].

Действие ММП направлено на деструкцию и ремоделирование СТМ, а также базальных клеточных мембран; в совокупности ММП способны гидролизовать все основные компоненты СТМ. Желатиназы ММП-2 и ММП-9 специфически гидролизуют коллаген IV типа — основу базальных мембран, что позволяет опухолевым клеткам мигрировать, а MT-ММП способствуют деструкции СТМ в перичеллюлярном пространстве [117–119]. Кроме того, ММП выполняют также важные регуляторные функции, активируя, инактивируя и модифицируя свойства целого ряда биологически активных молекул, таких как факторы роста, цитокины, интерлейкины и др., что также приводит к стимуляции роста, пролиферации и миграции клеток, развитию инвазивных процессов [107, 120]. Например, ММП-2 (и некоторые другие ММП) могут активировать трансформирующий фактор роста β (TGF- β), который способствует эпителиально-мезенхимальному переходу, важному этапу метастазирования [118, 121].

ferences in the contribution of those proteases in the prostate cancer development: MMP-2 assisted neovascularization of immature blood vessels, MMP-7 increased the size of blood vessels without affecting the tumor, while MMP-9 not only increased the vessel size but also reduced the incidence of focal invasion of gland epithelium and facilitated infiltrative invasion independent on the vascular system [137].

The investigation of the role of MMP and their inhibitors in stromal fibroblasts and monocytes during four different types of breast cancer (type A, type B, HER-2-positive tumors, triple negative breast cancer) has shown that MMP-11 expression in monocytes correlated with an adverse prognosis in all cases. In type 'A' tumors, the expression of MMP-9, MMP-11, and TIMP-2 in fibroblasts correlated with adverse prognosis and in type 'B' tumors — the expression of MMP-14 in monocytes and TIMP-2 in fibroblasts. In case of HER-2-positive tumors, the expression of MMP-9 in monocytes correlated with adverse prognosis and in case of triple negative breast cancer — the expression of TIMP-1 in monocytes [138]. These data indicate, firstly, the important role of stromal cells in breast cancer development; secondly, the role of particular MMP and their inhibitors in disease development; and, thirdly, that assessment of their expression might be used as a prognostic marker in breast cancers of different types.

Slowing down of MMP expression and/or activity is considered capable of preventing effectively cancer invasion and metastasis. There are many methods to block MMP; nevertheless, none of them has been introduced into clinical practice [136, 139]. MMP initiate a whole range of pathways that themselves can both accelerate the tumor development process and suppress it. These findings point to the necessity of using different drugs to suppress tumor progression. At present, strategies are being brought to the forefront, which are aimed at creating drugs targeted at molecules produced in TME under the influence of MMP. One of such drugs is Bevacizumabum (Avastin), which represents monoclonal antibodies to VEGF released under the influence of various MMPs, such as MMP-2, -10, -11, -7, -9, -4 [140–143]. The effect of Bevacizumabum is to prevent VEGF binding to its receptor (VEGFR) found on the surface of endothelial cells and, thus, suppressing tumor growth and metastasis [144]. Bevacizumabum is employed in clinical practice to treat different cancers, such as segmented intestine, breast, pancreatic and prostate cancers.

Conclusion

TME represents a unique system that includes a heterogeneous population of cells secreting biologically active molecules (growth factors, cytokines, proteinases, etc.), and ECM [5]. The expression and processing of proteinases in stromal and tumor cells

Активность ММП регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ — ТИМП [109]. Известно четыре типа ТИМП — ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4 [122]. Все они могут ингибировать активность ММП с разной эффективностью. Так, ТИМП-1 преимущественно ингибирует ММП-1, ММП-7; ТИМП-2 является эффективным ингибитором ММП-2; ТИМП-3 может ингибировать ММП-2 и ММП-9, а ТИМП-4 ингибирует ММП-14 и ММП-2. Следует отметить, что ТИМП-2 является единственным членом семейства ТИМП, который специфически взаимодействует на клеточной поверхности как с ММП-14 так и с про-ММП-2, что способствует активации про-ММП-2, то есть ТИМП-2 может одновременно действовать как ингибитор и активатор ММП [14]. Баланс между ММП и ТИМП в ткани определяет реальную активность ММП, деградацию СТМ, ремоделирование ткани, а также протеолитический потенциал опухолей [123]. Показано, что нарушение внутри ОМ соотношения ММП/ТИМП может приводить к метастазированию [14].

В нормальных тканях экспрессия ММП находится на очень низком уровне или отсутствует. ММП являются индуцируемыми ферментами. При раке активность ММП в опухолевой ткани резко повышается, что в значительной степени определяет развитие опухолевой прогрессии, инвазию и метастазирование практически при всех видах рака [124, 125]. Именно поэтому впервые многие ММП были клонированы из опухолевых клеток [126, 127]. Однако ММП синтезируется не только опухолевыми клетками, а также клетками кровеносных сосудов, питающих опухоль, и различными клетками, находящимися в ОМ (табл.) [128]. Исследования, проведенные в системах *in vitro* и *in vivo* при инвазивной меланоме и карциноме, показали важную роль ОМ для индукции ММП-2, ММП-9 и ММП-14 в опухолевых клетках [129, 130]. В образцах меланомы протеолитическая активность ММП-2 и ММП-9 была локализована на участках ткани, окружающих группы клеток меланомы, т.е. там, где происходит взаимодействие между опухолевыми и стромальными клетками, в то время как во внутренней части опухолевой массы активности этих протеаз не наблюдалось [131]. Экспрессия ММП-14, наоборот, при меланоме в основном происходила в опухолевых клетках, а при карциномах человека — в перитуморальной строме [132, 133]. Экспрессия ММП-13 при карциномах молочной железы наблюдалась в основном в стромальных фибробластах, а при плоскоклеточном раке, наоборот, в опухолевых клетках [134]. При исследовании роли ММП в развитии глиом было

differ; hence, their contribution to tumor progression differs as well [145]. Contemporary studies demonstrate that investigations of different types of human cancer should take into account the whole complex of proteolytic interactions that depends not only on the contribution of tumor cells' proteinases but on the contribution of TM proteinases including endothelial cells, fibroblasts, adipocytes, pericytes, immune cells, and mesenchymal stem cells [3, 57]. Nowadays it is evident that a better deciphering of mechanisms of invasion and metastasis can be achieved only in experimental systems combining tumor and stromal cells. However, TM has its own characteristic features in different types of cancer, and the experimental systems to be employed should simulate the natural near-tumor environment including stroma and tumor-associated cells in each type of cancer. This may lead to appearance of a new strategy for preventing critical conditions in oncology.

Acknowledgment. The work has been done within the frames of the Program of Fundamental Scientific Research of State Academies of Sciences for Years 2013–2020.

показано, что основным условием опухолевого роста является экспрессия ММП-2 стромальными клетками [135]. В одном из последних исследований, касающемся роли ОМ в стимуляции процессов миграции и инвазии, были проанализированы морфологические и молекулярные изменения, происходящие при совместном культивировании фибробластов человека и клеточной линии остеосаркомы MG-63 [136]. Полученные результаты свидетельствовали, что основным источником ММП в микроокружении опухоли являются фибробласты, в которых экспрессия ММП-9 была существенно более высокой, чем в клетках MG-63. В присутствии фибробластов наблюдалось усиление миграции клеток MG-63, повышение экспрессии IL-6 и YKL-40 (хрящевой гликопротеин, ген которого является высоко экспрессированным при различных злокачественных новообразованиях человека), а также сверхэкспрессия VEGF особенно в MG-63. Таким образом, фибробласты ОМ могут способствовать опухолевой прогрессии экспрессируя повышенное количество ММП, которые отвечают за разрушение СТМ, миграцию клеток и метастазирование опухоли.

Экспрессия и протеолитическая активность ММП в опухолевых тканях зависит от ткани, вида опухоли и степени ее развития. Так в одном из исследований, проведенного на модели метастатического рака предстательной железы, было продемонстрировано, что активности ММП-2, ММП-7 и ММП-9 увеличивались при переходе к инвазивной метастатической

карциноме, а также, что их экспрессия отличалась в различных типах клеток простаты (стромальных клетках, макрофагах и эпителиальных просветных клетках) [137]. Авторы также обнаружили существенные различия во вкладе этих протеаз в развитие рака простаты: ММП-2 способствовала неоваскуляризации незрелых кровеносных сосудов, ММП-7 увеличивала размер кровеносных сосудов без влияния на опухоль, а ММП-9 не только увеличивала размер сосуда, но также снижала частоту очаговой инвазии железистого эпителия и способствовала независимой от сосудистой системы инфильтративной инвазии [137].

Исследование роли ММП и их ингибиторов в стромальных фибробластах и моноцитах при четырех различных типах рака молочной железы (тип А, тип В, HER-2-позитивные опухоли, тройной негативный рак молочной железы) показало, что экспрессия ММП-11 в моноцитах коррелировала с плохим прогнозом во всех случаях. При опухолях типа А с плохим прогнозом коррелировала экспрессия ММП-9, ММП-11 и ТИМП-2 в фибробластах, а при опухолях типа В — экспрессия ММП-14 в моноцитах и ТИМП-2 в фибробластах. При HER-2-позитивных опухолях с плохим прогнозом коррелировала экспрессия ММП-9 в моноцитах, а при тройном негативном раке молочной железы — экспрессия ТИМП-1 в моноцитах [138]. Эти данные указывают, во-первых, на важную роль стромальных клеток в развитии рака молочной железы, во-вторых, на роль отдельных ММП и их ингибиторов в развитии заболевания, а в-третьих, на то, что оценка их экспрессии может быть использована в качестве прогностического маркера при различных типах рака молочной железы.

Считается, что торможение экспрессии и/или активности ММП может эффективно предотвращать опухолевую инвазию и метастазирование. Существует множество способов блокирования ММП, однако ни один из них не был введен в клиническую практику [136, 139]. ММП запускают целый ряд путей, которые сами по себе могут как ускорять процесс развития опухоли, так и подавлять его. Эти данные указывают на необходимость использования различных препаратов для подавления опухолевой прогрессии. В настоящее время на первый план выдвигаются стратегии, направленные на создание препаратов, действие которых направлено на молекулы, образующиеся в ОМ

под действием ММП. Одним из таких препаратов является бевацизумаб (авастин), который представляет собой моноклональные антитела к VEGF, за высвобождение которого отвечают различные ММП, такие как ММП-2, -10, -11, -7, -9, -4 [140–143]. Действие бевацизумаба заключается в препятствовании связывания VEGF с его рецептом (VEGFR), находящимся на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к угнетению опухолевого роста и метастазирования [144]. Бевацизумаб применяется в клинике при различных видах рака человека, таких как рак ободочной кишки, молочной, поджелудочной и предстательной желез.

Заключение

ОМ представляет собой уникальную систему систему, включающую гетерогенную популяцию клеток, секретируемые биологически активные молекулы (факторы роста, цитокины, протеиназы и др.) и внеклеточный СТМ [5]. Экспрессия и процессинг протеиназ в стромальных и опухолевых клетках различаются, и, следовательно, их вклад в прогрессирование опухоли также различен [145]. Современные исследования демонстрируют, что при исследованиях разных типов рака человека следует принимать во внимание весь комплекс протеолитических взаимодействий, который зависит не только от вклада протеиназ опухолевых клеток, но также от вклада протеиназ ОМ, включая эндотелиальные клетки, фибробласты, адипоциты, перициты, иммунные клетки и мезенхимальные стволовые клетки [3, 57]. На сегодняшний день стало очевидно, что достижение лучшего понимания механизмов развития таких процессов, как инвазия и метастазирование, может быть достигнуто только в экспериментальных системах, объединяющих опухолевые и стромальные клетки. Однако при различных видах рака ОМ имеет свои характерные особенности, поэтому используемые системы должны моделировать естественную около-опухолевую среду, включающую строму и ассоциированные с опухолью клетки, при каждом из видов рака, что может привести к созданию новой стратегии предотвращения критических состояний при онкологии.

Благодарность. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

Литература

1. Bussard K.M., Mutkus L., Stumpf K., Gomez-Manzano C., Marini F.C. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 84. DOI: 10.1186/s13058-016-0740-2. PMID: 27515302
2. Bognaud S., Golebiewska A., Oudin A., Keunen O., Harter P.N., Mäder L., Azuaje F., Fritah S., Stieber D., Kaoma T., Vallar L., Brons N.H.,

References

1. Bussard K.M., Mutkus L., Stumpf K., Gomez-Manzano C., Marini F.C. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 84. DOI: 10.1186/s13058-016-0740-2. PMID: 27515302
2. Bognaud S., Golebiewska A., Oudin A., Keunen O., Harter P.N., Mäder L., Azuaje F., Fritah S., Stieber D., Kaoma T., Vallar L., Brons N.H.,

- Daubon T, Miletic H, Sundström T, Herold-Mende C, Mittelbronn M, Bjerkvig R, Niclou S.P. Molecular crosstalk between tumour and brain parenchyma instructs histopathological features in glioblastoma. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 31955–31971. DOI: 10.18632/oncotarget.7454. PMID: 27049916
3. Nilendu P, Sarode S.C., Jahagirdar D., Tandon I., Patil S., Sarode G.S., Pal J.K., Sharma N.K. Mutual concessions and compromises between stromal cells and cancer cells: driving tumor development and drug resistance. *Cell Oncol (Dordr)*. 2018; 41 (4): 353–367. DOI: 10.1007/s13402-018-0388-2. PMID: 30027403
 4. Hanahan D, Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230
 5. Bhome R., Al Saihatia H.A., Goh R.W., Bullock M.D., Primrose J.N., Thomas G.J., Sayan A.E., Mirnezami A.H. Translational aspects in targeting the stromal tumor microenvironment: From bench to bedside. *New Horiz. Transl. Med*. 2016; 3 (1): 9–21. DOI: 10.1016/j.nhtm.2016.03.001. PMID: 27275004
 6. Amend S. R., Pienta K. J. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget*. 2015; 6 (12): 9669–9678. DOI: 10.18632/oncotarget.3430. PMID: 25895024
 7. Amend S. R., Roy S., Brown J. S., Pienta, K. J. Ecological paradigms to understand the dynamics of metastasis. *Cancer Lett*. 2016; 380 (1): 237–242. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.005. PMID: 26458994
 8. Camacho D. F., Pienta K. J. Disrupting the networks of cancer. *Clin. Cancer Res*. 2012; 18 (10): 2801–2808. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0366. PMID: 22442061
 9. de Groot A. E., Roy S., Brown J. S., Pienta K. J., Amend S. R. Revisiting seed and soil: examining the primary tumor and cancer cell foraging in metastasis. *Mol. Cancer Res*. 2017; 15 (4): 361–370. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0436. PMID: 28209759
 10. Maley C. C., Aktipis A., Graham T.A., Sottoriva A., Boddy A.M., Janiszewska M., Silva A.S., Gerlinger M., Yuan Y., Pienta K.J., Anderson K.S., Gatenby R., Swanton C., Posada D., Wu C.I., Schiffman J.D., Hwang E.S., Polyak K., Anderson A.R.A., Brown J.S., Greaves M., Shibata D. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. *Nat. Rev. Cancer* 2017; 17 (10): 605–619. DOI: 10.1038/nrc.2017.69. PMID: 28912577
 11. Valkenburg K.C., Amber E. de Groot, Kenneth J. Pienta. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (6): 366–381. DOI: 10.1038/s41571-018-0007-1. PMID: 29651130
 12. Najafi M., Goradel N.H., Farhood B., Salehi E., Solhjoo S., Toolee H., Kharazinejad E., Mortezaee K. Tumor microenvironment: Interactions and therapy. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (5): 5700–5721. DOI: 10.1002/jcp.27425. PMID: 30378106
 13. Breznik B., Motaln H., Lah Turnšek T. Proteases and cytokines as mediators of interactions between cancer and stromal cells in tumours. *Biol. Chem*. 2017; 398 (7): 709–719. DOI: 10.1515/hsz-2016-0283. PMID: 28002021
 14. Bourbonliou D., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol*. 2010; 20 (3): 161–168. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002. PMID: 20470890
 15. Cun X., Li M., Wang S., Wang Y., Wang J., Lu Z., Yang R., Tang X., Zhang Z., He Q. A size switchable nanoplatform for targeting the tumor microenvironment and deep tumor penetration. *Nanoscale*. 2018; 10 (21): 9935–9948. DOI: 10.1039/c8nr00640g. PMID: 29770822
 16. Cammarota F., Laukkanen M.O. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Stromal Evolution and Cancer Progression. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 4824573. DOI: 10.1155/2016/4824573. PMID: 26798356
 17. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток, *Вестник ВГМУ* 2013; 12 (2): 6–18.
 18. Borouh L. K., DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nature Cell Biology*. 2015; 17 (4): 351–359. DOI: 10.1038/ncb3124. PMID: 25774832
 19. Muppalla J.N., Muddana K., Dorankula S.P., Thokala M.R., Pasupula A.P. Microenvironment-a role in tumour progression and prognosis. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (9): 2096–2099. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6619.3419. PMID: 24179956
 20. Antonio M.J., Le A. Different Tumor Microenvironments Lead to Different Metabolic Phenotypes. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1063: 119–129. DOI: 10.1007/978-3-319-77736-8_9. PMID: 29946782
 21. Kidd S., Spaeth E., Watson K., Burks J., Lu H., Klopp A., Andreoff M., Marini F.C. Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adiposederived and bone marrow-derived stroma. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e30563. DOI: 10.1371/journal.pone.0030563. PMID: 22363446
 22. Xiong Y., McDonald L.T., Russell D.L., Kelly R.R., Wilson K.R., Mehrotra M., Soloff A.C., LaRue A.C. Hematopoietic stem cell-derived adipocytes and fibroblasts in the tumor microenvironment. *World J Stem Cells*. 2015; 7 (2): 253–265. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i2.253. PMID: 25815113
 23. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1650–1659. DOI: 10.1056/NEJM198612253152606. PMID: 3537791
 24. Kojima Y., Acar A., Eaton E.N., Mellody K.T., Scheel C., Ben-Porath I., Onder T.T., Wang Z.C., Richardson A.L., Weinberg R.A., Orimo A. Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling
- Daubon T, Miletic H, Sundström T, Herold-Mende C, Mittelbronn M, Bjerkvig R, Niclou S.P. Molecular crosstalk between tumour and brain parenchyma instructs histopathological features in glioblastoma. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 31955–31971. DOI: 10.18632/oncotarget.7454. PMID: 27049916
3. Nilendu P, Sarode S.C., Jahagirdar D., Tandon I., Patil S., Sarode G.S., Pal J.K., Sharma N.K. Mutual concessions and compromises between stromal cells and cancer cells: driving tumor development and drug resistance. *Cell Oncol (Dordr)*. 2018; 41 (4): 353–367. DOI: 10.1007/s13402-018-0388-2. PMID: 30027403
 4. Hanahan D, Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230
 5. Bhome R., Al Saihatia H.A., Goh R.W., Bullock M.D., Primrose J.N., Thomas G.J., Sayan A.E., Mirnezami A.H. Translational aspects in targeting the stromal tumor microenvironment: From bench to bedside. *New Horiz. Transl. Med*. 2016; 3 (1): 9–21. DOI: 10.1016/j.nhtm.2016.03.001. PMID: 27275004
 6. Amend S. R., Pienta K. J. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget*. 2015; 6 (12): 9669–9678. DOI: 10.18632/oncotarget.3430. PMID: 25895024
 7. Amend S. R., Roy S., Brown J. S., Pienta, K. J. Ecological paradigms to understand the dynamics of metastasis. *Cancer Lett*. 2016; 380 (1): 237–242. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.005. PMID: 26458994
 8. Camacho D. F., Pienta K. J. Disrupting the networks of cancer. *Clin. Cancer Res*. 2012; 18 (10): 2801–2808. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0366. PMID: 22442061
 9. de Groot A. E., Roy S., Brown J. S., Pienta K. J., Amend S. R. Revisiting seed and soil: examining the primary tumor and cancer cell foraging in metastasis. *Mol. Cancer Res*. 2017; 15 (4): 361–370. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0436. PMID: 28209759
 10. Maley C. C., Aktipis A., Graham T.A., Sottoriva A., Boddy A.M., Janiszewska M., Silva A.S., Gerlinger M., Yuan Y., Pienta K.J., Anderson K.S., Gatenby R., Swanton C., Posada D., Wu C.I., Schiffman J.D., Hwang E.S., Polyak K., Anderson A.R.A., Brown J.S., Greaves M., Shibata D. Classifying the evolutionary and ecological features of neoplasms. *Nat. Rev. Cancer* 2017; 17 (10): 605–619. DOI: 10.1038/nrc.2017.69. PMID: 28912577
 11. Valkenburg K.C., Amber E. de Groot, Kenneth J. Pienta. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15 (6): 366–381. DOI: 10.1038/s41571-018-0007-1. PMID: 29651130
 12. Najafi M., Goradel N.H., Farhood B., Salehi E., Solhjoo S., Toolee H., Kharazinejad E., Mortezaee K. Tumor microenvironment: Interactions and therapy. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (5): 5700–5721. DOI: 10.1002/jcp.27425. PMID: 30378106
 13. Breznik B., Motaln H., Lah Turnšek T. Proteases and cytokines as mediators of interactions between cancer and stromal cells in tumours. *Biol. Chem*. 2017; 398 (7): 709–719. DOI: 10.1515/hsz-2016-0283. PMID: 28002021
 14. Bourbonliou D., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol*. 2010; 20 (3): 161–168. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002. PMID: 20470890
 15. Cun X., Li M., Wang S., Wang Y., Wang J., Lu Z., Yang R., Tang X., Zhang Z., He Q. A size switchable nanoplatform for targeting the tumor microenvironment and deep tumor penetration. *Nanoscale*. 2018; 10 (21): 9935–9948. DOI: 10.1039/c8nr00640g. PMID: 29770822
 16. Cammarota F., Laukkanen M.O. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Stromal Evolution and Cancer Progression. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 4824573. DOI: 10.1155/2016/4824573. PMID: 26798356
 17. Kulikov V.A., Belyaeva L.E. Metabolic reprogramming of cancer cells. *Vest. VGMU* 2013; 12 (2): 6–18. [In Russ.]
 18. Borouh L. K., DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nature Cell Biology*. 2015; 17 (4): 351–359. DOI: 10.1038/ncb3124. PMID: 25774832
 19. Muppalla J.N., Muddana K., Dorankula S.P., Thokala M.R., Pasupula A.P. Microenvironment-a role in tumour progression and prognosis. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7 (9): 2096–2099. DOI: 10.7860/JCDR/2013/6619.3419. PMID: 24179956
 20. Antonio M.J., Le A. Different Tumor Microenvironments Lead to Different Metabolic Phenotypes. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1063: 119–129. DOI: 10.1007/978-3-319-77736-8_9. PMID: 29946782
 21. Kidd S., Spaeth E., Watson K., Burks J., Lu H., Klopp A., Andreoff M., Marini F.C. Origins of the tumor microenvironment: quantitative assessment of adiposederived and bone marrow-derived stroma. *PLoS One*. 2012; 7 (2): e30563. DOI: 10.1371/journal.pone.0030563. PMID: 22363446
 22. Xiong Y., McDonald L.T., Russell D.L., Kelly R.R., Wilson K.R., Mehrotra M., Soloff A.C., LaRue A.C. Hematopoietic stem cell-derived adipocytes and fibroblasts in the tumor microenvironment. *World J Stem Cells*. 2015; 7 (2): 253–265. DOI: 10.4252/wjsc.v7.i2.253. PMID: 25815113
 23. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1650–1659. DOI: 10.1056/NEJM198612253152606. PMID: 3537791
 24. Kojima Y., Acar A., Eaton E.N., Mellody K.T., Scheel C., Ben-Porath I., Onder T.T., Wang Z.C., Richardson A.L., Weinberg R.A., Orimo A. Autocrine TGF-beta and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling

- drives the evolution of tumorpromoting mammary stromal myofibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107 (46): 20009–20014. DOI: 10.1073/pnas.1013805107. PMID: 21041659
25. Spaeth E.L., Dembinski J.L., Sasser A.K., Watson K., Klopp A., Hall B., Andreeff M., Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One*. 2009; 4: e4992. DOI: 10.1371/journal.pone.0004992. PMID: 19352430
 26. Medrek C., Ponten E., Jirstrom K., Leandersersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2012; 12: 306. DOI: 10.1186/1471-2407-12-306. PMID: 22824040
 27. Smith H.A., Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells. *J Mol Med*. 2013; 91 (4): 411–429. DOI: 10.1007/s00109-013-1021-5. PMID: 23515621
 28. Brown J. M. Vasculogenesis: a crucial player in the resistance of solid tumours to radiotherapy. *Br J Radiol*. 2014; 87 (1035): 20130686. DOI: 10.1259/bjr.20130686. PMID: 24338942
 29. Hida K., Akiyama K., Ohga N., Maishi N., Hida Y. Tumour endothelial cells acquire drug resistance in a tumour microenvironment. *J Biochem*. 2013; 153 (3): 243–249. DOI: 10.1093/jb/mvs152. PMID: 23293323
 30. Kibria G., Hatakeyama H., Harashima H. Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system. *Arch. Pharm. Res*. 2014; 37 (1): 4–15. DOI: 10.1007/s12272-013-0276-2. PMID: 24272889
 31. Ruffell B., Coussens L. M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 27 (4): 462–472. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.015. PMID: 25858805
 32. van Beijnum J. R., Nowak-Sliwinska P., Huijbers E. J., Thijssen V. L., Griffioen A. W. The great escape; the hallmarks of resistance to antiangiogenic therapy. *Pharmacol. Rev*. 2015; 67 (2): 441–461. DOI: 10.1124/pr.114.010215. PMID: 25769965
 33. Choi J., Cha Y.J., Koo J. S. Adipocyte biology in breast cancer: from silent bystander to active facilitator. *Prog. Lipid Res*. 2017; 69: 11–20. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.11.002. PMID: 29175445
 34. Kozin S. V., Kamoun W.S., Huang Y., Dawson M.R., Jain R.K., Duda D.G. Recruitment of myeloid but not endothelial precursor cells facilitates tumor regrowth after local irradiation. *Cancer Res*. 2010; 70 (14): 5679–5685. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4446. PMID: 20631066
 35. Ribas A. Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack. *Cancer Discov*. 2015; 5 (9): 915–919. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563. PMID: 26272491
 36. Roca H., Hernandez J., Weidner S., McEachin R.C., Fuller D., Sud S., Schumann T., Wilkinson J.E., Zaslavsky A., Li H., Maher C.A., Daignault-Newton S., Healy P.N., Pienta K.J. Transcription factors OVOL1 and OVOL2 induce the mesenchymal to epithelial transition in human cancer. *PLoS ONE*. 2013; 8 (10): e76773. DOI: 10.1371/journal.pone.0076773. PMID: 24124593
 37. Jarvelainen H., Sainio A., Koulu M., Wight T.N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev*. 2009; 61 (2): 198–223. DOI: 10.1124/pr.109.001289. PMID: 19549927
 38. Mammoto T., Ingber D. E. Mechanical control of tissue and organ development. *Development*. 2010; 137 (9): 1407–1420. DOI: 10.1242/dev.024166. PMID: 20388652
 39. Hynes R. O., Naba A. Overview of the matrisome — an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4 (1): a004903. DOI: 10.1101/cshperspect.a004903. PMID: 21937732
 40. Butcher D.T., Alliston T., Weaver V.M. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9 (2): 108–122. DOI: 10.1038/nrc2544. PMID: 19165226
 41. Levental K.R., Yu H., Kass L., Lakins J.N., Egeblad M., Erler J.T., Fong S.E., Csizsar K., Giaccia A., Wenginger W., Yamauchi M., Gasser D.L., Weaver V.M. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*. 2009; 139 (5): 891–906. DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.027. PMID: 19931152
 42. Mouw J. K., Yui Y., Damiano L., Bainer R.O., Lakins J.N., Acerbi I., Ou G., Wijekoon A.C., Levental K.R., Gilbert P.M., Huang E.S., Chen Y.Y., Weaver V.M. Tissue mechanics modulate microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression. *Nat. Med*. 2014; 20 (4): 360–367. DOI: 10.1038/nm.3497. PMID: 24633304
 43. Kaukonen R., Mai A., Georgiadou M., Saari M., De Franceschi N., Betz T., Sihito H., Ventelä S., Elo L., Jokitalo E., Westermarck J., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Joensuu H., Grenman R., Ivaska J. Normal stroma suppresses cancer cell proliferation via mechanosensitive regulation of JMJD1a-mediated transcription. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12237. DOI: 10.1038/ncomms12237. PMID: 27488962
 44. Olumi A.E., Grossfeld G.D., Hayward S.W., Carroll P.R., Tlsty T.D., Cunha G.R. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res*. 1999; 59 (19): 5002–5011. PMID: 10519415
 45. Turk B., Turk D., Salvesen G.S. Regulating cysteine protease activity: essential role of protease inhibitors as guardians and regulators. *Curr Pharm Des*. 2002; 8 (18): 1623–1637. PMID: 12132995
 46. Hedrich J., Lottaz D., Meyer K., Yiallourous I., Jahnhen-Dechent W., Stöcker W., Becker-Paully C. Fetuin-A and Cystatin C Are Endogenous Inhibitors of Human Meprin Metalloproteases. *Biochemistry*. 2010; 49 (39): 8599–8607. DOI: 10.1021/bi1004238. PMID: 20806899
- drives the evolution of tumorpromoting mammary stromal myofibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107 (46): 20009–20014. DOI: 10.1073/pnas.1013805107. PMID: 21041659
25. Spaeth E.L., Dembinski J.L., Sasser A.K., Watson K., Klopp A., Hall B., Andreeff M., Marini F. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One*. 2009; 4: e4992. DOI: 10.1371/journal.pone.0004992. PMID: 19352430
 26. Medrek C., Ponten E., Jirstrom K., Leandersersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2012; 12: 306. DOI: 10.1186/1471-2407-12-306. PMID: 22824040
 27. Smith H.A., Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells. *J Mol Med*. 2013; 91 (4): 411–429. DOI: 10.1007/s00109-013-1021-5. PMID: 23515621
 28. Brown J. M. Vasculogenesis: a crucial player in the resistance of solid tumours to radiotherapy. *Br J Radiol*. 2014; 87 (1035): 20130686. DOI: 10.1259/bjr.20130686. PMID: 24338942
 29. Hida K., Akiyama K., Ohga N., Maishi N., Hida Y. Tumour endothelial cells acquire drug resistance in a tumour microenvironment. *J Biochem*. 2013; 153 (3): 243–249. DOI: 10.1093/jb/mvs152. PMID: 23293323
 30. Kibria G., Hatakeyama H., Harashima H. Cancer multidrug resistance: mechanisms involved and strategies for circumvention using a drug delivery system. *Arch. Pharm. Res*. 2014; 37 (1): 4–15. DOI: 10.1007/s12272-013-0276-2. PMID: 24272889
 31. Ruffell B., Coussens L. M. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 27 (4): 462–472. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.02.015. PMID: 25858805
 32. van Beijnum J. R., Nowak-Sliwinska P., Huijbers E. J., Thijssen V. L., Griffioen A. W. The great escape; the hallmarks of resistance to antiangiogenic therapy. *Pharmacol. Rev*. 2015; 67 (2): 441–461. DOI: 10.1124/pr.114.010215. PMID: 25769965
 33. Choi J., Cha Y.J., Koo J. S. Adipocyte biology in breast cancer: from silent bystander to active facilitator. *Prog. Lipid Res*. 2017; 69: 11–20. DOI: 10.1016/j.plipres.2017.11.002. PMID: 29175445
 34. Kozin S. V., Kamoun W.S., Huang Y., Dawson M.R., Jain R.K., Duda D.G. Recruitment of myeloid but not endothelial precursor cells facilitates tumor regrowth after local irradiation. *Cancer Res*. 2010; 70 (14): 5679–5685. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4446. PMID: 20631066
 35. Ribas A. Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack. *Cancer Discov*. 2015; 5 (9): 915–919. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563. PMID: 26272491
 36. Roca H., Hernandez J., Weidner S., McEachin R.C., Fuller D., Sud S., Schumann T., Wilkinson J.E., Zaslavsky A., Li H., Maher C.A., Daignault-Newton S., Healy P.N., Pienta K.J. Transcription factors OVOL1 and OVOL2 induce the mesenchymal to epithelial transition in human cancer. *PLoS ONE*. 2013; 8 (10): e76773. DOI: 10.1371/journal.pone.0076773. PMID: 24124593
 37. Jarvelainen H., Sainio A., Koulu M., Wight T.N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev*. 2009; 61 (2): 198–223. DOI: 10.1124/pr.109.001289. PMID: 19549927
 38. Mammoto T., Ingber D. E. Mechanical control of tissue and organ development. *Development*. 2010; 137 (9): 1407–1420. DOI: 10.1242/dev.024166. PMID: 20388652
 39. Hynes R. O., Naba A. Overview of the matrisome — an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2012; 4 (1): a004903. DOI: 10.1101/cshperspect.a004903. PMID: 21937732
 40. Butcher D.T., Alliston T., Weaver V.M. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9 (2): 108–122. DOI: 10.1038/nrc2544. PMID: 19165226
 41. Levental K.R., Yu H., Kass L., Lakins J.N., Egeblad M., Erler J.T., Fong S.E., Csizsar K., Giaccia A., Wenginger W., Yamauchi M., Gasser D.L., Weaver V.M. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*. 2009; 139 (5): 891–906. DOI: 10.1016/j.cell.2009.10.027. PMID: 19931152
 42. Mouw J. K., Yui Y., Damiano L., Bainer R.O., Lakins J.N., Acerbi I., Ou G., Wijekoon A.C., Levental K.R., Gilbert P.M., Huang E.S., Chen Y.Y., Weaver V.M. Tissue mechanics modulate microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression. *Nat. Med*. 2014; 20 (4): 360–367. DOI: 10.1038/nm.3497. PMID: 24633304
 43. Kaukonen R., Mai A., Georgiadou M., Saari M., De Franceschi N., Betz T., Sihito H., Ventelä S., Elo L., Jokitalo E., Westermarck J., Kellokumpu-Lehtinen P.L., Joensuu H., Grenman R., Ivaska J. Normal stroma suppresses cancer cell proliferation via mechanosensitive regulation of JMJD1a-mediated transcription. *Nat. Commun*. 2016; 7: 12237. DOI: 10.1038/ncomms12237. PMID: 27488962
 44. Olumi A.E., Grossfeld G.D., Hayward S.W., Carroll P.R., Tlsty T.D., Cunha G.R. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res*. 1999; 59 (19): 5002–5011. PMID: 10519415
 45. Turk B., Turk D., Salvesen G.S. Regulating cysteine protease activity: essential role of protease inhibitors as guardians and regulators. *Curr Pharm Des*. 2002; 8 (18): 1623–1637. PMID: 12132995
 46. Hedrich J., Lottaz D., Meyer K., Yiallourous I., Jahnhen-Dechent W., Stöcker W., Becker-Paully C. Fetuin-A and Cystatin C Are Endogenous Inhibitors of Human Meprin Metalloproteases. *Biochemistry*. 2010; 49 (39): 8599–8607. DOI: 10.1021/bi1004238. PMID: 20806899

47. Wyganowska-Świątkowska M., Tarnowski M., Murtagh D., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically. *Int J Mol Med.* 2019; 43 (1): 15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983. PMID: 30431071
48. Pulz L.H., Strefezzi R.F. Proteases as prognostic markers in human and canine cancers. *Vet Comp Oncol.* 2017; 15 (3): 669–683. DOI: 10.1111/vco.12223. PMID: 27136601
49. Verollet C., Charrière G.M., Labrousse A., Cougoule C., Le Cabec V., Maridonneau-Parini I. Extracellular proteolysis in macrophage migration: Losing grip for a breakthrough. *Eur J Immunol.* 2011; 41: 2805–2813. DOI: 10.1002/eji.201141538. PMID: 21953638
50. Roycik M.D., Fang X., Sang Q.X. A fresh prospect of extracellular matrix hydrolytic enzymes and their substrates. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (12): 1295–1308. PMID: 19355969
51. Christiaens V., Lijnen H.R. Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase systems in development of adipose tissue. *Arch Physiol Biochem.* 2006; 112 (4–5): 254–259. DOI: 10.1080/13813450601093567. PMID: 17178599
52. Riddick A.C., Shukla C.J., Pennington C.J., Bass R., Nuttall R.K., Hogan A., Sethia K.K., Ellis V., Collins A.T., Maitland N.J., Ball R.Y., Edwards D.R. Identification of degradome components associated with prostate cancer progression by expression analysis of human prostatic tissues. *Br J Cancer.* 2005; 92 (12): 2171–2180. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602630. PMID: 15928670
53. Eatemadi A., Aiyelabegan H.T., Negahdari B., Mazlomi M.A., Daraee H., Daraee N., Eatemadi R., Sadroddiny E. Role of protease and protease inhibitors in cancer pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2017; 86: 221–231. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.021. PMID: 28006747
54. Liu W.L., Liu D., Cheng K., Liu Y.J., Xing S., Chi P.D., Liu X.H., Xue N., Lai Y.Z., Guo L., Zhang G. Evaluating the diagnostic and prognostic value of circulating cathepsin S in gastric cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (19): 28124–28138. DOI: 10.18632/oncotarget.8582. PMID: 27058412
55. Pišlar A., Perišić Nanut M., Kos J. Lysosomal cysteine peptidases-Molecules signaling tumor cell death and survival. *Semin Cancer Biol.* 2015; 35: 168–179. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.08.001. PMID: 26255843
56. Wallin H., Abrahamson M., Ekstrom U. Cystatin C properties crucial for uptake and inhibition of intracellular target enzymes. *J Biol Chem.* 2013; 288 (23): 17019–17029. DOI: 10.1074/jbc.M113.453449. PMID: 23629651
57. Mason S.D., Joyce J.A. Proteolytic networks in cancer. *Trends Cell Biol.* 2011; 21 (4): 228–237. DOI: 10.1016/j.tcb.2010.12.002. PMID: 25086747
58. Jaiswal R.K., Varshney A. K., Yadava P.K. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system. *Biomed Pharmacother.* 2018; 98: 886–898. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.029. PMID: 29571259
59. Кузавеская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьёва Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (6): 61–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79
60. Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S.A. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol.* 2018; 8: 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024. PMID: 29484286
61. Binder B.R. Physiology and Pathophysiology of the Fibrinolytic System. *Fibrinolysis.* 1995; 9 (1): 3–8. DOI: 10.1016/S0268-9499(05)80002-5.
62. Behrendt N., Ronne E., Dano K. The structure and function of the urokinase receptor, a membrane protein governing plasminogen activation on the cell surface. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995; 376 (5): 269–279. PMID: 7662169
63. Skrzydlewska E., Sulkowska M., Koda M., Sulkowski S. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (9): 1251–1266. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1251. PMID: 15761961
64. Sotiropoulou G., Pampalakis G., Diamandis E.P. Functional roles of human kallikrein-related peptidases. *J Biol Chem.* 2009; 284 (48): 32989–32994. DOI: 10.1074/jbc.R109.027946. PMID: 19819870
65. Dass K., Ahmad A., Azmi A.S., Sarkar S.H., Sarkar F.H. Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34 (2): 122–136. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.10.005. PMID: 18162327
66. Harris N.L.E., Vennin C., Conway J.R.W., Vine K.L., Pinesse M., Cowley M.J., Shearer R.F., Lucas M.C., Herrmann D., Allam A.H., Pajic M., Morton J.P.; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Biankin A.V., Ranson M., Timpson P., Saunders D.N. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene.* 2017; 36 (30): 4288–4298. DOI: 10.1038/onc.2017.63. PMID: 28346421
67. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Takahashi J., Kojima S., Yamashita A., Tomio K., Nagamatsu T., Wada-Hiraike O., Oda K., Osuga Y., Fujii T. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int. J. Oncol.* 2016; 48 (2): 829–835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283. PMID: 26676222
68. Ellis V. In: Handbook of Proteolytic Enzymes, vol. 3 (Rawlings N.D., Salvesen G., eds.), Academic Press, 2013: 2938–2945.
69. Noh H., Hong S., Huang S. Role of urokinase receptor in tumor progression and development. *Theranostics.* 2013; 3 (7): 487–495. DOI: 10.7150/tno.4218. PMID: 23843896.
47. Wyganowska-Świątkowska M., Tarnowski M., Murtagh D., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Proteolysis is the most fundamental property of malignancy and its inhibition may be used therapeutically. *Int J Mol Med.* 2019; 43 (1): 15–25. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3983. PMID: 30431071
48. Pulz L.H., Strefezzi R.F. Proteases as prognostic markers in human and canine cancers. *Vet Comp Oncol.* 2017; 15 (3): 669–683. DOI: 10.1111/vco.12223. PMID: 27136601
49. Verollet C., Charrière G.M., Labrousse A., Cougoule C., Le Cabec V., Maridonneau-Parini I. Extracellular proteolysis in macrophage migration: Losing grip for a breakthrough. *Eur J Immunol.* 2011; 41: 2805–2813. DOI: 10.1002/eji.201141538. PMID: 21953638
50. Roycik M.D., Fang X., Sang Q.X. A fresh prospect of extracellular matrix hydrolytic enzymes and their substrates. *Curr Pharm Des.* 2009; 15 (12): 1295–1308. PMID: 19355969
51. Christiaens V., Lijnen H.R. Role of the fibrinolytic and matrix metalloproteinase systems in development of adipose tissue. *Arch Physiol Biochem.* 2006; 112 (4–5): 254–259. DOI: 10.1080/13813450601093567. PMID: 17178599
52. Riddick A.C., Shukla C.J., Pennington C.J., Bass R., Nuttall R.K., Hogan A., Sethia K.K., Ellis V., Collins A.T., Maitland N.J., Ball R.Y., Edwards D.R. Identification of degradome components associated with prostate cancer progression by expression analysis of human prostatic tissues. *Br J Cancer.* 2005; 92 (12): 2171–2180. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602630. PMID: 15928670
53. Eatemadi A., Aiyelabegan H.T., Negahdari B., Mazlomi M.A., Daraee H., Daraee N., Eatemadi R., Sadroddiny E. Role of protease and protease inhibitors in cancer pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother.* 2017; 86: 221–231. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.021. PMID: 28006747
54. Liu W.L., Liu D., Cheng K., Liu Y.J., Xing S., Chi P.D., Liu X.H., Xue N., Lai Y.Z., Guo L., Zhang G. Evaluating the diagnostic and prognostic value of circulating cathepsin S in gastric cancer. *Oncotarget.* 2016; 7 (19): 28124–28138. DOI: 10.18632/oncotarget.8582. PMID: 27058412
55. Pišlar A., Perišić Nanut M., Kos J. Lysosomal cysteine peptidases-Molecules signaling tumor cell death and survival. *Semin Cancer Biol.* 2015; 35: 168–179. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.08.001. PMID: 26255843
56. Wallin H., Abrahamson M., Ekstrom U. Cystatin C properties crucial for uptake and inhibition of intracellular target enzymes. *J Biol Chem.* 2013; 288 (23): 17019–17029. DOI: 10.1074/jbc.M113.453449. PMID: 23629651
57. Mason S.D., Joyce J.A. Proteolytic networks in cancer. *Trends Cell Biol.* 2011; 21 (4): 228–237. DOI: 10.1016/j.tcb.2010.12.002. PMID: 25086747
58. Jaiswal R.K., Varshney A. K., Yadava P.K. Diversity and functional evolution of the plasminogen activator system. *Biomed Pharmacother.* 2018; 98: 886–898. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.029. PMID: 29571259
59. Кузавеская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьёва Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). *Общая реаниматология.* 2018; 14 (6): 61–79. [In Russ.] DOI: 0.15360/1813-9779-2018-6-61-79
60. Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S.A. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol.* 2018; 8: 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024. PMID: 29484286
61. Binder B.R. Physiology and Pathophysiology of the Fibrinolytic System. *Fibrinolysis.* 1995; 9 (1): 3–8. DOI: 10.1016/S0268-9499(05)80002-5.
62. Behrendt N., Ronne E., Dano K. The structure and function of the urokinase receptor, a membrane protein governing plasminogen activation on the cell surface. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995; 376 (5): 269–279. PMID: 7662169
63. Skrzydlewska E., Sulkowska M., Koda M., Sulkowski S. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (9): 1251–1266. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1251. PMID: 15761961
64. Sotiropoulou G., Pampalakis G., Diamandis E.P. Functional roles of human kallikrein-related peptidases. *J Biol Chem.* 2009; 284 (48): 32989–32994. DOI: 10.1074/jbc.R109.027946. PMID: 19819870
65. Dass K., Ahmad A., Azmi A.S., Sarkar S.H., Sarkar F.H. Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34 (2): 122–136. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.10.005. PMID: 18162327
66. Harris N.L.E., Vennin C., Conway J.R.W., Vine K.L., Pinesse M., Cowley M.J., Shearer R.F., Lucas M.C., Herrmann D., Allam A.H., Pajic M., Morton J.P.; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Biankin A.V., Ranson M., Timpson P., Saunders D.N. SerpinB2 regulates stromal remodelling and local invasion in pancreatic cancer. *Oncogene.* 2017; 36 (30): 4288–4298. DOI: 10.1038/onc.2017.63. PMID: 28346421
67. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Takahashi J., Kojima S., Yamashita A., Tomio K., Nagamatsu T., Wada-Hiraike O., Oda K., Osuga Y., Fujii T. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int. J. Oncol.* 2016; 48 (2): 829–835. DOI: 10.3892/ijo.2015.3283. PMID: 26676222
68. Ellis V. In: Handbook of Proteolytic Enzymes, vol. 3 (Rawlings N.D., Salvesen G., eds.), Academic Press, 2013: 2938–2945.
68. Ellis V. In: Handbook of Proteolytic Enzymes, vol. 3 (Rawlings N.D., Salvesen G., eds.), Academic Press, 2013: 2938–2945.

70. Gonias S.L., Hu J. Urokinase receptor and resistance to targeted anticancer agents. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 154. DOI: 10.3389/fphar.2015.00154. PMID: 26283964
71. Santibanez J.F., Obradović H., Kukolj T., Krstić J. Transforming growth factor- β , matrix metalloproteinases, and urokinase-type plasminogen activator interaction in the cancer epithelial to mesenchymal transition. *Dev. Dyn.* 2018; 247 (3): 382–395. DOI: 10.1002/dvdy.24554. PMID: 28722327
72. Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S., D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2009; 9 (1): 32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002. PMID: 19200050
73. Jo M., Lester R.D., Montel V., Eastman B., Takimoto S., Gonias S.L. Reversibility of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced in breast cancer cells by activation of urokinase receptor-dependent cell signaling. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (34): 22825–22833. DOI: 10.1074/jbc.M109.023960. PMID: 19546228
74. Gilder A.S., Natali L., Van Dyk D.M., Zalfa C., Banki M.A., Pizzo D.P., Wang H., Klemke R.L., Mantuano E., Gonias S.L. The Urokinase Receptor Induces a Mesenchymal Gene Expression Signature in Glioblastoma Cells and Promotes Tumor Cell Survival in Neurosphere. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 2982. DOI: 10.1038/s41598-018-21358-1. PMID: 29445239
75. Vandooren J., Opdenakker G., Loadman P.M., Edwards D.R. Proteases in cancer drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2016; 97: 144–155. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.020. PMID: 26756735
76. Mekkaawy A.H., Pourgholami M.H., Morris D.L. Involvement of urokinase-type plasminogen activator system in cancer: an overview. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (5): 918–956. DOI: 10.1002/med.21308. PMID: 24549574
77. Alizadeh H., Ma D., Berman M., Bellingham D., Comerford S.A., Getting M.J.H., Sambrook J.E., Niederkorn J.Y. Tissue-type plasminogen activator-induced invasion and metastasis of murine melanomas. *Curr Eye Res.* 1995; 14 (6): 449–458. PMID: 7671626
78. Ma D., Gerard R.D., Li X-Y., Alizadeh H., Niederkorn J.Y. Inhibition of metastasis of intraocular melanomas by adenovirus-mediated gene transfer of plasminogen activator inhibitor type-1 in an athymic mouse model. *Blood.* 1997; 90 (7): 2738–2746. PMID: 9326241
79. Liu G., Shuman M.A., Cohen R.L. Co-expression of urokinase, urokinase receptor and PAI-1 is necessary for optimum invasiveness of cultured lung cancer cells. *Int J Cancer* 1995; 60 (4): 501–506. PMID: 7829264
80. Duffy M.J. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: From pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem.* 2002; 48 (8): 1194–1197. PMID: 12142372
81. Croucher D.R., Saunders D.N., Lobov S., Ranson M. Revisiting the biological roles of PAI2 (SERPINB2) in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 535–545. DOI: 10.1038/nrc2400. PMID: 18548086
82. Unkeless J., Dano K., Kellerman G.M., Reich E. Fibrinolysis associated with oncogenic transformation. Partial purification and characterization of the cell factor, a plasminogen activator. *J. Biol. Chem.* 1974; 249 (13): 4295–4305. PMID: 4368727
83. Danø K., Reich E. Serine enzymes released by cultured neoplastic cells. *J. Exp. Med.* 1978; 147 (3): 745–757. DOI: 10.1084/jem.147.3.745. PMID: 632749
84. Skriver L., L.I. Larsson, V. Kielberg, L.S. Nielsen, P.B. Andresen, P. Kristensen, K. Danø Immunocytochemical localization of urokinase-type plasminogen activator in Lewis lung carcinoma. *J. Cell Biol.* 1984; 99 (2): 753–757. DOI: 10.1083/jcb.99.2.753. PMID: 6378927
85. Pyke C., Kristensen P., Ralfkiaer E., Grøndahl-Hansen J., Eriksen J., Blasi E., Danø K. Urokinase-type plasminogen activator is expressed in stromal cells and its receptor in cancer cells at invasive foci in human colon adenocarcinomas. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (5): 1059–1067. PMID: 1850957
86. Grøndahl-Hansen J., Ralfkiaer E., Kirkeby L.T., Kristensen P., Lund L.R., Danø K. Localization of urokinase-type plasminogen activator in stromal cells in adenocarcinomas of the colon in humans. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (1): 111–117. PMID: 1702928
87. Usher P.A., Thomsen O.F., Iversen P., Johnsen M., Brünnner N., Høyer-Hansen G., Andreasen P., Danø K., Nielsen B.S. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and type-1 inhibitor in malignant and benign prostate tissue. *Int. J. Cancer.* 2005; 113 (6): 870–880. DOI: 10.1002/ijc.20665. PMID: 15515049
88. Nielsen B.S., Sehested M., Timshel S., Pyke C., Danø K. Messenger RNA for urokinase plasminogen activator is expressed in myofibroblasts adjacent to cancer cells in human breast cancer. *Lab. Invest. J. Tech. Methods Pathol.* 1996; 74 (1): 168–177. PMID: 8569179
89. Nielsen B.S., Sehested M., Duun S., Rank E., Timshel S., Rygaard J., Johnsen M., Danø K. Urokinase plasminogen activator is localized in stromal cells in ductal breast cancer. *Lab. Invest. J. Tech. Methods Pathol.* 2001; 81 (11): 1485–1501. PMID: 11706057
90. Pyke C., Graem N., Ralfkiaer E., Rønne E., Høyer-Hansen G., Brünnner N., Danø K. Receptor for urokinase is present in tumor-associated macrophages in ductal breast carcinoma. *Cancer Res.* 1993; 53 (8): 1911–1915. PMID: 8385573
91. Römer J., Lund L.R., Eriksen J., Ralfkiaer E., Zeheb R., Gelehrter T.D., Danø K., Kristensen P. Differential expression of urokinase-type plasminogen activator and its type-1 inhibitor during healing of mouse
69. Noh H., Hong S., Huang S. Role of urokinase receptor in tumor progression and development. *Theranostics.* 2013; 3 (7): 487–495. DOI: 10.7150/thno.4218. PMID: 23843896
70. Gonias S.L., Hu J. Urokinase receptor and resistance to targeted anticancer agents. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 154. DOI: 10.3389/fphar.2015.00154. PMID: 26283964
71. Santibanez J.F., Obradović H., Kukolj T., Krstić J. Transforming growth factor- β , matrix metalloproteinases, and urokinase-type plasminogen activator interaction in the cancer epithelial to mesenchymal transition. *Dev. Dyn.* 2018; 247 (3): 382–395. DOI: 10.1002/dvdy.24554. PMID: 28722327
72. Ulisse S., Baldini E., Sorrenti S., D'Armiento M. The urokinase plasminogen activator system: a target for anti-cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2009; 9 (1): 32–71. DOI: 10.2174/156800909787314002. PMID: 19200050
73. Jo M., Lester R.D., Montel V., Eastman B., Takimoto S., Gonias S.L. Reversibility of epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced in breast cancer cells by activation of urokinase receptor-dependent cell signaling. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (34): 22825–22833. DOI: 10.1074/jbc.M109.023960. PMID: 19546228
74. Gilder A.S., Natali L., Van Dyk D.M., Zalfa C., Banki M.A., Pizzo D.P., Wang H., Klemke R.L., Mantuano E., Gonias S.L. The Urokinase Receptor Induces a Mesenchymal Gene Expression Signature in Glioblastoma Cells and Promotes Tumor Cell Survival in Neurosphere. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 2982. DOI: 10.1038/s41598-018-21358-1. PMID: 29445239
75. Vandooren J., Opdenakker G., Loadman P.M., Edwards D.R. Proteases in cancer drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2016; 97: 144–155. DOI: 10.1016/j.addr.2015.12.020. PMID: 26756735
76. Mekkaawy A.H., Pourgholami M.H., Morris D.L. Involvement of urokinase-type plasminogen activator system in cancer: an overview. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (5): 918–956. DOI: 10.1002/med.21308. PMID: 24549574
77. Alizadeh H., Ma D., Berman M., Bellingham D., Comerford S.A., Getting M.J.H., Sambrook J.E., Niederkorn J.Y. Tissue-type plasminogen activator-induced invasion and metastasis of murine melanomas. *Curr Eye Res.* 1995; 14 (6): 449–458. PMID: 7671626
78. Ma D., Gerard R.D., Li X-Y., Alizadeh H., Niederkorn J.Y. Inhibition of metastasis of intraocular melanomas by adenovirus-mediated gene transfer of plasminogen activator inhibitor type-1 in an athymic mouse model. *Blood.* 1997; 90 (7): 2738–2746. PMID: 9326241
79. Liu G., Shuman M.A., Cohen R.L. Co-expression of urokinase, urokinase receptor and PAI-1 is necessary for optimum invasiveness of cultured lung cancer cells. *Int J Cancer* 1995; 60 (4): 501–506. PMID: 7829264
80. Duffy M.J. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer: From pilot to level 1 evidence studies. *Clin Chem.* 2002; 48 (8): 1194–1197. PMID: 12142372
81. Croucher D.R., Saunders D.N., Lobov S., Ranson M. Revisiting the biological roles of PAI2 (SERPINB2) in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 535–545. DOI: 10.1038/nrc2400. PMID: 18548086
82. Unkeless J., Dano K., Kellerman G.M., Reich E. Fibrinolysis associated with oncogenic transformation. Partial purification and characterization of the cell factor, a plasminogen activator. *J. Biol. Chem.* 1974; 249 (13): 4295–4305. PMID: 4368727
83. Danø K., Reich E. Serine enzymes released by cultured neoplastic cells. *J. Exp. Med.* 1978; 147 (3): 745–757. DOI: 10.1084/jem.147.3.745. PMID: 632749
84. Skriver L., L.I. Larsson, V. Kielberg, L.S. Nielsen, P.B. Andresen, P. Kristensen, K. Danø Immunocytochemical localization of urokinase-type plasminogen activator in Lewis lung carcinoma. *J. Cell Biol.* 1984; 99 (2): 753–757. DOI: 10.1083/jcb.99.2.753. PMID: 6378927
85. Pyke C., Kristensen P., Ralfkiaer E., Grøndahl-Hansen J., Eriksen J., Blasi E., Danø K. Urokinase-type plasminogen activator is expressed in stromal cells and its receptor in cancer cells at invasive foci in human colon adenocarcinomas. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (5): 1059–1067. PMID: 1850957
86. Grøndahl-Hansen J., Ralfkiaer E., Kirkeby L.T., Kristensen P., Lund L.R., Danø K. Localization of urokinase-type plasminogen activator in stromal cells in adenocarcinomas of the colon in humans. *Am. J. Pathol.* 1991; 138 (1): 111–117. PMID: 1702928
87. Usher P.A., Thomsen O.F., Iversen P., Johnsen M., Brünnner N., Høyer-Hansen G., Andreasen P., Danø K., Nielsen B.S. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and type-1 inhibitor in malignant and benign prostate tissue. *Int. J. Cancer.* 2005; 113 (6): 870–880. DOI: 10.1002/ijc.20665. PMID: 15515049
88. Nielsen B.S., Sehested M., Timshel S., Pyke C., Danø K. Messenger RNA for urokinase plasminogen activator is expressed in myofibroblasts adjacent to cancer cells in human breast cancer. *Lab. Invest. J. Tech. Methods Pathol.* 1996; 74 (1): 168–177. PMID: 8569179
89. Nielsen B.S., Sehested M., Duun S., Rank E., Timshel S., Rygaard J., Johnsen M., Danø K. Urokinase plasminogen activator is localized in stromal cells in ductal breast cancer. *Lab. Invest. J. Tech. Methods Pathol.* 2001; 81 (11): 1485–1501. PMID: 11706057
90. Pyke C., Graem N., Ralfkiaer E., Rønne E., Høyer-Hansen G., Brünnner N., Danø K. Receptor for urokinase is present in tumor-associated macrophages in ductal breast carcinoma. *Cancer Res.* 1993; 53 (8): 1911–1915. PMID: 8385573

- skin wounds. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97 (5): 803–811. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12486833. PMID: 1919045
92. Rømer J., Pyke C., Lund L.R., Ralfkiaer E., Danø K. Cancer cell expression of urokinase-type plasminogen activator receptor mRNA in squamous cell carcinomas of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116 (3): 353–358. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01241.x. PMID: 11231307
 93. Ciavarella S., Laurenzana A., De Summa S., Pilato B., Chillà A., Lacalamita R., Minoia C., Margheri F., Iacobazzi A., Rana A., Merchionne F., Fibbi G., Del Rosso M., Guarini A., Tommasi S., Serrati S. u-PAR expression in cancer associated fibroblast: new acquisitions in multiple myeloma progression. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 215. DOI: 10.1186/s12885-017-3183-y. PMID: 28340565
 94. Wang L., Madigan M.C., Chen H., Liu F., Patterson K.I., Beretov J., O'Brien P.M., Li Y. Expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in advanced epithelial ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114 (2): 265–272. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.04.031. PMID: 19450871
 95. Hildenbrand R., Schaaf A. The urokinase-system in tumor tissue stroma of the breast and breast cancer cell invasion. *Int. J. Oncol.* 2009; 34 (1): 15–23. DOI: 10.3892/ijo.00000124. PMID: 19082473
 96. Nielsen B.S., Rank F., Illemann M., Lund L.R., Danø K. Stromal cells associated with early invasive foci in human mammary ductal carcinoma in situ coexpress urokinase and urokinase receptor. *Int. J. Cancer.* 2007; 120 (10): 2086–2095. DOI: 10.1002/ijc.22340. PMID: 17290405
 97. Grøndahl-Hansen J., Christensen I.J., Rosenquist C., Brønner N., Mouridsen H.T., Danø K., Blichert-Toft M. High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Res.* 1993; 53 (11): 2513–2521. DOI: PMID: 8388317
 98. Grøndahl-Hansen J., Peters H.A., van Putten W.L., Look M.P., Pappot H., Rønne E., Danø K., Klijn J.G., Brønner N., Foekens J.A. Prognostic significance of the receptor for urokinase plasminogen activator in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 1995; 1 (10): 1079–1087. PMID: 9 815897
 99. Sameni M., Cavallo-Medved D., Franco O.E., Chalasani A., Ji K., Aggarwal N., Anbalagan A., Chen X., Mattingly R.R., Hayward S.W., Sloane B.F. Pathomimetic avatars reveal divergent roles of microenvironment in invasive transition of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2017; 19 (1): 56. DOI: 10.1186/s13058-017-0847-0. PMID: 28506312
 100. Mohamed M.M., Cavallo-Medved D., Rudy D., Anbalagan A., Moin K., Sloane B.F. Interleukin-6 increases expression and secretion of cathepsin B by breast tumor-associated monocytes. *Cell. Physiol. Biochem.* 2010; 25 (2–3): 315–324. DOI: 10.1159/000276564. PMID: 20110692
 101. Daburic J., Han S., Grahovac J., Smith E., Hosein A., Buchanan M., Basik M., Boucher Y. The crosstalk between breast carcinoma-associated fibroblasts and cancer cells promotes RhoA-dependent invasion via IGF-1 and PAI-1. *Oncotarget.* 2018; 9 (12): 10375–10387. DOI: 10.18632/oncotarget.23735. PMID: 29535813
 102. Mazar A.P., Ahn R.W., O'Halloran T.V. Development of novel therapeutics targeting the urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and their translation toward the clinic. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (19): 1970–1978. DOI: 10.2174/138161211796718152. PMID: 21711234
 103. Cianfrocca M.E., Kimmel K.A., Gallo J., Cardoso T., Brown M.M., Hudes G., Lewis N., Weiner L., Lam G.N., Brown S.C., Shaw D.E., Mazar A.P., Cohen R.B. Phase 1 trial of the antiangiogenic peptide ATN-161 (AC-133), a beta integrin antagonist, in patients with solid tumours. *Br. J. Cancer.* 2006; 94 (11): 1621. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603171. PMID: 16705310
 104. Ertongur S., Lang S., Mack B., Wosikowski K., Muehlenweg B., Gires O. Inhibition of the invasion capacity of carcinoma cells by WX-UK1, a novel synthetic inhibitor of the urokinase-type plasminogen activator system. *Int. J. Cancer.* 2004; 110: 815–824. DOI: 10.1002/ijc.20192. PMID: 15170662
 105. Brungs D., Chen J., Aghmesheh M., Vine K.L., Becker T.M., Carolan M.G., Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in gastroesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8, 23099–23109. DOI: 10.18632/oncotarget.15485. PMID: 28416743
 106. Xu X., Cai Y., Wei Y., Donate E., Juarez J., Parry G., Chen L., Meehan E.J., Ahn R.W., Ugolkov A., Dubrovskiy O., O'Halloran T.V., Huang M., Mazar A.P. Identification of a new epitope in uPAR as a target for the cancer therapeutic monoclonal antibody ATN-658, a structural homolog of the uPAR binding integrin CD11b (α M). *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85349. DOI: 10.1371/journal.pone.0085349. PMID: 24465541
 107. Jabłońska-Trypuć A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016; 31 (sup1): 177–183. DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620. PMID: 27028474
 108. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005. PMID: 28413025
 109. Liu J., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 148: 355–420. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003. PMID: 28662828
 110. Fisher K.E., Fei Q., Laird E.R., Stock J.L., Allen M.R., Sahagan B.G., Strick C.A. Engineering autoactivating forms of matrix metalloproteinase-9 and expression of the active enzyme in cultured cells and
 91. Rømer J., Lund L.R., Eriksen J., Ralfkiaer E., Zeheb R., Gelehrter T.D., Danø K., Kristensen P. Differential expression of urokinase-type plasminogen activator and its type-1 inhibitor during healing of mouse skin wounds. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97 (5): 803–811. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12486833. PMID: 1919045
 92. Rømer J., Pyke C., Lund L.R., Ralfkiaer E., Danø K. Cancer cell expression of urokinase-type plasminogen activator receptor mRNA in squamous cell carcinomas of the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116 (3): 353–358. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01241.x. PMID: 11231307
 93. Ciavarella S., Laurenzana A., De Summa S., Pilato B., Chillà A., Lacalamita R., Minoia C., Margheri F., Iacobazzi A., Rana A., Merchionne F., Fibbi G., Del Rosso M., Guarini A., Tommasi S., Serrati S. u-PAR expression in cancer associated fibroblast: new acquisitions in multiple myeloma progression. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 215. DOI: 10.1186/s12885-017-3183-y. PMID: 28340565
 94. Wang L., Madigan M.C., Chen H., Liu F., Patterson K.I., Beretov J., O'Brien P.M., Li Y. Expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in advanced epithelial ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2009; 114 (2): 265–272. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.04.031. PMID: 19450871
 95. Hildenbrand R., Schaaf A. The urokinase-system in tumor tissue stroma of the breast and breast cancer cell invasion. *Int. J. Oncol.* 2009; 34 (1): 15–23. DOI: 10.3892/ijo.00000124. PMID: 19082473
 96. Nielsen B.S., Rank F., Illemann M., Lund L.R., Danø K. Stromal cells associated with early invasive foci in human mammary ductal carcinoma in situ coexpress urokinase and urokinase receptor. *Int. J. Cancer.* 2007; 120 (10): 2086–2095. DOI: 10.1002/ijc.22340. PMID: 17290405
 97. Grøndahl-Hansen J., Christensen I.J., Rosenquist C., Brønner N., Mouridsen H.T., Danø K., Blichert-Toft M. High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis. *Cancer Res.* 1993; 53 (11): 2513–2521. DOI: PMID: 8388317
 98. Grøndahl-Hansen J., Peters H.A., van Putten W.L., Look M.P., Pappot H., Rønne E., Danø K., Klijn J.G., Brønner N., Foekens J.A. Prognostic significance of the receptor for urokinase plasminogen activator in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 1995; 1 (10): 1079–1087. PMID: 9 815897
 99. Sameni M., Cavallo-Medved D., Franco O.E., Chalasani A., Ji K., Aggarwal N., Anbalagan A., Chen X., Mattingly R.R., Hayward S.W., Sloane B.F. Pathomimetic avatars reveal divergent roles of microenvironment in invasive transition of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2017; 19 (1): 56. DOI: 10.1186/s13058-017-0847-0. PMID: 28506312
 100. Mohamed M.M., Cavallo-Medved D., Rudy D., Anbalagan A., Moin K., Sloane B.F. Interleukin-6 increases expression and secretion of cathepsin B by breast tumor-associated monocytes. *Cell. Physiol. Biochem.* 2010; 25 (2–3): 315–324. DOI: 10.1159/000276564. PMID: 20110692
 101. Daburic J., Han S., Grahovac J., Smith E., Hosein A., Buchanan M., Basik M., Boucher Y. The crosstalk between breast carcinoma-associated fibroblasts and cancer cells promotes RhoA-dependent invasion via IGF-1 and PAI-1. *Oncotarget.* 2018; 9 (12): 10375–10387. DOI: 10.18632/oncotarget.23735. PMID: 29535813
 102. Mazar A.P., Ahn R.W., O'Halloran T.V. Development of novel therapeutics targeting the urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and their translation toward the clinic. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17 (19): 1970–1978. DOI: 10.2174/138161211796718152. PMID: 21711234
 103. Cianfrocca M.E., Kimmel K.A., Gallo J., Cardoso T., Brown M.M., Hudes G., Lewis N., Weiner L., Lam G.N., Brown S.C., Shaw D.E., Mazar A.P., Cohen R.B. Phase 1 trial of the antiangiogenic peptide ATN-161 (AC-133), a beta integrin antagonist, in patients with solid tumours. *Br. J. Cancer.* 2006; 94 (11): 1621. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603171. PMID: 16705310
 104. Ertongur S., Lang S., Mack B., Wosikowski K., Muehlenweg B., Gires O. Inhibition of the invasion capacity of carcinoma cells by WX-UK1, a novel synthetic inhibitor of the urokinase-type plasminogen activator system. *Int. J. Cancer.* 2004; 110: 815–824. DOI: 10.1002/ijc.20192. PMID: 15170662
 105. Brungs D., Chen J., Aghmesheh M., Vine K.L., Becker T.M., Carolan M.G., Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in gastroesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017; 8, 23099–23109. DOI: 10.18632/oncotarget.15485. PMID: 28416743
 106. Xu X., Cai Y., Wei Y., Donate E., Juarez J., Parry G., Chen L., Meehan E.J., Ahn R.W., Ugolkov A., Dubrovskiy O., O'Halloran T.V., Huang M., Mazar A.P. Identification of a new epitope in uPAR as a target for the cancer therapeutic monoclonal antibody ATN-658, a structural homolog of the uPAR binding integrin CD11b (α M). *PLoS One.* 2014; 9 (1): e85349. DOI: 10.1371/journal.pone.0085349. PMID: 24465541
 107. Jabłońska-Trypuć A., Matejczyk M., Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016; 31 (sup1): 177–183. DOI: 10.3109/14756366.2016.1161620. PMID: 27028474
 108. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005. PMID: 28413025
 109. Liu J., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 148: 355–420. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003. PMID: 28662828
 110. Fisher K.E., Fei Q., Laird E.R., Stock J.L., Allen M.R., Sahagan B.G., Strick C.A. Engineering autoactivating forms of matrix metalloproteinase-9 and expression of the active enzyme in cultured cells and

- transgenic mouse brain. *Biochemistry*. 2002; 41: 8289–8297. DOI: 10.1021/bi012076t. PMID: 12081477
111. Marchenko G.N., Ratnikov B.I., Rozanov D.V., Godzik A., Deryugina E.I., Strongin A.Y. Characterization of matrix metalloproteinase-26, a novel metalloproteinase widely expressed in cancer cells of epithelial origin. *Biochem. J.* 2001; 356: 705–718. DOI: 10.1042/bj3560705. PMID: 11389678
 112. Merchant N., Nagaraju G.P., Rajitha B., Lammata S., Jella K.K., Buchwald Z.S., Lakka S.S., Ali A.N. Matrix metalloproteinases: Their functional role in lung cancer. *Carcinogenesis*. 2017; 38: 766–780. DOI: 10.1093/carcin/bgx063. PMID: 28637319
 113. Morgunova E., Tuuttila A., Bergmann U., Isupov M., Lindqvist Y., Schneider G., Tryggvason K. Structure of human pro-matrix metalloproteinase-2: Activation mechanism revealed. *Science*. 1999; 284: 1667–1670. DOI: 10.1126/science.284.5420.1667. PMID: 10356396
 114. Yadav L., Puri N., Rastogi V., Satpute P., Ahmad R., Kaur G. Matrix metalloproteinases and cancer – roles in threat and therapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15: 1085–1091. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1085. PMID: 24606423
 115. Overall C.M., Kleinfeld O. Tumour microenvironment – opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6 (3): 227–239. DOI: 10.1038/nrc1821. PMID: 16498445
 116. Ra H.J., Parks W.C. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. *Matrix Biol.* 2007; 26 (8): 587–596. DOI: 10.1016/j.matbio.2007.07.001. PMID: 17669641
 117. Webb A.H., Gao B.T., Goldsmith Z.K., Irvine A.S., Saleh N., Lee R.P., Lendermon J.B., Bheemreddy R., Zhang Q., Brennan R.C., Johnson D., Steidle J.J., Wilson M.W., Morales-Tirado V.M. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis in in vitro models of retinoblastoma. *BMC Cancer*. 2017; 17: 434. DOI: 10.1186/s12885-017-3418-y. PMID: 28633655
 118. Eiro N., Fernandez-Gomez J., Sacristan R., Sacristán R., Fernandez-Garcia B., Lobo B., Gonzalez-Suarez J., Quintas A., Escaf S., Vizoso F.J. Stromal factors involved in human prostate cancer development, progression and castration resistance. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143: 351–359. DOI: 10.1007/s00432-016-2284-3. PMID: 27787597
 119. Su S.C., Hsieh M.J., Yang W.E., Chung W.H., Reiter R.J., Yang S.F. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *J. Pineal. Res. Arch.* 2017; 62 (1). DOI: 10.1111/jpi.12370. PMID: 27706852
 120. Solovyeva N.I., Timoshenko O.S., Gureeva T.A., Kugaevskaya E.V. Matrix metalloproteinases and their endogenous regulators in squamous cervical carcinoma (review of the own data). *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B.* 2016; 10 (2): 110–121. DOI: 10.1134/S1990750816020116. PMID: 26716740
 121. Gialeli C., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J.* 2011; 278 (1): 16–27. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x. PMID: 21087457
 122. Stetler-Stevenson W.G. The tumor microenvironment: regulation by MMP-independent effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2. *Cancer Metastasis Rev.* 2008; 27 (1): 57–66. DOI: 10.1007/s10555-007-9105-8. PMID: 18058195
 123. Birgisson H., Nielsen H.J., Christensen I.J., Glimelius B., Brünner N. Preoperative plasma TIMP-1 is an independent prognostic indicator in patients with primary colorectal cancer: a prospective validation study. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (18): 3323–3331. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.009. PMID: 20619633
 124. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2 (3): 161–174. DOI: 10.1038/nrc745. PMID: 11990853
 125. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001; 17: 463–516. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463. PMID: 11687497
 126. Basset P., Bellocq J.P., Wolf C., Stoll I., Hutin P., Limacher J.M., Podhajcer O.L., Chenard M.P., Rio M.C., Chambon P. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature*. 1990; 348 (6303): 699–704. DOI: 10.1038/348699a0. PMID: 1701851
 127. Coussens L.M., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem. Biol.* 1996; 3 (11): 895–904. PMID: 8939708
 128. Qiao Y., Wan J., Zhou L., Ma W., Yang Y., Luo W., Yu Z., Wang H. Stimuli-responsive nanotherapeutics for precision drug delivery and cancer therapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2019; 11 (1): e1527. DOI: 10.1002/wnan.1527. PMID: 29726115
 129. Kurschat P., Zigrino P., Nischt R., Breitkopf K., Steurer P., Klein CE, Krieg T., Mauch C. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 regulates matrix metalloproteinase-2 activation by modulation of membrane-type 1 matrix metalloproteinase activity in high and low invasive melanoma cell lines. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (30): 21056–21062. DOI: 10.1074/jbc.274.30.21056. PMID: 10409657
 130. Baumann P., Zigrino P., Mauch C., Breitkreutz D., Nischt R. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase-mediated progelatinase A activation in non-tumorigenic and tumorigenic human keratinocytes. *Br. J. Cancer*. 2000; 83 (10): 1387–1393. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1454. PMID: 11044366
 131. Kurschat P., Wickenhauser C., Groth W., Krieg T., Mauch C. Identification of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as the main gelatinolytic enzyme in malignant melanoma by in situ zymography. *Pathological Disorders. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 148: 355–420. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003. PMID: 28662828
 110. Fisher K.E., Fei Q., Laird E.R., Stock J.L., Allen M.R., Sahagan B.G., Strick C.A. Engineering autoactivating forms of matrix metalloproteinase-9 and expression of the active enzyme in cultured cells and transgenic mouse brain. *Biochemistry*. 2002; 41: 8289–8297. DOI: 10.1021/bi012076t. PMID: 12081477
 111. Marchenko G.N., Ratnikov B.I., Rozanov D.V., Godzik A., Deryugina E.I., Strongin A.Y. Characterization of matrix metalloproteinase-26, a novel metalloproteinase widely expressed in cancer cells of epithelial origin. *Biochem. J.* 2001; 356: 705–718. DOI: 10.1042/bj3560705. PMID: 11389678
 112. Merchant N., Nagaraju G.P., Rajitha B., Lammata S., Jella K.K., Buchwald Z.S., Lakka S.S., Ali A.N. Matrix metalloproteinases: Their functional role in lung cancer. *Carcinogenesis*. 2017; 38: 766–780. DOI: 10.1093/carcin/bgx063. PMID: 28637319
 113. Morgunova E., Tuuttila A., Bergmann U., Isupov M., Lindqvist Y., Schneider G., Tryggvason K. Structure of human pro-matrix metalloproteinase-2: Activation mechanism revealed. *Science*. 1999; 284: 1667–1670. DOI: 10.1126/science.284.5420.1667. PMID: 10356396
 114. Yadav L., Puri N., Rastogi V., Satpute P., Ahmad R., Kaur G. Matrix metalloproteinases and cancer – roles in threat and therapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15: 1085–1091. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.3.1085. PMID: 24606423
 115. Overall C.M., Kleinfeld O. Tumour microenvironment – opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6 (3): 227–239. DOI: 10.1038/nrc1821. PMID: 16498445
 116. Ra H.J., Parks W.C. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity. *Matrix Biol.* 2007; 26 (8): 587–596. DOI: 10.1016/j.matbio.2007.07.001. PMID: 17669641
 117. Webb A.H., Gao B.T., Goldsmith Z.K., Irvine A.S., Saleh N., Lee R.P., Lendermon J.B., Bheemreddy R., Zhang Q., Brennan R.C., Johnson D., Steidle J.J., Wilson M.W., Morales-Tirado V.M. Inhibition of MMP-2 and MMP-9 decreases cellular migration, and angiogenesis in in vitro models of retinoblastoma. *BMC Cancer*. 2017; 17: 434. DOI: 10.1186/s12885-017-3418-y. PMID: 28633655
 118. Eiro N., Fernandez-Gomez J., Sacristan R., Sacristán R., Fernandez-Garcia B., Lobo B., Gonzalez-Suarez J., Quintas A., Escaf S., Vizoso F.J. Stromal factors involved in human prostate cancer development, progression and castration resistance. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017; 143: 351–359. DOI: 10.1007/s00432-016-2284-3. PMID: 27787597
 119. Su S.C., Hsieh M.J., Yang W.E., Chung W.H., Reiter R.J., Yang S.F. Cancer metastasis: Mechanisms of inhibition by melatonin. *J. Pineal. Res. Arch.* 2017; 62 (1). DOI: 10.1111/jpi.12370. PMID: 27706852
 120. Solovyeva N.I., Timoshenko O.S., Gureeva T.A., Kugaevskaya E.V. Matrix metalloproteinases and their endogenous regulators in squamous cervical carcinoma (review of the own data). *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B.* 2016; 10 (2): 110–121. DOI: 10.1134/S1990750816020116. PMID: 26716740
 121. Gialeli C., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J.* 2011; 278 (1): 16–27. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x. PMID: 21087457
 122. Stetler-Stevenson W.G. The tumor microenvironment: regulation by MMP-independent effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2. *Cancer Metastasis Rev.* 2008; 27 (1): 57–66. DOI: 10.1007/s10555-007-9105-8. PMID: 18058195
 123. Birgisson H., Nielsen H.J., Christensen I.J., Glimelius B., Brünner N. Preoperative plasma TIMP-1 is an independent prognostic indicator in patients with primary colorectal cancer: a prospective validation study. *Eur J Cancer*. 2010; 46 (18): 3323–3331. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.06.009. PMID: 20619633
 124. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2 (3): 161–174. DOI: 10.1038/nrc745. PMID: 11990853
 125. Sternlicht M.D., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001; 17: 463–516. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463. PMID: 11687497
 126. Basset P., Bellocq J.P., Wolf C., Stoll I., Hutin P., Limacher J.M., Podhajcer O.L., Chenard M.P., Rio M.C., Chambon P. A novel metalloproteinase gene specifically expressed in stromal cells of breast carcinomas. *Nature*. 1990; 348 (6303): 699–704. DOI: 10.1038/348699a0. PMID: 1701851
 127. Coussens L.M., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem. Biol.* 1996; 3 (11): 895–904. PMID: 8939708
 128. Qiao Y., Wan J., Zhou L., Ma W., Yang Y., Luo W., Yu Z., Wang H. Stimuli-responsive nanotherapeutics for precision drug delivery and cancer therapy. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2019; 11 (1): e1527. DOI: 10.1002/wnan.1527. PMID: 29726115
 129. Kurschat P., Zigrino P., Nischt R., Breitkopf K., Steurer P., Klein CE, Krieg T., Mauch C. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 regulates matrix metalloproteinase-2 activation by modulation of membrane-type 1 matrix metalloproteinase activity in high and low invasive melanoma cell lines. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (30): 21056–21062. DOI: 10.1074/jbc.274.30.21056. PMID: 10409657
 130. Baumann P., Zigrino P., Mauch C., Breitkreutz D., Nischt R. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase-mediated progelatinase A activation in non-tumorigenic and tumorigenic human keratinocytes. *Br. J. Cancer*. 2000; 83 (10): 1387–1393. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1454. PMID: 11044366
 131. Kurschat P., Wickenhauser C., Groth W., Krieg T., Mauch C. Identification of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as the main gelatinolytic enzyme in malignant melanoma by in situ zymography.

- J. Pathol.* 2002; 197 (2): 179–187. DOI: 10.1002/path.108. PMID: 12015741
132. Hofmann U.B., Westphal J.R., Zendman A.J., Becker J.C., D.J. Ruiter D.J., van Muijen G.N. Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and its co-localization with membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) correlate with melanoma progression. *J. Pathol.* 2000; 191 (3): 245–256. DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<:AID-PATH632>3.0.CO; 2-#. PMID: 10878545
133. Okada A., Bellocq J. P., Rouyer N., Chenard M. P., Rio M.C., Chambon P., Basset P Membrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP) gene is expressed in stromal cells of human colon, breast, and head and neck carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (7): 2730–2734. DOI: 10.1073/pnas.92.7.2730. PMID: 7708715
134. Airola K., Johansson N., Kariniemi A.L., Kahari V.M., Saarialho-Kere U.K. Human collagenase-3 is expressed in malignant squamous epithelium of the skin *J. Invest. Dermatol.* 1997; 109 (2): 225–231. PMID: 9242512
135. Takahashi M., Fukami S., Iwata N., Inoue K., Itohara S., Itoh H., Haroaka J., Saido T. In vivo glioma growth requires host-derived matrix metalloproteinase 2 for maintenance of angioarchitecture. *Pharmacol. Res.* 2002; 46 (2): 155–163. PMID: 12220955
136. Salvatore V., Teti G., Focaroli S., Mazzotti M.C., Mazzotti A., Falconi M. The tumor microenvironment promotes cancer progression and cell migration *Oncotarget.* 2017; 8 (6): 9608–9616. DOI: 10.18632/oncotarget.14155. PMID: 28030810
137. Littlepage L.E., Sternlicht M.D., Rougier N., Phillips J., Gallo E., Yu Y., Williams K., Brenot A., Gordon J.L., Werb Z. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression. *Cancer Res.* 2010; 70 (6): 2224–2234. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3515. PMID: 20215503
138. Cid S., Eiro N., Fernández B., Sánchez R., Andicochea A., Fernández-Muñiz P.I., González L.O., Vizoso F.J. Prognostic Influence of Tumor Stroma on Breast Cancer Subtypes. *Clin Breast Cancer.* 2018; 18 (1): e123–e133. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.08.008. PMID: 28927692
139. Overall C.M., López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nature Reviews Cancer.* 2002; 2: 657–672. DOI: 10.1038/nrc884. PMID: 12209155
140. Ito T.K., Ishii G., Chiba H., Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene.* 2007; 26 (51): 7194–7203. DOI: 10.1038/sj.onc.1210535. PMID: 17525740
141. Bergers G., Brekken R., McMahon G., Vu T.H., Itoh T., Tamaki K., Tanzawa K., Thorpe P., Itohara S., Werb Z., Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2000; 2 (10): 737–744. DOI: 10.1038/35036374. PMID: 11025665
142. Deryugina E.I., L. Soroceanu L., Strongin A.Y. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2002; 62 (2): 580–588. PMID: 11809713
143. Soumni N.E., Devy L., Hajitou A., Frankenne F, Munaut C., Gilles C., Deroanne C., Thompson E.W., Foidart J.M., Noel A. MT1-MMP expression promotes tumor growth and angiogenesis through an up-regulation of vascular endothelial growth factor expression. *FASEB J.* 2002; 16 (6): 555–564. DOI: 10.1096/fj.01-0790com. PMID: 11919158
144. Hua F, A. DeClerck Y. Targeting the Tumor Microenvironment: From Understanding Pathways to Effective Clinical Trials. *Cancer Res.* 2013; 73 (16): 4965–4977. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0661. PMID: 23913938
145. Olson O.C., Joyce J.A. Cysteine cathepsin proteases: regulators of cancer progression and therapeutic response. *Nat. Rev. Cancer.* 2015; 15 (12): 712–729. DOI: 10.1038/nrc4027. PMID: 2659752
- Поступила 05.07.19**
- Br. J. Cancer.* 2000; 83 (10): 1387–1393. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1454. PMID: 11044366
131. Kurschat P, Wickenhauser C., Groth W., Krieg T., Mauch C. Identification of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as the main gelatinolytic enzyme in malignant melanoma by in situ zymography. *J. Pathol.* 2002; 197 (2): 179–187. DOI: 10.1002/path.108. PMID: 12015741
132. Hofmann U.B., Westphal J.R., Zendman A.J., Becker J.C., D.J. Ruiter D.J., van Muijen G.N. Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and its co-localization with membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) correlate with melanoma progression. *J. Pathol.* 2000; 191 (3): 245–256. DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<:AID-PATH632>3.0.CO; 2-# PMID: 10878545
133. Okada A., Bellocq J. P., Rouyer N., Chenard M. P., Rio M.C., Chambon P. and Basset P Membrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP) gene is expressed in stromal cells of human colon, breast, and head and neck carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (7): 2730–2734. DOI: 10.1073/pnas.92.7.2730. PMID: 7708715
134. Airola K., Johansson N., Kariniemi A.L., Kahari V.M., Saarialho-Kere U.K. Human collagenase-3 is expressed in malignant squamous epithelium of the skin *J. Invest. Dermatol.* 1997; 109 (2): 225–231. PMID: 9242512
135. Takahashi M., Fukami S., Iwata N., Inoue K., Itohara S., Itoh H., Haroaka J., Saido T. In vivo glioma growth requires host-derived matrix metalloproteinase 2 for maintenance of angioarchitecture. *Pharmacol. Res.* 2002; 46 (2): 155–163. PMID: 12220955
136. Salvatore V., Teti G., Focaroli S., Mazzotti M.C., Mazzotti A., Falconi M. The tumor microenvironment promotes cancer progression and cell migration *Oncotarget.* 2017; 8 (6): 9608–9616. DOI: 10.18632/oncotarget.14155. PMID: 28030810
137. Littlepage L.E., Sternlicht M.D., Rougier N., Phillips J., Gallo E., Yu Y., Williams K., Brenot A., Gordon J.L., Werb Z. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression. *Cancer Res.* 2010; 70 (6): 2224–2234. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3515. PMID: 20215503
138. Cid S., Eiro N., Fernández B., Sánchez R., Andicochea A., Fernández-Muñiz P.I., González L.O., Vizoso F.J. Prognostic Influence of Tumor Stroma on Breast Cancer Subtypes. *Clin Breast Cancer.* 2018; 18 (1): e123–e133. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.08.008. PMID: 28927692
139. Overall C.M., López-Otín C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. *Nature Reviews Cancer.* 2002; 2: 657–672. DOI: 10.1038/nrc884. PMID: 12209155
140. Ito T.K., Ishii G., Chiba H., Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene.* 2007; 26 (51): 7194–7203. DOI: 10.1038/sj.onc.1210535. PMID: 17525740
141. Bergers G., Brekken R., McMahon G., Vu T.H., Itoh T., Tamaki K., Tanzawa K., Thorpe P., Itohara S., Werb Z., Hanahan D. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2000; 2 (10): 737–744. DOI: 10.1038/35036374. PMID: 11025665
142. Deryugina E.I., L. Soroceanu L., Strongin A.Y. Up-regulation of vascular endothelial growth factor by membrane-type 1 matrix metalloproteinase stimulates human glioma xenograft growth and angiogenesis. *Cancer Res.* 2002; 62 (2): 580–588. PMID: 11809713
143. Soumni N.E., Devy L., Hajitou A., Frankenne F, Munaut C., Gilles C., Deroanne C., Thompson E.W., Foidart J.M., Noel A. MT1-MMP expression promotes tumor growth and angiogenesis through an up-regulation of vascular endothelial growth factor expression. *FASEB J.* 2002; 16 (6): 555–564. DOI: 10.1096/fj.01-0790com. PMID: 11919158
144. Hua F, A. DeClerck Y. Targeting the Tumor Microenvironment: From Understanding Pathways to Effective Clinical Trials. *Cancer Res.* 2013; 73 (16): 4965–4977. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0661. PMID: 23913938
145. Olson O.C., Joyce J.A. Cysteine cathepsin proteases: regulators of cancer progression and therapeutic response. *Nat. Rev. Cancer.* 2015; 15 (12): 712–729. DOI: 10.1038/nrc4027. PMID: 2659752
- Received 05.07.19**