

УДК 557.2

## ДОРМАНТНОСТЬ: ТУДА И ОБРАТНО

© 2022 г. Е. С. Пшенникова<sup>а</sup>, \*, А. С. Воронина<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Институт биохимии им. А.Н. Баха Федерального исследовательского центра  
“Фундаментальные основы биотехнологии” Российской академии наук, Москва, 119071 Россия

\*e-mail: pshennikova57@mail.ru

Поступила в редакцию 11.02.2022 г.

После доработки 27.03.2022 г.

Принята к публикации 27.03.2022 г.

Сохранять жизнеспособность в неделящемся состоянии при минимальном метаболизме в неблагоприятных условиях способны многие клетки, например, зародышевые клетки, стволовые клетки взрослых организмов, клетки микроорганизмов. К сожалению, в состоянии покоя, или дормантности, могут находиться и микобактерии туберкулеза (при латентной форме болезни), и опухолевые клетки, способные сформировать вторичные опухоли — метастазы — в разных частях тела. Эти клетки устойчивы к терапии, уничтожающей активно делящиеся клетки, и к действию иммунной системы хозяина. Каскад реакций, обеспечивающих вход и выход из состояния дормантности, запускается активностью регуляторных факторов из ближайшего окружения в нишах, где скрываются такие клетки. Именно соотношение запрещающих и разрешающих сигналов диктует, стать ли клеткам дормантными или начать пролиферацию. Отличие процессов регуляции дормантности клеток в норме и при патологии состоит лишь в том, что патогены, микобактерии и опухолевые клетки, способны влиять на собственную судьбу, активно изменяя свое микроокружение. Некоторые механизмы этих процессов рассмотрены в нашем обзоре.

**Ключевые слова:** опухолевые клетки, *Mycobacterium tuberculosis*, дормантность, метастазы, мезенхимальные стволовые клетки, метастатические ниши

**DOI:** 10.31857/S0026898422050111

Онкологические заболевания до сих пор входят в группу лидеров по количеству вызываемых ими смертей. Объясняется это возможностью рецидива заболевания через месяцы, годы или даже десятилетия после постановки диагноза и удаления первичной опухоли. Именно развитие вторичной, метастатической, формы болезни препятствует эффективному лечению и остается причиной множества смертей [1]. Механизм метастазирования до сих пор недостаточно изучен.

Подобно онкологическим заболеваниям, туберкулез, вызываемый *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), до пандемии коронавирусной инфекции убивал больше людей, чем любые другие инфекционные болезни. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения в 2020 году выявлено более 10 млн новых случаев заражения туберкулезом и более 1.5 млн смертей от этого заболевания [2]. Туберкулез остается важнейшей проблемой здравоохранения в большей степени из-за значительного числа латентно инфицированных людей, у которых болезнь может рецидивировать в активной форме через месяцы или десятилетия после диагностирования [3].

Антибиотикотерапия, наиболее часто применяемая при туберкулезе, как и противоопухолевая химиотерапия и радиотерапия — направлены на уничтожение только быстро делящихся опухолевых клеток и микобактерий. Однако неделящиеся или медленно делящиеся дормантные (от латинского *dormant* — спать, дремать) клетки, находящиеся в состоянии покоя, могут выжить и вызвать рецидив заболевания.

Антибиотикотерапия, наиболее часто применяемая при туберкулезе, как и противоопухолевая химиотерапия и радиотерапия — направлены на уничтожение только быстро делящихся опухолевых клеток и микобактерий. Однако неделящиеся или медленно делящиеся дормантные (от латинского *dormant* — спать, дремать) клетки, находящиеся в состоянии покоя, могут выжить и вызвать рецидив заболевания.

### ДОРМАНТНОСТЬ *Mycobacterium tuberculosis*

Бациллы *Mtb*, попавшие в альвеолы легких вместе с вдыхаемым воздухом, обитают в макрофагах, где они реплицируются, уклоняясь разными способами от защитных механизмов организма хозяина [4, 5].

Сокращения: МСК — мезенхимальные стволовые клетки; КМ — костный мозг; ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход; МЭП — мезенхимально-эпителиальный переход; ЦОК — циркулирующие опухолевые клетки; ВКМ — внеклеточный матрикс; ДОК — диссеминированные опухолевые клетки; ОСК — опухолевые стволовые клетки; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ПМН — метастатическая ниша; МН — метастатическая ниша; ПВН — периваскулярная ниша.

Определение числа культивируемых *Mtb*, выделенных из мокроты пациентов в течение 14 дней медикаментозного лечения, показало [6], что число *Mtb* быстро уменьшалось в первые два дня терапии, а затем скорость элиминации снижалась. Это наблюдение могло свидетельствовать о том, что значительная доля микобактерий сохраняется в менее восприимчивом к терапии (дормантном) физиологическом состоянии [7].

Известно, что макрофаги поглощают микобактерии с образованием фагосом, в которых наблюдается повышение кислотности, уровня активных форм кислорода и азота и недостаток питательных веществ. Низкие значения pH внутри фагосом, обусловленные работой протонных насосов, а также активные формы кислорода и азота, образованные фагоцитарными NADPH-оксидазой и NO-синтазой, способны разрушить бактериальные клетки. Процессы активации макрофагов при попадании бактерий контролируются иммунной системой хозяина, например, цитокином интерфероном-гамма. В то же время происходит замедление микробного метаболизма [8, 9]. Считалось, что появление дормантных форм *Mtb* обусловлено иммунным ответом хозяина, в результате чего формируются гранулемы. Гранулема представляет собой отдельное образование, состоящее первоначально из клеток врожденного иммунитета — инфицированных макрофагов и нейтрофилов. Далее привлекаются антиген-специфические Т-лимфоциты и активируются инфицированные макрофаги. Формирование гранул способствует диссеминации инфицированных макрофагов [10]. В результате *Mtb* распространяется из гибнущих макрофагов во вновь привлеченные. Отличительным признаком гранулемы служит центральное ядро, содержащее инфицированные макрофаги, окруженные пенстыми макрофагами, фагоцитами моноцитарного происхождения и Т-лимфоцитами. Предполагалось, что ядро — это ниша, где длительное время сохраняются дормантные бактерии при латентной форме инфекции [11]. Полагали, что, формируя гранулему, организм хозяина пытается локализовать инфекцию. Считалось, что эти очаги инфекции с неблагоприятными условиями способствуют индукции и длительному поддержанию дормантного состояния бактерий (годы и даже десятилетия) [12]. В настоящее время известно, что в формировании гранул активно участвуют и сами бактерии [11, 13]. В опытах по заражению зародышей *Danio* микобактериями *M. marinum* обнаружено, что бактериальный 6 кДа белок вирулентности ESAT-6 (early secretory antigenic target) стимулирует в эпителии продукцию матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9), меняющей структуру внеклеточного матрикса, и привлечение макрофагов к месту инфекции [14].

Кроме того, бактерии активно привлекают мезенхимальные стволовые клетки (МСК) внутрь гранул, где они выполняют функцию подавления Т-клеточного иммунитета, продуцируя оксид азота, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и хемокин RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), кодируемый геном *CCL5* человека [4]. Обнаружено также, что инфицирование макрофагов приводило к остановке клеточного цикла микобактерий при переходе G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>. Таким образом, вероятно, микобактериям удастся избежать элиминации цитотоксическими Т-клетками [15]. Продукты микобактериального гена сигма-фактора SigH, регулятора инициации транскрипции, вероятно, играют существенную роль в моделировании иммунного ответа хозяина, влияя на процессы хемотаксиса и апоптоза. Показано, что продукт этого гена частично снижает экспрессию бета-хемокинов, основных хемотактантов клеток иммунной системы, к месту инфекции. Таким образом обеспечивается защита *Mtb*. Кроме того, известно, что индукция провоспалительных факторов при инфекции сопровождается активацией синтеза простагландинов циклооксигеназой 2, которая не только снижает внутриклеточную концентрацию проапоптогенной арахидоновой кислоты, но и нарушает процесс апоптоза, вызванный белком p53. Активация экспрессии циклооксигеназы сигма-фактором SigH препятствует апоптозу инфицированных клеток и способствует сохранению инфекции [16].

Ранее считали, что в легких неделящиеся бактерии выживают внутри областей гранул, содержащих МСК, с ограниченной доступностью для терапии. Позже обнаружили, что *Mtb* инфицируют сами МСК [17, 18]. Показано, что они могут длительно оставаться жизнеспособными в стволовых клетках костного мозга (КМ) человека *in vitro*. Кроме того, *Mtb* содержатся в стволовых клетках КМ мышей с дормантной туберкулезной инфекцией. И, наконец, жизнеспособные бактерии обнаружены в стволовых клетках КМ пациентов, успешно прошедших длительную лекарственную терапию. При этом МСК активно экспрессируют гены АТР-зависимых АВС-транспортёров, обеспечивая таким образом их лекарственную устойчивость [19]. Исследование влияния заражения *Mtb* на метаболизм МСК человека показало, что микобактерии индуцируют экспрессию маркеров покоя, факторов транскрипции FOXO3a (член семейства Forkhead box O3), NOTCH1 (входит в семейство трансмембранных белков), и SOX9 (sex determining region Y-box transcription factor 9), характерных для стволовых клеток, и ингибируют экспрессию маркеров прогрессии клеточного цикла. При этом в инфицированных макрофагах, напротив, повышена экспрессия маркеров пролиферации — киназы 2 S-фазы (SKP2) и

циклина A1 (CCNA1). Таким образом, при латентной инфекции *Mtb* находится в инфицированных МСК в дормантном состоянии [20].

Показано, что специфическое микроокружение инфицированных МСК человека *in vitro* способствует активации синтеза микобактериального белка Rv1734, вызывающего дормантность, и гомолога альфа-кристаллина HspX, ассоциированного с клеточной стенкой и ответственного за ее постепенное утолщение при переходе в дормантное нерепликативное состояние. Наблюдалось также накопление в МСК липидных телец. При этом обнаружено снижение экспрессии белка вирулентности ESAT-6. Интересно, что такие изменения происходят уже на ранних стадиях инфекции, как только бациллы попадут в МСК, и никогда не происходят в инфицированных макрофагах. Ранние эксперименты по индукции *in vitro* дормантности *Mtb* в макрофагах человека и дендритных клетках не увенчались успехом [21–23].

В норме МСК обладают способностью к самообновлению, продуцируют хемокины, цитокины, факторы роста для поддержания гомеостаза, заживления ран и подавления реакции воспаления [24, 25]. Известно, что МСК человека проявляют прямую и непрямую антимикробную активность против *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, секретируя антимикробный пептид LL-37 [26]. Они действуют как супрессоры иммунного ответа Т-клеток, дендритных клеток и макрофагов, создавая таким образом микроокружение лекарственно-устойчивых *Mtb* [27]. Обнаружено, что заражение МСК микобактериями активирует продукцию ими экзосом – нановезикул диаметром 30–150 нм, образуемых многими клетками. Нановезикулы окружены двойным липидным слоем, они содержат различные биомолекулы, включая регуляторные белки, гликаны, липиды, РНК и ДНК, метаболиты [28, 29]. Экзосомы могут захватываться другими клетками, при этом их содержимое поглощается и влияет на фенотип клетки-реципиента, поэтому они считаются важными медиаторами межклеточной коммуникации. Экзосомы МСК захватываются макрофагами и индуцируют воспалительную реакцию и повышение экспрессии факторов TNF- $\alpha$ , RANTES и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [30].

Известно, что вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1) также может десятилетиями находиться в латентном состоянии, а затем реактивироваться. В связи с этим определен интерес представляет изучение механизма реактивации ВИЧ-1, индуцированной инфекцией *Mtb* [31]. Как показано ранее, обычно в этот механизм вовлечен стандартный набор регуляторных факторов – воспаление, процессинг комплекса гистосовместимости МНС-II, сигнальный путь Toll-

подобных рецепторов, экспрессия рецепторов хемокинов CXCR4/CCR5, активация регуляторов транскрипции с LTR ВИЧ. Однако при совместной инфекции экзосомы, секретируемые макрофагами, содержащими *Mtb*, реактивировали ВИЧ-1, индуцируя окислительный стресс. Протеомный анализ таких экзосом выявил хозяйские сигнальные молекулы, способные реактивировать ВИЧ-1 путем нарушения окислительно-восстановительного метаболизма с последующим развитием воспаления и иммунного ответа [31].

В настоящее время принято считать, что дормантный фенотип *Mtb* характеризуется следующими особенностями.

1. Невозможность реплицироваться. Это состояние определяется как “жизнеспособное, но некультивируемое”, или “нерастущее, но метаболически активное” [32]. Показано, что такое состояние обусловлено экспрессией многих микобактериальных генов, например, *relA*, кодирующей (p)ppGpp-синтазу, контролирует многие синтетические процессы, включая синтез АТР и GTP, репликацию ДНК и синтез белка [16].

2. Экспрессия генов дормантности. Известно, что геном *Mtb* содержит 4173 гена, более четверти из которых отвечают за вход и выход из дормантного состояния [3, 33]. Проведен протеомный анализ клеток *Mtb* в дормантном состоянии и при выходе из него [34]. Функциональные аспекты генов, ассоциированных с дормантностью *Mtb*, подробнее рассмотрены в обзоре [35]. Например, регулон *DosR* (Dormancy survival regulator) состоит из 48 генов, экспрессия которых активируется в грануле в условиях недостатка кислорода и NO-стресса и способствует переходу активно реплицирующихся бактерий в дормантное состояние, чтобы справиться с этими стрессами и обеспечить долгосрочное выживание в хозяине и реактивацию в благоприятных условиях [35]. Показано также, что отличительной особенностью клеток, находящихся в дормантном состоянии очень длительное время (8 мес.), является накопление ферментов, обеспечивающих защиту клеток от окислительного стресса (супероксиддисмутазы, каталазы-пероксидазы), ДНК-связывающих белков HupB/Rv2986, IniB/Rv0341 и шаперонов, препятствующих агрегации белков [36].

3. Изменения метаболизма. В основном, все изменения метаболизма связаны с угнетением клеточных процессов и, в итоге, с арестом клеточного цикла и деления. Однако вместе с этим активируется синтез ферментов, не свойственных обычному состоянию. Например, активируется глиоксилатный путь, позволяющий *Mtb* использовать липиды как единственный источник углерода; энергетический обмен клеток меняется в сторону уменьшения содержания внутриклеточного АТР и увеличения соотношения

NADH/NAD, описаны изменения в липидном метаболизме и обмене азота [37].

4. Изменения в морфологии клетки. Эти изменения обычно сопровождают функциональную реорганизацию нереплицирующихся бацилл и касаются размера, формы и ультраструктуры. Наиболее яркий пример таких изменений — споруляция некоторых грамположительных бактерий, которую считают истинно дормантным состоянием [38]. Известно, что *Mtb* к споруляции неспособны, однако описаны изменения формы дормантных бацилл, включая овоидность [39]. Обнаружены формы *Mtb* с измененным окрашиванием и содержащие липидные тельца. Показано, что недостаток питательных веществ и кислорода также индуцирует постепенный переход непатогенных *M. smegmatis* из палочковидной формы в овоидную [40]. Применение сканирующей электронной микроскопии позволило обнаружить изменение внешнего вида дормантных *Mtb* и значительное уменьшение их длины, а при восстановлении аэрации клетки начинали приобретать исходную морфологию [41].

5. Толерантность к лекарственным средствам. Многие молекулярные и клеточные механизмы толерантности окончательно не установлены. Однако известно, что МСК, в которых скрываются дормантные формы *Mtb*, экспрессируют АВС-транспортер, что препятствует накоплению лекарственных препаратов в клетке [19]. Известно также, что в дормантных клетках не экспрессируется каталаза-пероксидаза, необходимая для активации действия противотуберкулезного антибиотика изо니아зида [42]. Кроме того, возможно, что утолщение клеточной стенки, наблюдаемое у *Mtb* в состоянии дормантности в МСК, сопровождается структурными изменениями, также обуславливающими антибиотикорезистентность [23].

6. Обратимость. При моделировании состояния дормантности *Mtb in vitro* показано, что в этом процессе играют роль многие факторы — снижение содержания кислорода, повышение содержания оксида азота и оксида углерода, голодание по азоту, дефицит или избыток ионов металлов, дефицит калия, низкие значения pH, аскорбиновая кислота, дефицит фосфатов, липиды в качестве единственного источника углерода, антибактериальные препараты [5]. Исследование физиологии и общих транскриптомных профилей *Mtb* во время реактивации из нерепликативного состояния, вызванного гипоксией, выявило существование лаг-фазы, в ходе которой наблюдается восстановление физиологии и метаболизма, предшествующее началу клеточного деления. Показано, что при реэрации происходит репрессия регулонов, ассоциированных с дормантностью, включая *DosR*, *MprA*, *SigH*, *SigE* и *CigR*, и метаболических путей утилизации липидов. Идентифицированы регулоны и мета-

болические пути, экспрессия которых возрастает при выходе из нерепликативного состояния, включая транспорт ионов металлов, репарацию и рекомбинацию ДНК, синтез основных компонентов клеточной стенки [43]. Известно, что реактивации дормантных форм *Mtb* способствуют также факторы, снижающие иммунитет хозяина, — заражение ВИЧ, трансплантация органов с применением иммуносупрессоров, силикоз, тесный контакт с больными открытой формой туберкулеза, применение блокаторов провоспалительного TNF- $\alpha$ , хроническая почечная недостаточность и гемодиализ, прием кортикостероидов, табакокурение, а также нарушение обмена веществ — сахарный диабет, ревматоидный артрит [44].

### ДОРМАНТНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Понятие дормантности, или состояния покоя, опухоли предложено в качестве модели, в которой наблюдается баланс между увеличением числа клеток в опухоли в результате пролиферации и уменьшением их числа в результате гибели [45, 46].

Другой тип покоя опухоли — это дормантность отдельных рассеянных, или диссеминированных, ее клеток, вызываемая сигналами из окружения этих клеток, внеклеточного матрикса метастатических ниш, а также гипоксией и стрессом разной природы, запускающими программы остановки роста [47]. Клеточная дормантность характеризуется минимумом пролиферации, минимумом гибели и обратимостью. Состояние покоя (дормантный статус) наблюдается у стволовых клеток различных тканей растений и животных, и опухолевых стволовых клеток [48]. В настоящее время установлена непосредственная связь между рецидивами опухоли в форме метастазов и дормантностью опухолевых клеток [49].

В недавно опубликованном обзоре [50] кратко изложена история изучения дормантности опухолевых клеток с первого века нашей эры. В 2019 году был описан транскриптом дормантной клетки миеломы человека [51]. Приведена временная шкала, демонстрирующая развитие концепций покоя отдельных опухолевых клеток и покоя целой опухоли. Представление о том, что рак может рецидивировать, появилось уже в первом веке, когда греческий/римский философ Цельс (Кельс) впервые обратил внимание на то, что “после удаления опухоли, даже когда шрам уже сформировался, болезнь может возвращаться и вызывать смерть” [50]. Но лишь в 1934 году Rupert Willis отметил, что метастазы, найденные у пациентов без рецидивов в месте удаленной опухоли, указывают на то, что “опухолевые клетки, должно быть, дремали в тканях, в которых они были остановлены”, тогда же был введен термин дормантность, или покой [50].

Одним из убедительных доказательств того, что дормантные опухолевые клетки могут вызывать рецидив болезни после длительного периода покоя, служат случаи обнаружения опухолей у пациентов после трансплантации им донорских органов. Такая случайная передача опухолевых клеток через трансплантаты, взятые у, казалось бы, здоровых доноров, впервые описана при пересадке почки, когда у пациента обнаружили плоскоклеточный рак почки через 8 мес. после операции. Позже выяснилось, что донор страдал раком легких. В другом исследовании у донора сердца после смерти обнаружили опухоль предстательной железы, а через 10 мес. после трансплантации у реципиента диагностировали множественные метастазы в позвоночнике, крестцовой области и ребрах. В препаратах биопсии ребра (но не предстательной железы) реципиента гистохимическим методом с использованием антител против антигенов простаты обнаружены опухолевые клетки, характерные для метастазов, сформировавшихся из клеток опухоли предстательной железы [46, 52, 53].

#### СРАВНЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ДИАПАУЗЫ И ДОРМАНТНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Покой опухолевых клеток и клеток *Mtb* не относится к уникальным явлениям. В этом, по-видимому, задействованы универсальные механизмы дормантности эмбриональных и стволовых клеток взрослых растений и животных [47, 54]. Например, в недавнем обзоре приведены современные представления о том, как сигналы окружающей среды (свет, температура, содержание нитратов) контролируют дормантность зародышевых клеток семян растений, изменяя уровни гормонов [55]. Регуляторные геновые сети, ответственные за дормантность стволовых клеток растений, рассмотрены и в нашем обзоре [56]. В нормальном эмбриональном развитии животных может существовать период покоя. У млекопитающих этот период называется эмбриональной диапаузой, у нематоды *Caenorhabditis elegans* – стадией дауэровской личинки, активация этого периода позволяет сохранить потомство при неблагоприятных внешних условиях [57–59]. Показано, что *C. elegans*, рыбы фундулы и даже мыши способны активировать механизмы диапаузы [60, 61]. Так, обнаружено, что в условиях стресса, вызванного кислородным голоданием, большинство клеток, выделенных из зародышей рыбы *Austrofundulus limnaeus*, остановлены на стадии  $G_1/G_0$  клеточного цикла [60]. Профили экспрессии генов в мышечных эмбрионах в состоянии диапаузы выявляют активацию примерно 100 генов. Активация экспрессии некоторых из этих генов обнаруживается также и в дормантных опухолевых клетках

[58]. Например, в зародышевых клетках в диапаузе и в дормантных опухолевых клетках выявлена специфическая регуляция ингибиторов клеточного цикла и факторов ремоделирования хроматина. Показано, что переход бластоцист (зародышей млекопитающих на предимплантационной стадии) в состояние покоя требует поддержания экспрессии генов плюрипотентности и снижения уровня протоонкогена *c-Myc*, что связывает дормантные опухолевые клетки с дормантными бластоцистами. Полагают, что основная роль ДНК-связывающих факторов семейства *Myc* заключается не в поддержании плюрипотентности как таковой (в частности, эмбриональных стволовых клеток мыши), а в подавлении ранних стадий дифференцировки [59]. Экспрессия основных маркеров плюрипотентности Oct4 (octamer-binding transcription factor 4) и Nanog (названный в честь мифологической кельтской страны вечно молодых “*Tír na nÓg*”) в ходе дифференцировки постепенно снижается. И, по-видимому, на начальных стадиях дифференцировки эти факторы плюрипотентности коэкспрессируются с маркерами начальных стадий дифференцировки. Состояние покоя дормантных клеток, активно экспрессирующих факторы NANOG, OCT4, и SOX2 (SRX – sex determining region Y-box 2), совпадает с низким уровнем экспрессии *c-Myc* и общим снижением экспрессии генов клеточного цикла – мишеней *c-Myc* [62, 63]. Непосредственное микроокружение, с которым контактируют бластоцисты при имплантации, также может провоцировать гормональную реактивацию диапаузных клеток. Так, экспрессия гепаринсвязывающего EGF-подобного фактора роста HB-EGF в диапаузных зародышах была снижена, если же она повышалась, то происходило установление связи матка–зародыш, что способствовало имплантации и росту зародыша [58]. Интересно, что эмбриональную диапаузу, как эволюционно консервативное явление, можно вызвать у недиапаузных млекопитающих, например, у овец [61].

При использовании трехмерных культур *in vivo* [64] в некоторых опухолевых клетках, выживших после химиотерапии, обнаружена обратимая программа транскрипции, наблюдаемая в клетках зародышей в состоянии эмбриональной диапаузы, связанная с супрессией факторов *Myc*. Такие клетки биосинтетически и пролиферативно неактивны. При этом индуцированная активация *Myc*, напротив, усиливала действенность химиотерапии [64].

Диапаузоподобное состояние клеток опухолей молочной железы и колоректальных опухолей определяется снижением активностей mTOR (mammalian target of rapamycin), *Myc* и активации факторов аутофагии. Однако углубленный транскриптомный анализ показал, что состояние покоя опухолевых клеток отличается от диапаузы зароды-

шей, напоминая скорее покой эмбриональных стволовых клеток [65–67].

### СРАВНЕНИЕ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

В процессе эмбрионального развития многие клетки образуются далеко от места их дальнейшего расположения и функционирования, и должны преодолевать большие расстояния. Чтобы начать движение эмбриональные эпителиальные клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), обуславливающий нарушение межклеточных контактов и мобильность. Клеткам, прибывшим на место назначения, необходим обратный мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП), чтобы размножиться и дифференцироваться в клетки определенных тканей [68, 69]. Наиболее изучены перемещения клеток нервного гребня [70]. Лучшим доказательством осуществления ЭМП в опухолевых клетках служит факт отслаивания отдельных клеток от первичной опухоли и то, что циркулирующие и диссеминированные опухолевые клетки обнаруживают признаки ЭМП и высокую степень эпителиально-мезенхимальной пластичности [71, 72].

Однако ЭМП не подразумевает переход по принципу все или ничего. Частичный ЭМП обнаружен при гастрюляции *Drosophila* и при ранней миграции групп клеток нервного гребня амфибий и рыб), когда клетки имеют черты и эпителиальных, и мезенхимальных клеток. В таких клетках уже запущена программа ЭМП – снижается транскрипция белка клеточной адгезии E-кадгерина, теряется апикально-базальная полярность, но клетки сохраняют контакты друг с другом и мигрируют группами. Показано, что опухолевые клетки с переходным фенотипом наиболее агрессивны [73, 74]. Такой гибридный фенотип позволяет опухолевым клеткам оторваться от первичной опухоли и быстро колонизировать новые области. Несмотря на то, что ЭМП в эмбриогенезе и при патологии имеют много общего, очевидны и различия. Существует классификация ЭМП. ЭМП типа 1 свойственен эмбриогенезу; типа 2 – заживлению ран, регенерации тканей и фиброзу органов; тип 3 характерен для онкогенеза. Эмбриональный ЭМП подразумевает переход эпителий–мезенхима, но не вызывает у зародышей воспалительной реакции, типичной для типов 2 и 3. При развитии опухоли ее клетки претерпевают ЭМП типа 3, который, помимо инвазивности и мобильности, обеспечивает проникновение отделившихся клеток в лимфатические и кровеносные сосуды и обратный выход. Эти явления интра- и экстравазации не наблюдаются ни при фиброзе, ни при миграциях эмбриональных клеток.

Интересно, что метастазы обычно имеют эпителиальный фенотип, и, следовательно, в разви-

тии опухоли важна эпителиально-мезенхимальная пластичность, иными словами – реверсия ЭМП, впервые предложенная [75] и обнаруженная при изучении эмбрионального развития [76].

Как и в зародышах, МЭП в опухолевых клетках совпадает со снижением экспрессии факторов транскрипции ЭМП. МЭП заключается не только в реверсии к эпителиальному фенотипу, но и в увеличении пролиферации, важной для роста и зародыша, и вторичной опухоли [68, 69, 77].

### ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

В растущих опухолях создаются условия нехватки кислорода и питательных веществ. Предполагается, что под действием этих факторов происходит формирование и отбор субпопуляции агрессивных инвазивных клеток [78–80]. В этих клетках быстро перестраивается метаболизм, они начинают использовать альтернативные источники энергии, такие как остатки некротизированных клеток или их липиды путем макропиноцитоза [81]. Хронический стресс приводит к трансформации доброкачественных опухолей с неинвазивными клетками в злокачественные [69]. В результате, в некоторых опухолевых клетках возникают генетические [82, 83] и эпигенетические изменения, делающие возможной миграцию и инвазию клеток в кровеносную и лимфатическую системы [79]. В этих клетках происходит процесс ЭМП, который характеризуется потерей межклеточных контактов и апикально-базальной полярности и приобретением свойств подвижности и инвазивности. Эти изменения сопровождаются радикальными изменениями в поведении таких клеток, обусловленными активацией экспрессии маркеров ЭМП – транскрипционных факторов разных семейств, включая SNAIL, TWIST, ZEB [68, 69, 77].

Отслоение опухолевых клеток и их диссеминация в лимфоузлы и печень может произойти и на ранних стадиях развития первичной опухоли, до ее резекции или даже обнаружения [74].

Так или иначе, клетки отрываются от первичной опухоли, внедряются в базальную мембрану, мигрируют к кровеносным сосудам, проникают внутрь и циркулируют в кровотоке, пока не достигнут пункта назначения, где могут образовать вторичные опухоли – метастазы [79, 85]. Хотя все клетки, в которых произошел ЭМП, обладают повышенной инвазивностью и миграционной активностью, однако выжить в кровотоке или лимфотоке смогут совсем не все они, а лишь небольшая специфическая субпопуляция – циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК). ЦОК обладают устойчивостью к химио- и радиотерапии, обусловленной накоплением соматических мутаций, приводящих к нечувствительности к сигналам

программируемой гибели (аноикису), характерной для отделившихся от подложки нормальных клеток [86]. Аноикис – форма программируемой гибели клеток, не прикрепленных к внеклеточному матриксу (ВКМ) и соседним клеткам. Фактор PHD2 (или HIF-PH2 – hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase 2) – молекула, чувствительная к кислороду, которая в нормальных условиях ингибирует фактор HIF (hypoxia inducible factor). В условиях гипоксии в опухоли гидроксирование и деградация HIF невозможны, его быстрое накопление приводит к развитию адаптивного ответа, когда клетки становятся способными ремоделировать свой метаболизм, менять pH микроокружения и активировать экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [79]. HIF активирует экспрессию фактора TWIST, инициирует ЭМП и экспрессию фактора SNAI1, что приводит к потере эпителиальных маркеров – E-кадгерина, молекул адгезии эпителиальных клеток (EPCAM) и обретению маркеров мезенхимы – виментина и N-кадгерина [69]. Далее клетки преодолевают базальную мембрану, попадают в кровеносные сосуды и становятся ЦОК.

Следует отметить, что подобная ситуация реализуется и при отслоении от нейроэпителиа клеток нервного гребня зародышей позвоночных. При этом клетки претерпевают ЭМП, теряют белки клеточной адгезии, что позволяет им начать миграцию [70, 87, 88].

Чтобы покинуть сосуды и занять новые ниши для колонизации и образования метастазов, ЦОК теряют мезенхимные черты и претерпевают обратный переход, МЭП. Предложены две модели, объясняющие, каким образом происходит процесс колонизации. В “ЭМП/МЭП-модели” происходит изменение фенотипа одиночных ЦОК и восстановление их эпителиальных свойств в месте колонизации. В “модели коллективной миграции” циркулирующие клетки передвигаются в больших кластерах с разной степенью ЭМП. В таких кластерах можно обнаружить не только эпителиальные, но и полностью мезенхимные клетки и клетки с гибридным фенотипом. В принципе, обе эти модели могут быть верными [73, 79].

ЦОК находятся в кровотоке только 1–2 дня, большинство из них гибнет. Показано, что в перемещениях ЦОК определенную роль играют клетки иммунной системы – привлеченные факторами роста и цитокинами лейкоциты, нейтрофилы и макрофаги. Тромбоциты во многом способствуют выживанию ЦОК в крови. Их прометаболический эффект проявляется на физическом и молекулярном уровнях. Физически тромбоциты быстро облепляют ЦОК в кровяном русле и защищают от механических повреждений. Опухолевые клетки связывают белки адгезии тромбоцитов (фибринектин и фактор Виллебранда) поверхностными

интегринами, вызывая их слипание. Кроме того, тромбоциты усиливают адгезию к эндотелию сосудов с помощью поверхностных молекул селективных. Тромбоциты также обеспечивают защиту от иммунной системы. А именно, выделяемый ими фактор TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), инактивирует естественные киллерные клетки (НК-клетки), снижая экспрессию рецептора антигенов NKG2-D. Действие иммунной системы ослабляется еще и тем, что молекулы комплекса гистосовместимости переносятся с поверхности гранулированных тромбоцитов на ЦОК, обеспечивая им тромбоцитарную идентичность и дезориентируя НК-клетки [78].

### КЛАСТЕРЫ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

В крови пациентов обнаруживаются не только отдельные ЦОК, но и их кластеры [78], которые встречаются реже и могут содержать от двух до 50 клеток. Более крупные кластеры, названные опухолевыми микроэмболиями, обнаружены при опухолях легких и молочной железы [89, 90].

Показано, что в кластерах ЦОК наблюдается сдвиг в метаболизме, который придает им черты стволовых клеток, а при выращивании *in vitro* они образуют сфероиды [79]. Это обусловлено повышенной секрецией плакоглобина и трансмембранного гликопротеина CD44, защищающего стволовые опухолевые клетки (ОСК). “Выключение” гена плакоглобина снижало количество метастазов у мышей с опухолями молочной железы в 30–40 раз. Вероятность образования метастазов этими клетками повышалась в результате сверхэкспрессии кератина-14 [91]. Кроме того, сайты связывания факторов транскрипции OCT4, NANOG, SOX2 и SIN3A, характерных для стволовых клеток, в клетках кластеров гиперметилированы, что характерно для эмбриональных стволовых клеток [92].

Крупные кластеры могут проходить по микроканалам диаметром 50–300 мкм [93]. Оказалось, что они способны распрямляться, нарушая межклеточные связи, становясь цепочкой клеток, которая может протиснуться в капилляры, а попав на место назначения, вновь сформировать кластеры. Морфологические изменения при этом затрагивают и сами клетки. Во время сжатия клеток ядра могут деформироваться, теряя круглую форму и становясь эллипсоидными. По-видимому, именно эти свойства обеспечивают кластерам ЦОК высокий метастатический потенциал [94].

Таким образом, очевидно, что ЦОК должны рассматриваться не как единая общая популяция клеток, а как весьма гетерогенная субпопуляция. Индивидуальные ЦОК, кластеры циркулирующих клеток и циркулирующие клетки со свой-

ствами стволовых [94] — все это члены одного семейства агрессивных клеток, производных первичной опухоли [95].

Кластеры ЦОК могут застрять в мелких капиллярах, образуя небольшие тромбы. Благодаря этому активируется фибронектин, который взаимодействует с интегринами опухолевых клеток [96]. Резидентные клетки также взаимодействуют с интегринами ЦОК и активируют экспрессию гена *S100*, регулирующего фосфорилирование белков, клеточный рост, дифференцировку и воспаление. Экспрессия этого гена играет важную роль в динамике цитоскелета, подготовке преметастатических ниш и вызывает закрепление ЦОК в метастатических нишах [78, 79, 97].

### ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

ЦОК могут покинуть кровяное русло в любом месте, однако установлено, что выжить и в дальнейшем начать пролиферацию они могут лишь в определенном органе, а в каком именно, зависит от происхождения и гистологического подтипа первичной опухоли [98, 99]. Известно, что только одна из 40 диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) формирует микрометастазы, и только один из 100 микрометастазов прогрессирует в макроскопические опухоли [48, 50, 100]. Симптомы метастатических поражений могут проявляться через годы или десятилетия после удаления первичной опухоли. Эти клинические наблюдения говорят о том, что ДОК не всегда тотчас же начинают делиться, они могут находиться в спящем (дормантном) состоянии. Дормантные ДОК переживают сеансы химиотерапии, активно используя консервативные механизмы адаптации и выживания, действующие в эмбриональном развитии и во взрослых тканях [48, 54, 101].

Интересна способность дормантных клеток замедлять собственный метаболизм. Условия, в которых находятся ДОК, описаны как гипоксия, закисление и низкий уровень глюкозы [102]. Опухолевые клетки при быстром делении используют гликолиз для производства энергии даже при достаточном для работы митохондрий количестве кислорода. Это явление названо эффектом Варбурга [103]. Закисление среды блокирует гликолиз, метаболизм при этом перестраивается на окисление жирных кислот и замедляется, что приводит к остановке роста и позволяет пережить неблагоприятные условия.

### ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Концепция опухолевых стволовых клеток (ОСК) сформировалась на основании серии исследований тератокарцином, позволивших предположить, что раковые опухоли — это “смесь злокаче-

ственных стволовых клеток с выраженной способностью к пролиферации и ограниченной способностью к дифференцировке и дифференцированного, возможно доброкачественного, потомства этих злокачественных клеток” [104].

Стволовые клетки — это клетки, обладающие потенциалом к самообновлению и дифференцировке в различные типы клеток [105]. Способность к самообновлению объясняется экспрессией в стволовых клетках фермента теломеразы, не позволяющей укорачиваться теломерам при делении клеток и обуславливающей возможность бесконечной пролиферации [106]. Считалось, что, если эмбриональные стволовые клетки могут дифференцироваться в любые клетки взрослого организма, то стволовые клетки взрослых организмов могут давать начало и замещать полностью лишь дифференцированные клетки ткани, в которой они находятся, и обеспечивают таким образом поддержание структуры тканей и органов на протяжении всей жизни [107]. Эта модель одностороннего развития от плюрипотентного состояния к полной дифференцировке была оспорена. Предположили, что отдельные стволовые клетки при определенных условиях могут обрести фенотип, отличный от клеток ткани, в которой они располагались; более того, взрослые клетки могут дедифференцироваться в стволовые и давать начало клеткам различных тканей. Эта гипотеза подтверждена результатами, полученными Takahashi и Yamanaka [108], показавшими, что взрослые дифференцированные клетки могут быть репрограммированы в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в любые эндо-, экто- и мезодермальные клеточные линии. Такое репрограммирование стало возможным в результате сверхэкспрессии в дифференцированных клетках генов, ассоциированных со стволовыми клетками, известных как факторы Yamanaka: *c-MYC*, *Klf4*-подобный фактор 4 (*KLF4*), *Sox2* и *Oct-3/4* [109, 110]. Эти результаты подтвердили феномен дедифференцировки и трансдифференцировки, лежащий в основе современной теории ОСК. Впервые ОСК получили от больных острым миелоидным лейкозом в 1997 году [111]. Предполагается, что они образуются либо из МСК, расположенных в тканях взрослых организмов, либо из дифференцированных клеток, репрограммированных в плюрипотентные в процессе дедифференцировки. Нормальные стволовые клетки и ОСК обладают схожими свойствами, такими как способность к самообновлению, неограниченному росту, инвазивность и блок дифференцировки [112]. Все это позволяет ОСК иницировать и поддерживать рост опухолей. Факторы *SOX2*, *OCT4* и *NANOG* составляют основную регуляторную цепь, которая обеспечивает поддержание стволовыми клетками способности к самообновлению и плюрипотентность



[110]. Показано, что ОСК высоко пластичны, способны менять свой фенотипический и функциональный облик при изменениях микроокружения опухоли, вызванных лучевой терапией и химиотерапией.

Следует отметить, что поддержание свойств стволовых клеток и старение клеток регулируются пересекающимися сигнальными путями [113]. Ключевые сигнальные молекулы, регулирующие старение клеток, ингибиторы циклинзависимых киназ p16 (он же Ink4a, или Arf) и p21(Cip1) и супрессор опухолевого роста p53 (он же Trp53) играют важную роль и в поддержании клеток в состоянии стволовых [114]. Например, вызывающие старение p53, p16 и компонент активных центров Suv39h1 препятствуют переходу дифференцированных нормальных клеток в индуцированные плюрипотентные. Недавно показали, что стареющие клетки секретируют ингибитор циклинзависимой киназы p21, которая не только способствует остановке деления стареющих клеток, но также является ранним сигналом, запускающим иммунный надзор [115].

Процесс старения также может непосредственно способствовать пластичности ОСК, активируя экспрессию генов, характерных для стволовых клеток, в нестволовых опухолевых клетках [116]. Во многих типах опухолей ОСК претерпевают ЭМП, что приводит к формированию метастазов.

Часто считают, что ОСК и дормантные ДОК это одно и то же [50]. Вероятно, ДОК объединяют в себе популяции стволовых и не стволовых опухолевых клеток [117]. Действительно, анализ единичных клеток позволил обнаружить большую степень гетерогенности ДОК, включая группы стареющих, покоящихся и активно пролиферирующих клеток [118].

ОСК по механизмам регуляции поведения очень похожи на стволовые клетки: гемопоэтические, мышечные, нервные и клетки волосяных фолликул. Они используют схожие программы остановки роста, плюрипотентности и эпигенетической пластичности [48]. Показано, что активация путей mTOR способна увеличивать пул ОСК среди ДОК в метастатической нише (МН) костного мозга, способствуя высвобождению остеобластами фактора GAS6 (growth arrest specific 6) [119]. Обнаружено, что рост соотношения сигналов p38-MAPK (mitogen-activated protein kinase) к ERK (extracellular signal-regulated kinase) — MAPK индуцирует дормантность ДОК различных типов опухолей [120] и дормантность ОСК предстательной железы [121].

Показано также, что сигнальные пути Notch и Wntless (Wnt), осуществляющие контроль пула ОСК и баланс между покоем и пролиферацией дормантных ДОК, могут активировать рост метастазов, производных различных солидных опухо-

лей [46, 48, 100]. Очевидно, эти пути активируют клеточный цикл посредством протоонкогена c-Myc, тогда как их блокирование вызывает состояние покоя ОСК и дормантность опухоли. c-Myc также активирует экспрессию Bmi-1 (polycomb repressor complex 1 component Bmi-1), что регулирует способность к самообновлению стволовых клеток опухоли молочной железы и коррелирует с появлением рецидивов [122]. Другим примером сходства дормантных ДОК и ОСК служит каскад интерлейкина-6 (IL-6)—лейкоз-ингибирующего фактора (LIF)—рецептора LIF (LIFR), необходимый для поддержания и дормантности, и стволовых качеств ДОК опухоли молочной железы в КМ. И, наконец, механические свойства ВКМ и процесс ЭМП существенны для обретения стволовых качеств опухолевыми клетками и их метастатического роста [123]. Так, фактор ZEB1, ключевой регулятор ЭМП, обуславливающий ответ клеток на стимулы, идущие от микроокружения, такие как местное воспаление, и TGF- $\beta$ , активируют программу транскрипции, выводящую ДОК из состояния дормантности, придавая им свойства стволовых и обеспечивая возможность пролиферации [124].

#### ПРЕМЕТАСТАТИЧЕСКИЕ НИШИ

В отличие от первичной опухоли, где опухолевые клетки составляют большинство, ДОК попадают в чуждую агрессивную среду. На этом основана известная гипотеза “о семенах и почве”, предложенная в 1889 году [125], согласно которой ДОК по аналогии с семенами могут прорасти только там, где имеется благоприятная почва. Эта классическая концепция подчеркивает важность для выживания ДОК не только собственных свойств ДОК (семян), но и свойств внешней среды (почвы). Понятие “ниши” (от французского *niche* или немецкого *Nische* — гнездо) впервые использовали в 1978 г. [126] при описании бессмертности гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): “стволовая клетка должна рассматриваться в связи с окружающими клетками, которые определяют ее поведение, и эта ниша играет активную роль в удерживании стволовой клетки от взросления и пролиферации”. Согласно этой концепции, клеточные ниши определены как динамичные экосистемы, где определенные типы клеток взаимодействуют друг с другом, выполняя определенные функции. В случае с нишей ГСК, эта функция — поддержание свойств стволовых клеток. Действительно, показано, что злокачественный фенотип опухолевых клеток может быть обратимым и зависимым от их микроокружения [127].

Еще до распространения ДОК факторы, определяемые первичной опухолью, обеспечивают привлечение клеток иммунной системы в области, где они меняют условия таким образом, что в

результате формируется подготовленная к заселению ДОК преметастатическая ниша (ПМН) [128, 129]. А именно, подготавливается иммуносупрессорное микроокружение, состоящее из миелоидных супрессорных клеток, регуляторных Т-клеток (Treg), макрофагов, ассоциированных с опухолью (TAM), и нейтрофилов, ассоциированных с опухолью, не препятствующее колонизации ДОК [130–133]. Одним из таких факторов могут быть системно распространяющиеся экзосомы [134]. Установлено, что экспрессирующие VEGFR1 (рецептор 1 фактора роста сосудистого эндотелия) клетки, происходящие из КМ, поселялись в легких до “прибытия” опухолевых клеток. Эти клетки взаимодействуют со стромой и формируют сайты для клеток будущих метастазов [135]. Экзосомы, продуцируемые первичной опухолью, служат ключевыми медиаторами этого процесса. А именно, захваченные клетками КМ экзосомы меланомы, содержащие протонкоген *c-Met* (тирозиновую протеинкиназу), обеспечивали их инфильтрацию в легкие, где они участвовали в формировании ПМН, повышая проницаемость капилляров и способствуя процессу метастазирования [134]. Обнаружено, что помимо привлечения иммунных клеток в легкие и провоцирования повышенной проницаемости капилляров, экзосомы клеток опухоли молочной железы и меланомы, но не клеток эпителия легких, моделируют резидентные легочные фибробласты, индуцируя экспрессию гена *S100* и, как следствие, пролиферацию и миграцию [136, 137].

Несмотря на то что концепция органотропизма (“семена и почва”), описывающая склонность определенных опухолей формировать метастазы в определенных органах, предложена более 120 лет назад [125], механизм этого явления не установлен. Известно, что экзосомы опухолевого происхождения, содержащие определенные интегрин, а именно  $\alpha\beta 1$ ,  $\alpha\beta 4$ ,  $\alpha\beta 5$ , и  $\alpha\beta 3$ , ассоциированные с молекулами межклеточного матрикса ламинином и фибронектином, и клетками определенного типа в органах-мишенях, частично определяют положение ПМН в легких, печени и мозге [136]. Кроме того, молекулы адгезии и другие компоненты на поверхности экзосом также могут определять органотропизм ДОК различных опухолей. Именно изучение роли экзосом показало, что не все ниши одинаковы – свойства ПМН легких, кости, печени уникальны. Содержимое экзосом различных типов клеток и их вклад в формирование ПМН и органоспецифических метастазов обсуждается в обзоре [138].

Метастазы в печени встречаются чаще, чем первичные опухоли, они характерны для многих видов опухолей, особенно желудочно-кишечного тракта, молочной железы, легких и поджелудочной железы. Показано, что экзосомы, продуцируемые клетками опухоли поджелудочной железы,

экспрессирующей интегрин  $\alpha\beta 5$ , несущие фактор MIF (ингибирующий миграцию макрофагов), индуцируют секрецию фактора TGF- $\beta$  клетками Купфера, что приводило к синтезу фибронектина звездчатыми клетками печени [139]. Кроме того, в легких малые ядерные РНК из экзосом активируют экспрессию металлопротеиназы-9 (MMP9), ремоделирующей ВКМ в месте будущей ниши, и фибронектина, что способствует привлечению нейтрофилов [136, 137].

Если при метастазировании в легкие и печень экзосомы влияют на иммунные клетки, то в костях они в основном моделируют клетки стромы, остеобласты и остеокласты.

Метастазы в мозге и роль экзосом в формировании там ПМН изучены слабо. Известно, что эндотелиальные клетки мозга захватывают экзосомы, содержащие только интегрин  $\alpha\beta 3$ , но никакой другой [136].

С использованием уникального метода совместного культивирования клеток опухоли и клеток органа-мишени недавно были изучены временные и пространственные аспекты миграции клеток опухоли молочной железы и их инвазии в ткани легкого. Изменения фибробластов органа-мишени, вызванные экзосомами опухолевых клеток, способствуют формированию ПМН, а ПМН, в свою очередь, привлекает ДОК при органотропном метастазировании [140].

Кроме того, обнаружено, что не только экзосомы первичной опухоли обеспечивают расселение ее клеток, но и экзосомы МСК при активации сигнального пути Wnt способствуют миграции клеток опухоли молочной железы [141].

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ НИШИ

Как только ДОК поселяются в ПМН, ниша становится метастатической (МН), она наследует пространственную архитектуру и функциональный статус ПМН, включая прорастающие сосуды, их проницаемость, и иммуносупрессорную обстановку. Это специфическое микроокружение во вторичных органах (КМ, лимфоузлы, легкие, печень и мозг), обеспечивающее условия для выживания ДОК с чертами стволовых клеток или без них [46, 101].

Изменения, происходящие в нишах, где располагаются ДОК и ОСК, диктуют клеткам, смогут ли они выжить, запустить программы длительного покоя или начать пролиферацию.

**Костный мозг** можно рассматривать как “святое место”, где долго скрываются ДОК /ОСК, образовавшиеся из опухолей молочной и предстательной железы. Интересно, что фактор Notch2, индуцирующий пролиферацию опухолевых клеток в первичном раке молочной железы [46, 142], оказывает противоположный эффект в МН кост-

ного мозга, вызывая покой и долговременное выживание диссеминированных ОСК молочной железы [143]. А сигнальный путь Wnt, в своем каноническом варианте являющийся регулятором пролиферации и стволовых свойств клеток, ассоциирован с дормантностью опухолевых клеток предстательной железы, заселившихся в ниши КМ, использующие неканонический путь ROR2/Siah E3-SIAH2, ингибирующий канонический путь Wnt/ $\beta$ -катенин. Таким образом, очевидно, что такие противоположные эффекты можно объяснить лишь действием факторов микроокружения в МН. Так, обнаружено несколько репрессирующих сигналов – TGF- $\beta$ 2, BMP7 (морфогенетический белок кости 7), GAS6 (белок 6, специфичный для задержки роста), LIF, Wnt5 $\alpha$  и CXCL12 (лиганд 12 хемокинов с мотивом C-X-C). Например, TGF- $\beta$ 2, интенсивно экспрессирующийся в КМ, вызывает состояние покоя ОСК [144] и ДОК, приводя к понижению отношения киназ ERK/p38. Фактор транскрипции BMP7, секретируемый стромальными клетками кости, вызывает дормантность клеток опухоли предстательной железы, похожих на стволовые, активируя экспрессию гена-супрессора метастазирования NRDG1 (N-myc downstream regulated 1) и сигналинг p38 [121].

Белок GAS6, секретируемый остеобластами, способствует дормантности ДОК предстательной железы, активируя рецептор тирозинкиназ MER и mTOR [119]. Эта активация коррелирует с появлением у ДОК фенотипа стволовых клеток.

Фактор LIF также секретируется стромой КМ и способствует покою ОСК опухоли молочной железы в кости, а потеря рецептора LIF (LIFR) приводит к выходу из дормантности и прогрессии метастазов из-за супрессии генов, отвечающих за поддержание стволовых свойств. Полагают, что в КМ остеобласты индуцируют дормантность ДОК [145], а остеокласты участвуют в выходе из этого состояния и в процессе остеолитического метастазирования в кости [146]. Известно, что эти клетки физически взаимодействуют с остеогенными клетками, поэтому остеогенная ниша, включая остеобласты, служит резервуаром кальция для формирования микрометастазов. Известно, что клетки опухолей молочной и предстательной железы содержат кальций-чувствительные рецепторы, и ионы кальция активируют в этих клетках регуляторные каскады ингибирования апоптоза и активации пролиферации. Кроме того, ионы кальция индуцируют секрецию PTHrP (Parathyroid hormone-related protein), способствующего дальнейшему растворению костной ткани и высвобождению кальция. Ионы кальция также могут служить хемоаттрактантом для клеток опухоли молочной железы и обуславливать их локализацию в кости [147]. Изменение фенотипа остеобластов с возрастом и старение приводят к росту метастазов [148].

Вероятно, не случайно пунктом остановки ДОК в КМ служит ниша нормальных ГСК [119]. Установлена роль фактора Notch2, вызывающего покой ДОК молочной железы в КМ, имитируя внутренние клеточные механизмы, отвечающие за покой ГСК [143]. В многочисленных исследованиях показано, что специфические факторы BMP7, TGF- $\beta$ 2, BMP4 и GAS6, обеспечивающие покой нормальных стволовых клеток, оказались индукторами дормантности ДОК в нишах легких и КМ [121, 149, 150]. Жесткий контроль дормантности ГСК в КМ предполагает сходство механизмов дормантности ГСК и ДОК [150–152]. Более того, дормантные ДОК опухоли молочной железы экспрессируют те же гены стволовых клеток, что и ГСК. Однако они обладают и характеристиками эмбриональных стволовых клеток, такими как повышенная экспрессия генов, ассоциированных с плюрипотентностью, *NR2F1*, *SOX9*, *SOX2*, *OCT4 (POU5F1)* и *NANOG*, что обеспечивает ДОК большую пластичность и меньшую вероятность полной дифференцировки [54].

Метастазы в мозге чаще всего обнаруживаются в местах контактов серого и белого вещества и на границах территорий соседних кровеносных сосудов, где скорость кровотока снижается, что позволяет циркулирующим опухолевым клеткам успешно преодолеть гематоэнцефалический барьер и покинуть кровяное русло. Однако показано, что отдаление опухолевых клеток от стенок сосудов неизбежно приводило к их гибели. Действительно, метастазы злокачественных опухолей обнаруживались вдоль наружных стенок кровеносных сосудов мозга. Не случайно, именно в этом периваскулярном пространстве располагаются нейрональные стволовые клетки, поддержание и дифференцировка которых осуществляется в нормальном нейрогенезе факторами роста, например, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Эти же факторы обеспечивают и рост опухолевых клеток. Интересно, что клетки опухоли не только восприимчивы к сигналингу нормальных нейрональных стволовых клеток, но и сами, выделяя фактор BMP-2, могут форсировать дифференцировку нейрональных стволовых клеток в астроциты для своих нужд, поскольку стволовые клетки в отличие от астроцитов могут сдерживать рост опухолей [154, 155].

Известно, что ниши нормальных стволовых клеток взрослых защищены от действия иммунной системы [156], что благоприятно для дормантных ДОК. И нормальным стволовым клеткам, и дормантным ДОК свойственна сниженная антигенность, что согласуется с предположением, согласно которому ускользание от иммунного контроля является их общей чертой. Другой общей чертой может быть экспрессия убиквитинлигазы FBXW7, ингибирование которой нарушает покой лимфомных стволовых клеток и клеток аденокар-

циномы легкого, и способствует пробуждению dormantных ДОК опухоли молочной железы, а, следовательно, их уничтожению при проведении химиотерапии [48, 157, 158].

Другим убежищем dormantных ДОК или ОСК многих опухолей служат **легкие**. Как и в КМ, BMP4 (член семейства TGF- $\beta$ ), секретируется резидентными клетками и препятствует самообновлению клеток опухоли молочной железы. Способность ДОК взаимодействовать с ВКМ через рецепторы интегрина при заселении в легкие также способствует их dormantности и выживанию [46, 159].

Поскольку ДОК покидают пределы первичной опухоли по кровеносным или лимфатическим сосудам, первой преградой, с которой они встречаются в новом месте, является сосудистый эндотелий [78]. И не удивительно, что в различных экспериментальных моделях опухолей молочной железы, легких и меланомы ДОК тесно ассоциированы с васкулярной базальной мембраной. Это микроокружение, названное **периваскулярной нишей** (ПВН), участвует в дифференцировке и развитии нормальных тканей. ПВН содержат кислород, питательные вещества и паракринные факторы, обеспечивающие условия для пролиферации ДОК и ОСК [46, 160]. Известно, что в различных органах стволовые клетки располагаются именно в ПВН на концах капилляров, где их рост регулируется и поддерживается факторами, продуцируемыми эндотелием сосудов. При этом в такой нише поддержание состояния стволовых клеток сочетается с индукцией и поддержанием dormantности ДОК. ПВН в КМ индуцирует долговременную dormantность ДОК и защищает от химиотерапии, обеспечивая взаимодействие ДОК с помощью интегринов с молекулами фактора Виллебранда и лигандом интегрина VCAM1 [161]. Нарушение этих контактов интегрин-связывающими антителами приводило к пробуждению ДОК и уничтожению их при проведении химиотерапии.

Интересно, что dormantные и пролиферирующие клетки опухоли молочной железы занимают разные локусы в периваскулярных областях. Так, делящиеся клетки в метастазах обнаруживаются ближе к поверхности кости, а dormantные клетки располагаются ближе к перисинусоидальным венулам. Эти венулы экспрессируют молекулы адгезии E-селектины, характерные для клеток сосудов при воспалении, что способствует проникновению опухолевых клеток в КМ, и фактор SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), характерный для клеток стромы, который обеспечивает закрепление клеток в нише при взаимодействии с рецептором CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4) [162].

Подробно МСК в различных органах человека и животных, в том числе МСК пуповины, их роль

в dormantности и реактивации ДОК рассмотрена в обзоре [163].

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОДДЕРЖАНИЕ СОСТОЯНИЯ ДОРМАНТНОСТИ ДОК И ВЫХОД ИЗ НЕГО

### *Роль микроокружения*

Концепция обратимости злокачественного фенотипа опухолевых клеток подразумевает, что в определенном микроокружении, например, в эмбриональном, опухолевые клетки могут ремоделировать свои эпигенетические программы [164]. Обнаружено, что экстракт зародышей аксолотля вызывает подавление роста клеток опухоли молочной железы и индукцию их dormantности, в частности, активацию экспрессии ингибитора клеточного цикла p27 и ингибирование фосфорилирования опухолевого супрессора — белка ретинобластомы RB и ключевых сигнальных путей клеточной пролиферации [165]. Так, показано, каким образом гомеостаз микроокружения во вторичных органах-мишенях может поддерживать состояние dormantности опухолевых клеток, очевидно, аналогично тому, как это происходит в нишах покоящихся стволовых клеток взрослых организмов.

Если в ПМН создаются условия для успешного закрепления ДОК и их выживания в dormantном состоянии, то любые изменения в МН приводят к запуску клеточного цикла покоящихся в них ДОК и росту метастазов [48, 54, 100]. Изучена способность различных компонентов МН переводить резидентные dormantные ДОК из состояния покоя (как у стволовых клеток) в состояние самообновления и пролиферации. Этот перевод во многих случаях обеспечивается индукцией ЭМП и обретением ДОК свойств стволовых [109, 166].

**Внеклеточный матрикс (ВКМ)**, определяемый как неклеточный компонент ниши dormantных ДОК, — быстро меняющаяся и физиологически активная структура, окружающая клетки, он играет важную роль в межклеточных взаимодействиях. Высокоструктурированный в эмбриогенезе и тканевом гомеостазе, ВКМ становится разупорядоченным при метастазировании. ВКМ служит фоном, на котором физические и химические факторы создают dormantным клеткам условия покоя или пролиферации. Показано, что молекулярным переключателем dormantности клеток служит соотношение активности киназ ERK и p38MAPK при связывании с ВКМ — чем это соотношение больше, тем меньше dormantных клеток. Следовательно, ВКМ, влияя на выживаемость и пролиферацию ДОК, обуславливает их dormantность [47, 48, 167–170].

Показано, что в состоянии долговременной дормантности клетки прочно связаны с жестким матриксом с помощью интегрин  $\alpha 5 \beta 1$  и вследствие напряжений в клетке, вызванных Rho-ассоциированной киназой (ROCK). Более того, вероятно, возможность выхода из дормантного состояния обусловлена способностью матриксных металлопротеиназ расщеплять фибронектин I ВКМ и ослаблением этих связей [118].

Обнаружено также, что рецептор урокиназы (uPAR), мембранный гликопротеин, обеспечивающий взаимодействие клеток с ВКМ, связывается с интегринами клеток плоскоклеточного рака головы и шеи, что приводит к дезактивации в них митогенных каскадов и, следовательно, к дормантности [168, 171].

Такие компоненты ВКМ ПВН, как остеопонтин и тенацин С, также служат регуляторами выживания ОСК, их самообновления и пробуждения, влияя на экспрессию факторов транскрипции Wnt, Nanog и Oct4 (POU5F1) [46].

Существенно, что помимо влияния клеточных структур МН на состояние ДОК, сами резидентные ДОК могут обеспечивать благоприятные условия для своего роста или покоя. Показано, что ДОК опухоли молочной железы, например, могут активировать стромальные клетки, расположенные в непосредственной близости, для высвобождения периостина и тенацина С. Те, в свою очередь, активируют в дормантных ДОК пролиферативные сигнальные пути Wnt, Nanog и Oct4 стволовых клеток, приводя к метастатическому росту [100, 172, 173]. Интересно, что периостин, секретируемый новыми прорастающими кровеносными капиллярами в ПВН, вместе с фактором TGF- $\beta 1$  вызывал пролиферацию дормантных клеток опухоли молочной железы, тогда как тромбоспондин 1, секретируемый уже существующей нормальной микроваскулатурой, приводил к дормантности этих клеток [174].

#### *Роль аутофагии и апоптоза*

Известно, что нарушение адгезии ДОК к ВКМ может индуцировать аутофагию. Этот эволюционно консервативный механизм, запускаемый клетками для поддержания энергетического баланса при метаболическом стрессе, заключается в деградации поломанных белков, органелл и части цитозоля. Действительно, показано, что аутофагия регулирует выживание ОСК [175]. Аутофагия тесно связана с сигналами стресса и метаболическими изменениями. Показано, что аутофагия более присуща дормантным опухолевым клеткам, чем их пролиферирующим собратьям, что позволяет переживать стресс в состоянии покоя [157], а ингибирование аутофагии приводило к выходу из дормантного состояния [120, 158, 176].

Типы аутофагии и тонкие механизмы этого явления подробно рассмотрены в обзоре [177].

Известно, что за регуляцию апоптоза отвечают белки семейства ингибиторов митохондриального апоптоза Bcl-2. Показано, что сверхэкспрессия Bcl-2 свойственна стволовым клеткам опухолей молочной железы и предстательной железы, в последнем случае это обусловлено повышением экспрессии Notch и морфогенетического фактора Hedgehog, ответственных за самообновление и дифференцировку ОСК [178]. Другой пример взаимосвязи между апоптозом и поддержанием ОСК — канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин, нарушение которого приводит к выходу клеток из дормантного состояния [179, 180].

#### *Роль неоангиогенеза*

В ремоделировании микроокружения дормантных ДОК вовлечены также процессы, связанные с формированием новых сосудов. Дормантные клетки находятся в ПВН благодаря взаимодействиям с ее эндотелиальными клетками с помощью тромбоспондина 1, а прорастание новых сосудов стимулирует реактивацию дормантных клеток и рост опухоли за счет выработки ими периостина и TGF- $\beta 1$  [174]. При этом реактивации дормантных клеток опухоли молочной железы в легких способствует также ингибитор пути BMP (членов семейства TGF- $\beta$ ) — мембранный фактор Cосо [149]. Очевидно, это можно рассматривать как универсальный, орган-независимый механизм реактивации дормантных клеток [50].

Известно несколько факторов, регулирующих ангиогенез, включая фактор роста фибробластов (FGF), PDGF, фактор роста сосудистого эндотелия VEGF и IL-8 [181].

Известно также, что изменяется в опухолевой клетке, претерпевающей так называемое ангиогенное включение [182]: снижается экспрессия тромбоспондина (ингибитор ангиогенеза) и возрастает активность генов, до сих пор не связанных с дормантностью опухоли, таких как *ESM1* (специфическая молекула 1 эндотелиальных клеток), *TIMP3* (5'-эктонуклеотидаза, тканевый ингибитор металлопротеиназы 3), *EGFR* (рецептор эпидермального фактора роста), *IGF1R* (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1), *PI3K* (компонент сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы), *EphA5* (рецептор A5 эфрина) и *H2BK* (гистон H2BK) [46, 183]. Баланс между ангиогенным включением и дормантностью тонко регулируется факторами микроокружения, включая проангиогенный фактор VEGF, фактор PDGF, антиангиогенный тромбоспондин 1, ангиостатин и эндостатин [184].

*Роль воспалительной реакции и фиброза*

Подробное описание процессов, происходящих при хроническом воспалении, и в том числе, способствующих активации роста метастазов, приведено в обзоре [185]. Хроническое воспаление приводит к иммуносупрессии в микроокружении dormantных опухолевых клеток в результате привлечения M2-макрофагов, Treg-клеток, миелоидных супрессорных и других клеток и цитокинов. При этом наблюдается активация онкогенов, активация пролиферации и метастазирование. Этому способствуют и такие эпигенетические альтерации, как метилирование ДНК, модификация гистонов, ремоделирование хроматина и синтез некодирующих РНК. Например, обнаружено, что развитие воспалительной реакции, индуцированное клетками опухоли почки, способствовало росту метастазов в легких. При этом эпигенетическое ремоделирование хроматина привело к активации на уровне транскрипции экспрессии генов, связанных с воспалением. Показано, что воспаление часто сопровождается привлечением ассоциированных с опухолью фибробластов, ответственных за накопление коллагена и различных компонентов ВКМ, облегчающих пролиферацию и ангиогенез. Кроме того, такие фибробласты продуцируют различные цитокины, хемокины, включая остеоопонтин, CXCL1, CXCL2, CXCL12, CXCL13, IL-6, IL-1 $\beta$ , и CCL-5, изменяющие поведение окружающих эпителиальных клеток и способствующие пролиферации опухолевых клеток. Индукция воспалительной реакции бактериальными полисахаридами или табачным дымом в легких приводила к индукции ЭМП dormantных ДОК, экспрессии фактора ZEB1 и их реактивации [186]. Для понимания связи между повреждением здоровой ткани, воспалением и ростом опухоли проведено исследование, в котором показано, что нейтрофилы запускают Notch-зависимый сигнальный путь пролиферации клеток для регенерации поврежденной ткани. Таким образом, нейтрофилы ответственны и за создание благоприятных условий для появления у ДОК свойств стволовых клеток и последующего роста метастазов [187].

Нарушения в процессах заживления ран приводят к возникновению фиброза. Формирование фиброзоподобных очагов, обогащенных коллагеном типа I и фибронектином, создает среду, “разрешающую” реактивацию dormantных ДОК. Показано, что коллаген и фибронектин запускают сигнальный путь интегрин-1 $\beta$  (Int $\beta$ 1), активируя киназу фокальной адгезии FAK. Далее активируется киназа ERK, которая в свою очередь активирует киназу легких цепей миозина (MLCK), в результате образуются стресс-фибриллы F-актина и опухолевые клетки переходят из состояния покоя к пролиферации. Ингибирование активации ки-

назы MLCK или экспрессии Int $\beta$ 1 предотвращало реактивацию ДОК *in vitro* и *in vivo* [53, 188].

Показано также, что индуцируемый гипоксией многофункциональный фактор LOXL2 (lysyl oxidase like-2 protein), вызывал в фиброзоподобных очагах легких образование посттрансляционных сшивок коллагена типа I, продуцируемого фибробластами, что приводило к увеличению механической жесткости ВКМ, создавало условия для колонизации опухолевыми клетками и последующего формирования метастазов. Ингибирование LOXL2 препятствовало колонизации и метастазированию [189]. Интересно, что помимо участия в образовании фиброзных очагов вне клетки, внутриклеточный LOXL2 индуцирует ЭМП и способствует инвазивности, а также придает клеткам стволовые свойства, что приводит к их переходу из dormantного состояния к пролиферации и росту метастазов [190]. Моделирование воспалительной реакции в легких мышей с использованием вдыхания табачного дыма или закапывания в нос раствора полисахаридов выявило образование в межклеточном пространстве внеклеточных нейтрофильных ловушек (NET) из участков хроматина, связанных с протеолитическими ферментами, нейтрализующих чужеродные вещества. При этом ассоциированные с хроматином протеазы так ремоделируют ламинин, накапливающийся при воспалении, что он становится активатором интегрин  $\alpha$ 3 $\beta$ 1 на мембране опухолевых клеток, который запускает в клетке каскад FAK/ERK/MLCK/YAP. Фактор транскрипции YAP (yes-associated protein) активирует экспрессию генов, ответственных за пролиферацию dormantных опухолевых клеток молочной железы и формирование метастазов в легких [191].

Иммунологически два недуга – рак и туберкулез – очень похожи, но при этом исследования в области туберкулеза направлены преимущественно на поиск способов предупредить болезнь, тогда как изучение онкогенеза нацелено на уничтожение уже существующей болезни с помощью активации иммунной системы пациента [192]. Применение популярной противотуберкулезной вакцины БЦЖ (BCG, от *Bacillus Calmette–Guérin*) считается одним из наиболее эффективных методов лечения рака мочевого пузыря на ранних стадиях. БЦЖ не только индуцирует иммунный ответ, но также стимулирует образование NET. Однако в этих экспериментах *in vitro* и на мышинной модели опухоли мочевого пузыря показано, что инкубация клеток опухоли с препаратами NET приводила к снижению их подвижности, остановке клеточного цикла и апоптозу, т.е. наблюдался дозозависимый цитотоксический эффект [193]. Можно предположить, что подобное несоответствие данных объясняется, по-видимому, различиями в механизмах действия NET в зависимости от концентрации и вида клеток. Вероятно,

в нишах дормантных опухолевых клеток концентрация NET невелика, а их активирующее действие опосредуется модификациями ВКМ. При обработке клеток первичной опухоли *in vitro* NET оказывают цитотоксическое действие.

Интересно, что системное воспаление, как результат хирургического вмешательства, вызывает пролиферацию дормантных иммуногенных ДОК в различных органах, тогда как предоперационная терапия нестероидными противовоспалительными препаратами препятствует реактивации ДОК в легких [194].

#### *Роль иммунного контроля*

Существуют два возможных механизма, обуславливающих дормантность опухолевых клеток. Первый — это “арест” пролиферации, когда клетка не может делиться. И второй — это баланс между цитотоксичностью Т-лимфоцитов и ангиогенезом в нишах опухолевых клеток с последующей их активацией [167]. Если активность иммунной системы преобладает, то такие клетки элиминируются. Если преобладает активный ангиогенез, то, напротив, опухолевые клетки будут пролиферировать. Следовательно, если между этими двумя процессами соблюдается баланс, опухолевые клетки останутся дормантными. О роли иммунной системы организма в формировании метастазов стали догадываться при анализе результатов трансплантации органов. Известно, что обычно метастазы обнаруживаются через 20–35 мес. после удаления первичной опухоли [195]. Время же между трансплантацией и возможным появлением у реципиента метастазов меньше — 3–36 мес. в зависимости от вида опухоли и пересаженного органа. Эти наблюдения предполагают иммунный контроль скрытых новообразований и активное разрастание опухолевых клеток в условиях медикаментозной иммуносупрессии, необходимой для исключения отторжения пересаженного органа, т.е. в отсутствие иммунного контроля [196]. Однако трансплантация органа — это травмирующая операция, которая вызывает развитие воспалительной реакции, что также может привести к активации дормантных опухолевых клеток.

Помимо того, что клетки иммунной системы способствуют заселению ЦОК в ПМН, они определяют судьбу дормантных ДОК — сохраняются они в дормантном состоянии или будут уничтожены при попытке реактивации [79, 197]. Показано, что регуляторные Treg-клетки способствуют дормантности ДОК. Они высвобождают аденозин, который защищает покоящиеся клетки от окислительного стресса [198]. Кроме того, дормантные клетки защищены от Т-клеток, тогда как пролиферирующие клетки подвергаются их цитотоксическому действию [197].

На мышинной модели показано избирательное увеличение количества НК-клеток в печени в ближайшем окружении дормантных клеток опухоли молочной железы [199]. Адьювантная иммунотерапия на основе IL-15 обеспечивала увеличение числа НК-клеток, что способствовало поддержанию дормантного состояния опухолевых клеток посредством сигналов интерферона- $\gamma$ , и тем самым препятствовало развитию метастазов в печени и увеличивало срок жизни животных. Выход из состояния дормантности и рост метастазов обусловлен значительным сокращением области НК-клеток и конкурентным накоплением активированных звездчатых клеток. При этом оказалось, что секретируемый звездчатыми клетками хемокин CXCL12 блокировал активность НК-клеток, связываясь с их рецепторами CXCR4. Полученные данные доказывают роль соотношения НК и звездчатых клеток как главного переключателя покоя опухолевых клеток в печени [199].

Интересно, что факт сосуществования растущих опухолей и Т-клеток описан довольно давно [200]. В настоящее время известны внутриклеточные и внешние факторы, приводящие к неспособности Т-лимфоцитов элиминировать опухолевые клетки [201]. Это состояние, называемое истощением Т-клеток, характеризуется постепенно нарастающей потерей функций вплоть до полного исчезновения этих клеток. Подобное явление наблюдается при хронических вирусных и онкологических заболеваниях при длительном высоком уровне антигенной нагрузки. Секвенирование РНК единичных клеток из проб опухолей, околоопухолевых областей и крови 316 пациентов с 21 типом опухолей позволило сделать вывод, что программы транскрипции Т-клеток и их состояние в значительной степени зависят не только от типа опухолей, но и от их микроокружения, в частности от факторов TGF- $\beta$  и TNF- $\alpha$ , интерферонов, интерлейкинов и Т-хелперных клеток и Treg [202].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние дормантности — обратимого непролиферативного состояния покоя — свойственно многим клеткам животных, растений и микроорганизмов в неблагоприятных условиях, в том числе стволовым клеткам взрослых организмов, эмбриональным клеткам, ДОК, дающим отдаленные во времени и пространстве метастазы, и микобактериям туберкулеза при латентной форме инфекции. Опубликованы данные, свидетельствующие об универсальности основных регуляторных путей обретения дормантности. Так, в условиях гипоксии запускается экспрессия факторов транскрипции, останавливающих пролиферацию клеток, а недостаток питательных веществ способствует снижению клеточного метаболизма или переводу его с

использования глюкозы на нетрадиционные пути, например, использования липидов в качестве единственного источника углерода. Такие запрещающие сигналы свойственны нишам нормальных стволовых клеток. ПМН, формированию которых способствуют сигналы от первичных опухолей еще до заселения в них ДОК, располагаются вблизи или в нишах нормальных стволовых клеток в легких, печени, костном мозге. В таких нишах клетки невидимы для иммунной системы и защищены от цитотоксического действия химиотерапевтических препаратов. Степень активности микобактерий, как истинных внутриклеточных паразитов, регулируется сигналами, действующими в инфицируемых ими клетках. А именно, клетки *M. tuberculosis* становятся дормантными только в МСК. И в этом состоянии микобактерии также защищены от клеток иммунной системы и лекарственных средств. Существенно, что макрофаги, классические хозяева *M. tuberculosis*, не могут обеспечить им состояние дормантности, этим обусловлена успешность лекарственной терапии острой формы заболевания.

Нормальные стволовые клетки выходят из состояния покоя и начинают пролиферацию под действием разрешающих сигналов, обусловленных любыми изменениями в организме – например, нарушением целостности ткани в результате травмы. При этом высвобождаются ростовые факторы, развивается воспаление, прорастают новые кровеносные сосуды. Если принять, что среди ДОК находятся и ОСК, то естественно, их реактивация также произойдет в ответ на изменения в микроокружении, вызванные сходными факторами. Это также свидетельствует в пользу предположения об универсальности механизмов регуляции клеточной дормантности. Однако существуют некоторые особенности. *M. tuberculosis*, как внутриклеточный паразит, и опухолевые клетки, как внутриорганизменные патогены, могут сами ремоделировать свое микроокружение, запуская параллельные регуляторные пути собственной реактивации. Так, микобактерии индуцируют инфицированные ими МСК продуцировать экзосомы, которые захватываются макрофагами и индуцируют воспалительную реакцию и развитие болезни, а опухолевые клетки индуцируют стромальные клетки ниши высвободить матриксные факторы, активирующие регуляторные пути, обеспечивающие пролиферацию этих опухолевых клеток.

Написание настоящего обзора не потребовало специального финансирования.

В исследовании не использованы биологические материалы, полученные от людей или животных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dillekås H., Rogers M.S., Straume O. (2019) Are 90% of deaths from cancer caused by metastases? *Cancer Med.* **8**, 5574–5576.
2. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Peterson E.J.R., Abidi A.A., Arrieta-Ortiz M.L., Aguilar B., Yurkovich J.T., Kaur A., Pan M., Srinivas V., Shmulevich I., Baliga N.S. (2020) Intricate genetic programs controlling dormancy in *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Rep.* **31**, 107577.
4. Khan A., Hunter R.L., Jagannath C. (2016) Emerging role of mesenchymal stem cells during tuberculosis: the fifth element in cell mediated immunity. **101**, 45–52.
5. Batyrshina Y.R., Schwartz Y.S. (2019) Modeling of *Mycobacterium tuberculosis* dormancy in bacterial cultures. *Tuberculosis (Edinb.)*. **117**, 7–17.
6. Jindani A., Aber V.R., Edwards E.A., Mitchison D.A. (1980) The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respiratory Dis.* **121**, 939–949.
7. Wayne L.G. (1994) Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **13**, 908–914.
8. Schubert O.T., Ludwig C., Kogadeeva M., Zimmermann M., Rosenberger G., Gengenbacher M., Gillet L.C., Collins B.C., Röst H.L., Kaufmann S.H., Sauer U., Aebbersold R. (2015) Absolute proteome composition and dynamics during dormancy and resuscitation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell Host Microbe*. **18**, 96–108.
9. Gengenbacher M., Kaufmann S.H.E. (2012) *Mycobacterium tuberculosis*: success through dormancy. *FEMS Microbiol. Rev.* **36**, 514–532.
10. Davis J.M., Ramakrishnan L. (2009) The role of the granuloma in expansion and dissemination of early tuberculosis infection. *Cell*. **136**, 37–49.
11. Kundu M., Basu J. (2021) Applications of transcriptomics and proteomics for understanding dormancy and resuscitation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Microbiol.* **12**, 642487.
12. Mayito J., Andia I., Belay M., Jolliffe D.A., Keteete D.P., Reece S.T., Martineau A.R. (2019) Anatomic and cellular niches for *Mycobacterium tuberculosis* in latent tuberculosis infection. *J. Infect. Dis.* **219**, 685–694.
13. Paige C., Bishai W.R. (2010) Penitentiary or penthouse condo: the *Tuberculous granuloma* from the microbe's point of view. *Cell. Microbiol.* **12**, 301–309.
14. Volkman H.E., Pozos T.C., Zheng J., Davis J.M., Rawls J.F., Ramakrishnan L. (2010) *Tuberculous granuloma* induction via interaction of a bacterial secreted protein with host epithelium. *Science*. **327**, 466–469.
15. Cumming B.M., Rahman M.A., Lamprecht D.A., Rohde K.H., Saini V., Adamson J.H., Russell D.G., Steyn A.J.C. (2017) *Mycobacterium tuberculosis* arrests host cycle at the G1/S transition to establish long term infection. *PLoS Pathog.* **13**, e1006389.
16. Dutta N.K., Mehra S., Martinez A.N., Alvarez X., Renner N.A., Morici L.A., Pahar B., Maclean A.G.,



- Lackner A.A., Kaushal D. (2012) The stress-response factor SigH modulates the interaction between *Mycobacterium tuberculosis* and host phagocytes. *PLoS One*. **7**, e28958.
17. Raghuvanshi S., Sharma P., Singh S., Van Kaer L., Das G. (2010) *Mycobacterium tuberculosis* evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **107**, 21653–21658.
  18. Das B., Kashino S.S., Pulu I., Kalita D., Swami V., Yeger H., Felsher D.W., Campos-Neto A. (2013) CD271<sup>+</sup> bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci. Transl. Med.* **5**, 170ra13.
  19. Khan A., Mann L., Papanna R., Lyu M., Singh C.R., Olson S., Eissa N.T., Cirillo J., Das G., Hunter R.L., Jagannath C. (2017) Mesenchymal stem cells internalize *Mycobacterium tuberculosis* through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy. *Sci. Rep.* **7**, 15010.
  20. Fatima S., Kamble S.S., Dwivedi V.P., Bhattacharya D., Kumar S., Ranganathan A., Van Kaer L., Mohanty S., Das G. (2020) *Mycobacterium tuberculosis* programs mesenchymal stem cells to establish dormancy and persistence. *J. Clin. Invest.* **130**, 655–661.
  21. Garhyan J., Bhuyan S., Pulu I., Kalita D., Das B., Bhatnagar R. (2015) Preclinical and clinical evidence of *Mycobacterium tuberculosis* persistence in the hypoxic niche of bone marrow mesenchymal stem cells after therapy. *Am. J. Pathol.* **185**, 1924–1934.
  22. Tornack J., Reece S.T., Bauer W.M., Vogelzang A., Bandermann S., Zedler U., Stingl G., Kaufmann S.H., Melchers F. (2017) Human and mouse hematopoietic stem cells are a depot for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*. **12**, e0169119.
  23. Singh V.K., Mishra A., Bark S., Mani A., Subbian S., Hunter R.L., Jagannath C., Khan A. (2020) Human mesenchymal stem cell based intracellular dormancy model of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect.* **22**, 423–431.
  24. Kim S., Kim T.M. (2019) Generation of mesenchymal stem-like cells for producing extracellular vesicles. *World J. Stem Cells*. **11**, 270–280.
  25. Wang L.T., Ting C.H., Yen M.L., Liu K.J., Sytwu H.K., Wu K.K., Yen B.L. (2016) Human mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment towards immune- and inflammation-mediated diseases: review of current clinical trials. *J. Biomed. Sci.* **23**, 76.
  26. Chow L., Johnson V., Impastato R., Coy J., Strumpf A., Dow S. (2020) Antibacterial activity of human mesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells. *Stem Cells Transl. Med.* **9**, 235–249.
  27. Khan A., Jagannath C. (2019) Interactions of *Mycobacterium tuberculosis* with human mesenchymal stem cells. in: *Tuberculosis Host-Pathogen Interactions*. Eds Cirillo J., Kong Y. Springer, Cham. 95–111.
  28. Wortzel I., Dror S., Kenific C.M., Lyden D. (2019) Exosome-mediated metastasis: communication from a distance. *Dev. Cell*. **49**, 347–360.
  29. Mathieu M., Martin-Jaular L., Lavie G., Théry C. (2019) Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat. Cell Biol.* **21**, 9–17.
  30. Liu M., Wang Z., Ren S., Zhao H. (2021) Exosomes derived from *Mycobacterium tuberculosis*-infected MSCs induce a pro-inflammatory response of macrophages. *Aging* (Albany NY). **13**, 11595–11609.
  31. Tyagi P., Pal V. K., Agrawal R., Singh S., Srinivasan S., Singh A. (2020) *Mycobacterium tuberculosis* reactivates HIV-1 via exosome-mediated resetting of cellular redox potential and bioenergetics. *mBio*. **11**, e03293-19.
  32. Li L., Mendis N., Trigui H., Oliver J.D., Faucher S.P. (2014) The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Front. Microbiol.* **5**, 258.
  33. Salina E.G., Mollenkopf H.J., Kaufmann S.H.E., Kaprelyants A.S. (2009) *M. tuberculosis* gene 749 expression during transition to the “non-culturable” state. *Acta Naturae*. **1**, 73–77.
  34. Gopinath V., Raghunandan S., Gomez R.L., Jose L., Surendran A., Ramachandran R., Pushparajan A.R., Mundayoor S., Jaleel A., Kumar R.A. (2015) Profiling the proteome of *Mycobacterium tuberculosis* during dormancy and reactivation. *Mol. Cell. Proteomics*. **14**, 2160–2176.
  35. Joshi H., Kandari D., Bhatnagar R. (2021) Insights into the molecular determinants involved in *Mycobacterium tuberculosis* persistence and their therapeutic implications. *Virulence*. **12**, 2721–2749.
  36. Trutneva K.A., Shleeva M.O., Demina G.R., Vostroknutova G.N., Kaprelyants A.S. (2020) One-year old dormant, “non-culturable” *Mycobacterium tuberculosis* preserves significantly diverse protein profile. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **10**, 26.
  37. Chang D.P.S., Guan X.L. (2021) Metabolic versatility of *Mycobacterium tuberculosis* during infection and dormancy. *Metabolites*. **11**, 88.
  38. Rittershaus E.S.C., Baek S.H., Sasseti C.M. (2013) The normalcy of dormancy: common themes in microbial quiescence. *Cell Host Microbe*. **13**, 643–651.
  39. Shleeva M.O., Kudykina Y.K., Vostroknutova G.N., Suzina N.E., Mulyukin A.L., Kaprelyants A.S. (2011) Dormant ovoid cells of *Mycobacterium tuberculosis* are formed in response to gradual external acidification. *Tuberculosis*. **91**, 146–154.
  40. Anuchin A.M., Mulyukin A.L., Suzina N.E., Duda V.I., El-Registan G.I., Kaprelyants A.S. (2009) Dormant forms of *Mycobacterium smegmatis* with distinct morphology. *Microbiology*. **155**, 1071–1079.
  41. Raghunandan S., Jose L., Gopinath V., Kumar R.A. (2019) Comparative label-free lipidomic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* during dormancy and reactivation. *Sci. Rep.* **9**, 3660.
  42. Karakousis P.C., Williams E.P., Bishai W.R. (2008) Altered expression of isoniazid-regulated genes in drug-treated dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.* **61**, 323–331.
  43. Du P., Sohaskey C.D., Shi L. (2016) Transcriptional and physiological changes during *Mycobacterium tuberculosis* reactivation from non-replicating persistence. *Front. Microbiol.* **7**, 1346.
  44. Ai J.-W., Ruan Q.-L., Liu Q.-H., Zhang W.-H. (2016) Updates on the risk factors for latent tuberculosis reac-

- tivation and their managements. *Emerg. Microbes Infect.* **5**, e10.
45. Endo H., Inoue M. (2019) Dormancy in cancer. *Cancer Sci.* **110**, 474–480.
  46. Sistigu A., Musella M., Galassi C., Vitale I., De Maria R. (2020) Tuning cancer fate: tumor microenvironment's role in cancer stem cell quiescence and reawakening. *Front. Immunol.* **11**, 2166.
  47. Aguirre-Ghiso J.A. (2007) Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat. Rev. Cancer.* **7**, 834–846.
  48. Risson E., Nobre A.R., Maguer-Satta V., Aguirre-Ghiso J.A. (2020) The current paradigm and challenges ahead for the dormancy of disseminated tumor cells. *Nat. Cancer.* **1**, 672–680.
  49. Boire A., Coffelt S.B., Quezada S.A., Vander Heiden M.G., Weeraratna A.T. (2019) Tumour dormancy and reawakening: opportunities and challenges. *Trends Cancer.* **5**, 762–765.
  50. Phan T.G., Croucher P.I. (2020) The dormant cancer cell life cycle. *Nat. Rev. Cancer.* **20**, 398–411.
  51. Khoo W.H., Ledergor G., Weiner A., Roden D.L., Terry R.L., McDonald M.M., Chai R.C., De Veirman K., Owen K.L., Opperman K.S., Vandyke K., Clark J.R., Seckinger A., Kovacic N., Nguyen A., Mohanty S.T., Pettitt J.A., Xiao Y., Corr A.P., Seeliger C., Novotny M., Lasken R.S., Nguyen T.V., Oyajobi B.O., Aftab D., Swarbrick A., Parker B., Hewett D.R., Hose D., Vanderkerken K., Zannettino A.C.W., Amit I., Phan T.G., Croucher P.I. (2019) A niche-dependent myeloid transcriptome signature defines dormant myeloma cells. *Blood.* **134**, 30–43.
  52. Loh E., Couch F.J., Hendricksen C., Farid L., Kelly P.F., Acker M.A., Tomaszewski J.E., Malkowicz S.B., Weber B.L. (1997) Development of donor-derived prostate cancer in a recipient following orthotopic heart transplantation. *JAMA.* **277**, 133–137.
  53. Sauer S., Reed D.R., Ihnat M., Hurst R.E., Warshawsky D., Barkan D. (2021) Innovative approaches in the battle against cancer recurrence: novel strategies to combat dormant disseminated tumor cells. *Front. Oncol.* **11**, 659963.
  54. Aguirre-Ghiso J.A., Sosa M.S. (2018) Emerging topics on disseminated cancer cell dormancy and the paradigm of metastasis. *Ann. Rev. Cancer Biol.* **2**, 377–393.
  55. Sano N., Marion-Poll A. (2021) ABA metabolism and homeostasis in seed dormancy and germination. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 5069.
  56. Воронина А.С., Пшенникова Е.С. (2020) Стволовые клетки растений. *Молекуляр. биология.* **54**, 187–203.
  57. Fukuyama M., Rougvie A.E., Rothman J.H. (2006) *C. elegans* DAF-18/PTEN mediates nutrient-dependent arrest of cell cycle and growth in the germline. *Curr. Biol.* **16**, 773–779.
  58. Hamatani T., Daikoku T., Wang H., Matsumoto H., Carter M.G., Ko M.S., Dey S.K. (2004) Global gene expression analysis identifies molecular pathways distinguishing blastocyst dormancy and activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**, 10326–10331.
  59. Scognamiglio R., Cabezas-Wallscheid N., Thier M.C., Altamura S., Reyes A., Prendergast Á.M., Baumgärtner D., Carnevalli L.S., Atzberger A., Haas S., von Paleske L., Boroviak T., Wörsdörfer P., Essers M.A., Kloz U., Eisenman R.N., Edenhofer F., Bertone P., Huber W., van der Hoeven F., Smith A., Trumpp A. (2016) Myc depletion induces a pluripotent dormant state mimicking diapause. *Cell.* **164**, 668–680.
  60. Meller C.L., Meller R., Simon R.P., Culpepper K.M., Podrabsky J.E. (2012) Cell cycle arrest associated with anoxia-induced quiescence, anoxic preconditioning, and embryonic diapause in embryos of the annual killifish *Austrofundulus limnaeus*. *J. Comp. Physiol. B.* **182**, 909–920.
  61. Ptak G.E., Tacconi E., Czernik M., Toschi P., Modlinski J.A., Loi P. (2012) Embryonic diapause is conserved across mammals. *PLoS One.* **7**, e33027.
  62. Yoshida G.J. (2018) Emerging roles of Myc in stem cell biology and novel tumor therapies. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **37**, 173.
  63. Adam A.P., George A., Schewe D., Bragado P., Iglesias B.V., Ranganathan A.C., Kourtidis A., Conklin D.S., Aguirre-Ghiso J.A. (2009) Computational identification of a p38SAPK regulated transcription factor network required for tumor cell quiescence. *Cancer Res.* **69**, 5664–5672.
  64. Dhimolea E., de Matos Simoes R., Kansara D., Al'Khafaji A., Bouysson J, Weng X., Sharma S., Raja J., Awate P., Shirasaki R., Tang H., Glassner B.J. Liu Z., Gao D., Bryan J., Bender S., Roth J., Scheffer M., Jeselsohn R., Gray N.S., Georgakoudi I., Vazquez F., Tsherniak A., Chen Y., Welm A., Duy C., Melnick A., Bartholdy B., Brown M., Culhane A.C., Mitsiades C.S. (2021) An embryonic diapause-like adaptation with suppressed myc activity enables tumor treatment persistence. *Cancer Cell.* **39**, 240–256.
  65. Rehman S.K., Haynes J., Collignon E., Brown K.R., Wang Y., Nixon A.M.L., Bruce J.P., Wintersinger J.A., Singh Mer A., Lo E.B.L., Leung C., Lima-Fernandes E., Pedley N.M., Soares F., McGibbon S., He H.H., Pollet A., Pugh T.J., Haibe-Kains B., Morris Q., Ramalho-Santos M., Goyal S., Moffat J., O'Brien C.A. (2021) Colorectal cancer cells enter a diapause-like dtp state to survive chemotherapy. *Cell.* **184**, 226–242.
  66. Santos-de-Frutos K., Djouder N. (2021) When dormancy fuels tumour relapse. *Commun Biol.* **4**, 747.
  67. Orford K.W., Scadden D.T. (2008) Deconstructing stem cell self-renewal: genetic insights into cell-cycle regulation. *Nat. Rev. Genet.* **9**, 115–128.
  68. Nieto M.A. (2013) Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. *Science.* **342**, 1234850.
  69. Lamouille S., Xu J., Derynck R. (2014) Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **15**, 178–196.
  70. Taneyhill L.A., Schiffracher A.T. (2017) Should I stay or should I go? Cadherin function and regulation in the neural crest. *Genesis.* **55**, e23028.
  71. Yu M., Bardia A., Wittner B.S., Stott S.L., Smas M.E., Ting D.T., Isakoff S.J., Ciciliano J.C., Wells M.N., Shah A.M., Concannon K.F., Donaldson M.C., Sequist L.V., Brachtel E., Sgroi D., Baselga J., Ra-

- maswamy S., Toner M., Haber D.A., Maheswaran S. (2013) Circulating breast tumor cells exhibit dynamic changes in epithelial and mesenchymal composition. *Science*. **339**, 580–584.
72. Raimondi C., Gradilone A., Naso G., Vincenzi B., Petracca A., Nicolazzo C., Palazzo A., Saltarelli R., Spremberg F., Cortesi E., Gazzaniga P. (2011) Epithelial-mesenchymal transition and stemness features in circulating tumor cells from breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* **130**, 449–455.
  73. Jie X.X., Zhang X.Y., Xu C.J. (2017) Epithelial-to-mesenchymal transition, circulating tumor cells and cancer metastasis: mechanisms and clinical applications. *Oncotarget*. **8**, 81558–81571.
  74. Ryser M.D., Mallo D., Hall A., Hardman T., King L.M., Tatishchev S., Sorribes I.C., Maley C.C., Marks J.R., Hwang E.S., Shibata D. (2020). Minimal barriers to invasion during human colorectal tumor growth. *Nat. Commun.* **11**, 1280.
  75. Brabletz T., Jung A., Reu S., Porzner M., Hlubek F., Kunz-Schughart L.A., Knuechel R., Kirchner T. (2001) Variable b-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **98**, 10356–10361.
  76. Hay E.D. (1991) Collagen and other matrix proteins in embryogenesis. In: *Cell Biology of the Extracellular Matrix*. Ed. Hay E.D. New York: Plenum Press.
  77. Ksiązkiewicz M., Markiewicz A., Zaczek A.J. (2012) Epithelial-mesenchymal transition, A hallmark in metastasis formation linking circulating tumor cells and cancer stem cells. *Pathobiology*. **79**, 195–208.
  78. Dasgupta A., Lim A.R., Ghajar C.M. (2017) Circulating and disseminated tumor cells: harbingers or initiators of metastasis? *Mol. Oncol.* **11**, 40–61.
  79. Tinganelli W., Durante M. (2020) Tumor hypoxia and circulating tumor cells. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 9592.
  80. Barrak N.H., Khajah A., Luqmani Y.A. (2020) Hypoxic environment may enhance migration/penetration of endocrine resistant MCF7- derived breast cancer cells through monolayers of other non-invasive cancer cells *in vitro*. *Sci. Rep.* **10**, 1127.
  81. Micalizzi D.S., Haber D.A., Maheswaran S. (2017) Cancer metastasis through the prism of epithelial-to-mesenchymal transition in circulating tumor cells. *Mol. Oncol.* **11**, 770–780.
  82. Fitzgerald D.M., Hastings P.J., Rosenberg S.M. (2017) Stress-induced mutagenesis: implications in cancer and drug resistance. *Annu. Rev. Cancer Biol.* **1**, 119–140.
  83. Sun H., Lu Z., Singh A., Zhou Y., Zheng E., Zhou M., Wang J., Wu X., Hu Z., Gu Z., Campbell J.L., Zheng L., Shen B. (2021) Error-prone, stress-induced 3' flap-based Okazaki fragment maturation supports cell survival. *Science*. **374**, 1252–1258.
  84. Vera-Ramirez L., Hunter K.W. (2017) Tumor cell dormancy as an adaptive cell stress response mechanism. *F1000Res*. **6**, 2134.
  85. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. (2017) Emerging biological principles of metastases. *Cell*. **168**, 670–691.
  86. Paoli P., Giannoni E., Chiarugi P. (2013) Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim. Biophys. Acta*. **1833**, 3481–3498.
  87. Meulemans D., Bronner-Fraser M. (2004) Gene-regulatory interactions in neural crest evolution and development. *Dev. Cell*. **7**, 291–299.
  88. Пшенникова Е.С., Воронина А.С. (2019) Нервный гребень – своеобразная популяция эмбриональных клеток. *Молекуляр. биология*. **53**, 256–267.
  89. Aceto N., Toner M., Maheswaran S., Haber D.A. (2015) En route to metastasis: circulating tumor cell clusters and epithelial-to-mesenchymal transition. *Trends Cancer*. **1**, 44–52.
  90. Al-Mehdi A.B., Tozawa K., Fisher A.B., Shientag L., Lee A., Muschel R.J. (2000) Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis. *Nat. Med.* **6**, 100–102.
  91. Goto W., Kashiwagi S., Asano Y., Takada K., Takahashi K., Hatano T., Takashima T., Tomita S., Motomura H., Ohsawa M., Hirakawa K., Ohira M. (2017) Circulating tumor cell clusters-associated gene ploglobin is a significant prognostic predictor in patients with breast cancer. *Biomark. Res.* **5**, 19.
  92. Gkoutela S., Castro-Giner F., Szczerba B.M., Vetter M., Landin J., Scherrer R., Krol I., Scheidmann M.C., Beisel C., Stirnimann C.U., Kurzeder C., Heinzelmann-Schwarz V., Rochlitz C., Weber W.P., Aceto N. (2019) Circulating tumor cell clustering shapes DNA methylation to enable metastasis seeding. *Cell*. **176**, 98–112.
  93. Au S.H., Storey B.D., Moore J.C., Tang Q., Chen Y.L., Javaid S., Sarioglu A.F., Sullivan R., Madden M.W., O'Keefe R., Haber D.A., Maheswaran S., Langenau D.M., Stott S.L., Toner M. (2016) Clusters of circulating tumor cells traverse capillary-sized vessels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **113**, 4947–4952.
  94. Yang M.H., Imrali A., Heeschen C. (2015) Circulating cancer stem cells: the importance to select. *Chin. J. Cancer Res.* **27**, 437–449.
  95. Aceto N., Bardia A., Miyamoto D.T., Donaldson M.C., Wittner B.S., Spencer J.A., Yu M., Pely A., Engstrom A., Zhu H., Brannigan B.W., Kapur R., Stott S.L., Shioda T., Ramaswamy S., Ting D.T., Lin C.P., Toner M., Haber D.A., Maheswaran S. (2014) Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*. **158**, 1110–1122.
  96. Hamidi H., Ivaska J. (2018) Every step of the way: Integrins in cancer progression and metastasis. *Nat. Rev. Cancer*. **18**, 533–548.
  97. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M., Molina H., Kohsaka S., Di Giannatale A., Ceder S., Singh S., Williams C., Sotgiu N., Uryu K., Pharmed L., King T., Bojmar L., Davies A.E., Ararso Y., Zhang T., Zhang H., Hernandez J., Weiss J.M., Dumont-Cole V.D., Kramer K., Wexler L.H., Narendran A., Schwartz G.K., Healey J.H., Sandstrom P., Labori K.J., Kure E.H., Grandgenett P.M., Hollingsworth M.A., de Sousa M., Kaur S., Jain M., Mallya K., Batra S.K., Jarnagin W.R., Brady M.S., Fodstad O., Muller V., Pantel K., Minn A.J., Bissell M.J., Garcia B.A., Kang Y., Rajasekhar V.K., Ghajar C.M., Matei I., Peinado H., Bromberg J.,

- Lyden D. (2015) Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. **527**, 329–335.
98. Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. (2009) Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat. Rev. Cancer*. **9**, 274–284.
99. Gao Y., Bado I., Wang H., Zhang W., Rosen J.M., Zhang X.H. (2019) Metastasis organotropism: redefining the congenial soil. *Dev. Cell*. **49**, 375–391.
100. Hen O., Barkan D. (2019) Dormant disseminated tumor cells and cancer stem/progenitor-like cells, similarities and opportunities. *Semin. Oncol.* **60**, 157–165.
101. Ghajar C.M. (2015) Metastasis prevention by targeting the dormant niche. *Nat. Rev. Cancer*. **15**, 238–247.
102. Guitart A.V., Hammoud M., Dello Sbarba P., Ivanovic Z., Praloran V. (2010) Slowcycling/quiescence balance of hematopoietic stem cells is related to physiological gradient of oxygen. *Exp. Hematol.* **38**, 847–851.
103. Liberti M.V., Locasale J.W. (2016) The Warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends Biochem. Sci.* **41**, 211–218.
104. Pierce G.B., Speers W.C. (1988) Tumors as caricatures of the process of tissue renewal: prospects for therapy by directing differentiation. *Cancer Res.* **48**, 1996–2004.
105. Weissman I.L. (2000) Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. **100**, 157–168.
106. Hannen R., Bartsch J.W. (2018) Essential roles of telomerase reverse transcriptase hTERT in cancer stemness and metastasis. *FEBS Lett.* **592**, 2023–2031.
107. Young H.E., Black A.C. (2004) Adult stem cells. *J. Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* **276**, 75–102.
108. Takahashi K., Yamanaka S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. **126**, 663–676.
109. Senga S.S., Grose R.P. (2021) Hallmarks of cancer—the new testament. *Open Biol.* **11**, 200358.
110. Stevanovic M., Kovacevic-Grujicic N., Mojsin M., Milivojevic M., Drakulic D. (2021) SOX transcription factors and glioma stem cells: choosing between stemness and differentiation. *World J. Stem Cells*. **13**, 1417–1445.
111. Bonnet D., Dick J.E. (1997) Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* **3**, 730–737.
112. Carvalho J. (2020) Cell reversal from a differentiated to a stem-like state at cancer initiation. *Front. Oncol.* **10**, 541.
113. Milanovic M., Fan D.N.Y., Belenki D., Däbritz J.H.M., Zhao Z., Yu Y., Dörr J.R., Dimitrova L., Lenze D., Monteiro Barbosa I.A., Mendoza-Parra M.A., Kanashova T., Metzner M., Pardon K., Reimann M., Trumpp A., Dörken B., Zuber J., Gronemeyer H., Hummel M., Dittmar G., Lee S., Schmitt C.A. (2018) Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature*. **553**, 96–100.
114. Zon L.I. (2008) Intrinsic and extrinsic control of haematopoietic stem-cell self-renewal. *Nature*. **453**, 306–313.
115. Sturmlechner I., Zhang C., Sine C.C., van Deursen E.J., Jegannathan K.B., Hamada N., Grasic J., Friedman D., Stutchman J.T., Can I., Hamada M., Lim D.Y., Lee J.H., Ordog T., Laberge R.M., Shapiro V., Baker D.J., Li H., van Deursen J.M. (2021) p21 produces a bioactive secretome that places stressed cells under immunosurveillance. *Science*. **374**, eabb3420.
116. Walcher L., Kistenmacher A.K., Suo H., Kitte R., Gluczek S., Strauß A., Blaudszun A.R., Yevsa T., Fricke S., Kossatz-Boehlert U. (2020) Cancer stem cells—origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies. *Front. Immunol.* **11**, 1280.
117. Crea F., Nur Saidy N.R., Collins C.C., Wang Y. (2015) The epigenetic/noncoding origin of tumor dormancy. *Trends Molec. Med.* **21**, 206–211.
118. Barney L.E., Hall C.L., Schwartz A.D., Parks A.N., Sparages C., Galarza S., Platt M.O., Mercurio A.M., Peyton S.R. (2020) Tumor cell-organized fibronectin maintenance of a dormant breast cancer population. *Sci. Adv.* **6**, eaaz4157.
119. Shiozawa Y., Berry J.E., Eber M.R., Jung Y., Yumoto K., Cackowski F.C., Yoon H.J., Parsana P., Mehra R., Wang J., McGee S., Lee E., Nagrath S., Pienta K.J., Taichman R.S. (2016) The marrow niche controls the cancer stem cell phenotype of disseminated prostate cancer. *Oncotarget*. **7**, 41217–41232.
120. Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A. (2014) Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat. Rev. Cancer*. **14**, 611–622.
121. Kobayashi A., Okuda H., Xing F., Pandey P.R., Watabe M., Hirota S., Pai S.K., Liu W., Fukuda K., Chambers C., Wilber A., Watabe K. (2011) Bone morphogenetic protein 7 in dormancy and metastasis of prostate cancer stem-like cells in bone. *J. Exp. Med.* **208**, 2641–2655.
122. Yang A., Qin S., Schulte B.A., Ethier S.P., Tew K.D., Wang G.Y. (2017) MYC inhibition depletes cancer stem-like cells in triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* **77**, 6641–6650.
123. Wei S.C., Yang J. (2016) Forcing through tumor metastasis: the interplay between tissue rigidity and epithelial-mesenchymal transition. *Trends Cell Biol.* **26**, 111–120.
124. De Cock J.M., Shibue T., Dongre A., Keckesova Z., Reinhardt F., Weinberg R.A. (2016) Inflammation triggers Zeb1-dependent escape from tumor latency. *Cancer Res.* **76**, 6778–6784.
125. Paget S. (1889) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev.* **8**, 98–101.
126. Schofield R. (1978) The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cell.* **4**, 7–25.
127. Ossowski L., Reich E. (1983) Changes in malignant phenotype of a human carcinoma conditioned by growth environment. *Cell*. **33**, 323–333.
128. Fu T., Dai L.J., Wu S.Y., Xiao Y., Ma D., Jiang Y.Z., Shao Z.M. (2021) Spatial architecture of the immune microenvironment orchestrates tumor immunity and therapeutic response. *J. Hematol. Oncol.* **14**, 98.

129. Korneva Yu.S., Ukrainets R.V. (2019) Principles of premetastatic niche formation. *J. Mod. Oncol.* **21**, 6–9.
130. Peinado H., Zhang H., Matei I.R., Costa-Silva B., Hoshino A., Rodrigues G., Psaila B., Kaplan R.N., Bromberg J.F., Kang Y., Bissell M.J., Cox T.R., Giaccia A.J., Ertel J.T., Hiratsuka S., Ghajar C.M., Lyden D. (2017) Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat. Rev. Cancer.* **17**, 302–317.
131. Ingangi V., Minopoli M., Ragone C., Motti M.L., Carriero M.V. (2019) Role of microenvironment on the fate of disseminating cancer stem cells. *Front. Oncol.* **9**, 82.
132. Giles A.J., Reid C.M., Evans J.D., Murgai M., Vicioso Y., Highfill S.L., Kasai M., Vahdat L., Mackall C.L., Lyden D., Wexler L., Kaplan R.N. (2016) Activation of hematopoietic stem/progenitor cells promotes immunosuppression within the pre-metastatic niche. *Cancer Res.* **76**, 1335–1347.
133. Liu Y., Cao X. (2016) Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis. *J. Mol. Med.* **94**, 509–522.
134. Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G., Hergueta-Redondo M., Williams C., Garcia-Santos G., Ghajar C., Nitoro-Hoshino A., Hoffman C., Badal K., Garcia B.A., Callahan M.K., Yuan J., Martins V.R., Skog J., Kaplan R.N., Brady M.S., Wolchok J.D., Chapman P.B., Kang Y., Bromberg J., Lyden D. (2012) Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat. Med.* **18**, 883–891.
135. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C., MacDonald D.D., Jin D.K., Shido K., Kerns S.A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J.L., Altorki N., Port E.R., Ruggero D., Shmelkov S.V., Jensen K.K., Rafii S., Lyden D. (2005) VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature.* **438**, 820–827.
136. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T.L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M., Molina H., Kohsaka S., Di Giannatale A., Ceder S., Singh S., Williams C., Sotopon N., Uryu K., Pharmed L., King T., Bojmar L., Davies A.E., Ararso Y., Zhang T., Zhang H., Hernandez J., Weiss J.M., Dumont-Cole V.D., Kramer K., Wexler L.H., Narendran A., Schwartz G.K., Healey J.H., Sandstrom P., Labori K.J., Kure E.H., Grandgenett P.M., Hollingsworth M.A., de Sousa M., Kaur S., Jain M., Mallya K., Batra S.K., Jarnagin W.R., Brady M.S., Fodstad O., Muller V., Pantel K., Minn A.J., Bissell M.J., Garcia B.A., Kang Y., Rajasekhar V.K., Ghajar C.M., Matei I., Peinado H., Bromberg J., Lyden D. (2015) Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature.* **527**, 329–335.
137. Liu Y., Gu Y., Han Y., Zhang Q., Jiang Z., Zhang X., Huang B., Xu X., Zheng J., Cao X. (2016) Tumor exosomal RNAs promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial TLR3 to recruit neutrophils. *Cancer Cell.* **30**, 243–256.
138. Akoto T., Saini S. (2021) Role of exosomes in prostate cancer metastasis. *Int. J. Molec. Sci.* **22**, 3528.
139. Costa-Silva B., Aiello N.M., Ocean A.J., Singh S., Zhang H., Thakur B.K., Becker A., Hoshino A., Mark M.T., Molina H., Xiang J., Zhang T., Theilens T.M., Garcia-Santos G., Williams C., Ararso Y., Huang Y., Rodrigues G., Shen T.L., Labori K.J., Lothe I.M., Kure E.H., Hernandez J., Doussot A., Ebbesen S.H., Grandgenett P.M., Hollingsworth M.A., Jain M., Mallya K., Batra S.K., Jarnagin W.R., Schwartz R.E., Matei I., Peinado H., Stanger B.Z., Bromberg J., Lyden D. (2015) Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat. Cell. Biol.* **17**, 816–826.
140. Lin D., Chen X., Lin Z., Lin J., Liu Y., Liu D. (2021) Paper-supported co-culture system for dynamic investigations of the lung-tropic migration of breast cancer cells. *Biomed. Mater.* **16**, 025028.
141. Lin R., Wang S., Zhao R.C. (2013) Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model. *Mol. Cell. Biochem.* **383**, 13–20.
142. Abravanel D.L., Belka G.K., Pan T.C., Pant D.K., Collins M.A., Sterner C.J., Chodosh L.A. (2015) Notch promotes recurrence of dormant tumor cells following HER2/neu-targeted therapy. *J. Clin. Invest.* **125**, 2484–2496.
143. Capulli M., Hristova D., Valbret Z., Carys K., Arjan R., Maurizi A., Masedu F., Cappariello A., Rucci N., Teti A. (2019) Notch2 pathway mediates breast cancer cellular dormancy and mobilisation in bone and contributes to haematopoietic stem cell mimicry. *Br. J. Cancer.* **121**, 157–171.
144. Yamazaki S., Iwama A., Takayanagi S., Eto K., Ema H., Nakauchi H. (2009) TGF-beta as a candidate bone marrow niche signal to induce hematopoietic stem cell hibernation. *Blood.* **113**, 1250–1256.
145. Lawson M.A., McDonald M.M., Kovacic N., Hua Khoo W., Terry R.L., Down J., Kaplan W., Paton-Hough J., Fellows C., Pettitt J.A., Neil Dear T., Van Valckenborgh E., Baldock P.A., Rogers M.J., Eaton C.L., Vanderkerken K., Pettit A.R., Quinn J.M., Zannettino A.C., Phan T.G., Croucher P.I. (2015) Osteoclasts control reactivation of dormant myeloma cells by remodelling the endosteal niche. *Nat. Commun.* **6**, 8983.
146. Lu X., Mu E., Wei Y., Riethdorf S., Yang Q., Yuan M., Yan J., Hua Y., Tiede B.J., Lu X., Haffty B.G., Pantel K., Massagué J., Kang Y. (2011) VCAM-1 promotes osteolytic expansion of indolent bone micrometastasis of breast cancer by engaging  $\alpha 4 \beta 1$ -positive osteoclast progenitors. *Cancer Cell.* **20**, 701–714.
147. Weilbaecher K.N., Guise T.A., McCauley L.K. (2011) Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat. Rev. Cancer.* **11**, 411–425.
148. Luo X., Fu Y., Loza A.J., Murali B., Leahy K.M., Ruhland M.K., Gang M., Su X., Zamani A., Shi Y., Lavine K.J., Ornitz D.M., Weilbaecher K.N., Long F., Novack D.V., Faccio R., Longmore G.D., Stewart S.A. (2016) Stromal-initiated changes in the bone promote metastatic niche development. *Cell Rep.* **14**, 82–92.
149. Gao H., Chakraborty G., Lee-Lim A.P., Mo Q., Decker M., Vonica A., Shen R., Brogi E., Brivanlou A.H., Giancotti F.G. (2012) The BMP inhibitor

- Coco reactivates breast cancer cells at lung metastatic sites. *Cell*. **150**, 764–779.
150. Ruppender N., Larson S., Lakely B., Kollath L., Brown L., Coleman I., Coleman R., Nguyen H., Nelson P.S., Corey E., Snyder L.A., Vessella R.L., Morrissey C., Lam H.M. (2015) Cellular adhesion promotes prostate cancer cells escape from dormancy. *PLoS One*. **10**, e0130565.
  151. Trumpp A., Essers M., Wilson A. (2010) Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat. Rev. Immunol.* **10**, 201–209.
  152. Decker A.M., Jung Y., Cackowski F., Taichman R.S. (2016) The role of hematopoietic stem cell niche in prostate cancer bone metastasis. *J. Bone Oncol.* **5**, 117–120
  153. Kunisaki Y., Bruns I., Scheiermann C., Ahmed J., Pinho S., Zhang D., Mizoguchi T., Wei Q., Lucas D., Ito K., Mar J.C., Bergman A., Frenette P.S. (2013) Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence. *Nature*. **502**, 637–643.
  154. Hoshida R., Jandial R. (2017) The role of the neural niche in brain metastasis. *Clin. Exp. Metastasis*. **34**, 369–376.
  155. Zeng Q., Michael I.P., Zhang P., Saghafinia S., Knott G., Jiao W., McCabe B.D., Galván J.A., Robinson H.P.C., Zlobec I., Ciriello G., Hanahan D. (2019) Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis. *Nature*. **573**, 526–531.
  156. Agudo J., Park E.S., Rose S.A., Alibo E., Sweeney R., Dhainaut M., Kobayashi K.S., Sachidanandam R., Baccarini A., Merad M., Brown B.D. (2018) Quiescent tissue stem cells evade immune surveillance. *Immunity*. **48**, 271–285.
  157. Vera-Ramirez L., Vodnala S.K., Nini R., Hunter K.W., Green, J.E. (2018) Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour recurrence. *Nat. Commun.* **9**, 1944.
  158. La Belle Flynn A., Calhoun B.C., Sharma A., Chang J.C., Almasan A., Schiemann W.P. (2019) Autophagy inhibition elicits emergence from metastatic dormancy by inducing and stabilizing Pfkfb3 expression. *Nat. Commun.* **10**, 3668.
  159. Aguirre-Ghiso J.A. (2018) How dormant cancer persists and reawakens. *Science*, **361**, 1314–1315.
  160. Fessler E., Dijkgraaf F.E., De Sousa E.M.F., Medema J.P. (2013) Cancer stem cell dynamics in tumor progression and metastasis: is the microenvironment to blame? *Cancer Lett.* **341**, 97–104.
  161. Carlson P., Dasgupta A., Grzelak C.A., Kim J., Barrett A., Coleman I.M., Shor R.E., Goddard E.T., Dai J., Schweitzer E.M., Lim A.R., Crist S.B., Cheresh D.A., Nelson P.S., Hansen K.C., Ghajar C.M. (2019) Targeting the perivascular niche sensitizes disseminated tumour cells to chemotherapy. *Nat. Cell. Biol.* **21**, 238–250.
  162. Price T.T., Burness M.L., Sivan A., Warner M.J., Cheng R., Lee C.H., Olivere L., Comatas K., Magnani J., Kim Lyerly H., Cheng Q., McCall C.M., Sipkins D.A. (2016) Dormant breast cancer micrometastases reside in specific bone marrow niches that regulate their transit to and from bone. *Sci. Transl. Med.* **8**, 340ra73.
  163. Zhao L., Zhang K., He H., Yang Y., Li W., Liu T., Li J. (2021) The relationship between mesenchymal stem cells and tumor dormancy. *Front. Cell. Dev. Biol.* **9**, 731393.
  164. Postovit L.M., Margaryan N.V., Seftor E.A., Kirschmann D.A., Lipavsky A., Wheaton W.W., Abbott D.E., Seftor R.E., Hendrix M.J. (2008) Human embryonic stem cell microenvironment suppresses the tumorigenic phenotype of aggressive cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **105**, 4329–4934.
  165. Saad N., Alberio R., Johnson A.D., Emes R.D., Giles T.C., Clarke P., Grabowska A.M., Allegrucci C. (2018) Cancer reversion with oocyte extracts is mediated by cell cycle arrest and induction of tumour dormancy. *Oncotarget*. **9**, 16008–16027.
  166. Weidenfeld K., Barkan D. (2018) EMT and stemness in tumor dormancy and outgrowth: are they intertwined processes? *Front. Oncol.* **8**, 381.
  167. Hsu S.K., Chiu C.C., Dahms H.U., Chou C.K., Cheng C.M., Chang W.T., Cheng K.C., Wang H.D., Lin I.L. (2019) Unfolded protein response (upr) in survival, dormancy, immunosuppression, metastasis, and treatments of cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 2518.
  168. Aguirre Ghiso J.A., Kovalski K., Ossowski L. (1999) Tumor dormancy induced by downregulation of urokinase receptor in human carcinoma involves integrin and MAPK signaling. *J. Cell. Biol.* **147**, 89–104.
  169. Walker C., Mojares E., Del Rio Hernandez A. (2018) Role of extracellular matrix in development and cancer progression. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 3028.
  170. Poltavets V., Kochetkova M., Pitson S.M., Samuel M.S. (2018) The role of the extracellular matrix and its molecular and cellular regulators in cancer cell plasticity. *Fron. Oncol.* **8**, 431.
  171. Talukdar S., Bhoopathi P., Emdad L., Das S., Sarkar D., Fisher P.B. (2019) Dormancy and cancer stem cells: an enigma for cancer therapeutic targeting. *Adv. Cancer Res.* **141**, 43–84.
  172. Malanchi I., Santamaria-Martínez A., Susanto E., Peng H., Lehr H.A., Delaloye J.F., Huelsken J. (2011) Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*. **481**, 85–89.
  173. Oskarsson T., Batlle E., Massague J. (2014) Metastatic stem cells: sources, niches, and vital pathways. *Cell Stem Cell*. **14**, 306–321.
  174. Ghajar C.M., Peinado H., Mori H., Matei I.R., Evason K.J., Brazier H., Almeida D., Koller A., Hajjar K.A., Stainier D.Y., Chen E.I., Lyden D., Bissell M.J. (2013) The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat. Cell. Biol.* **15**, 807–817.
  175. Locatelli F., Nazio F., Bordi M., Cianfanelli V., Cecconi F. (2019) Autophagy and cancer stem cells: molecular mechanisms and therapeutic applications. *Cell. Death Differ.* **26**, 690–702.
  176. Sosa M.S., Bragado P., Debnath J., Aguirre-Ghiso J.A. (2013) Regulation of tumor cell dormancy by tissue

- microenvironments and autophagy. *Adv. Exp. Med. Biol.* **734**, 73–89.
177. Akkoc Y., Peker N., Akcay A., Gozuacik D. (2021) Autophagy and cancer dormancy. *Front. Oncol.* **11**, 627023.
  178. Domingo-Domenech J., Vidal S.J., Rodriguez-Bravo V., Castillo-Martin M., Quinn S.A., Rodriguez-Barreco R., Bonal D.M., Charytonowicz E., Gladoun N., de la Iglesia-Vicente J., Petrylak D.P., Benson M.C., Silva J.M., Cordon-Cardo C. (2012) Suppression of acquired docetaxel resistance in prostate cancer through depletion of notch- and hedgehog-dependent tumor-initiating cells. *Cancer Cell.* **22**, 373–388.
  179. Heidel F.H., Bullinger L., Feng Z., Wang Z., Neff T.A., Stein L., Kalaitzidis D., Lane S.W., Armstrong S.A. (2012) Genetic and pharmacologic inhibition of  $\beta$ -catenin targets imatinib-resistant leukemia stem cells in CML. *Cell Stem Cell.* **10**, 412–424
  180. Steinbichler T.B., Dudás J., Skvortsov S., Ganswindt U., Riechelmann H., Skvortsova I.I. (2018) Therapy resistance mediated by cancer stem cells. *Semin. Cancer Biol.* **53**, 156–167.
  181. Urra H., Hetz C. (2014) A novel ER stress-independent function of the UPR in angiogenesis. *Mol. Cell.* **54**, 542–544.
  182. Baeriswyl V., Christofori G. (2009) The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* **19**, 329–337.
  183. Almog N., Ma L., Raychowdhury R., Schwager C., Erber R., Short S., Hlatky L., Vajkoczy P., Huber P.E., Folkman J., Abdollahi A. (2009) Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype. *Cancer Res.* **69**, 836–844.
  184. Naumov G.N., Folkman J., Straume O. (2009) Tumor dormancy due to failure of angiogenesis: role of the microenvironment. *Clin. Exp. Metastasis.* **26**, 51–60.
  185. Zhao H., Wu L., Yan G., Chen Y., Zhou M., Wu Y., Li Y. (2021) Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct. Target Ther.* **6**, 263.
  186. Nishida J., Momoi Y., Miyakuni K., Tamura Y., Takahashi K., Koinuma D., Miyazono K., Ehata S. (2020) Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil-dependent metastasis. *Nat. Cell Biol.* **22**, 465–475.
  187. Nolan E., Bridgeman V.L., Ombrato L., Karoutas A., Rabas N., Sewneth C.A.N., Vasquez M., Rodrigues F.S., Horswell S., Faull P., Carter R., Malanchi I. (2022) Radiation exposure elicits a neutrophil-driven response in healthy lung tissue that enhances metastatic colonization. *Nat. Cancer.* **3**, 173–187.
  188. Barkan D., El Touny L.H., Michalowski A.M., Smith J.A., Chu I., Davis A.S., Webster J.D., Hoover S., Simpson R.M., Gauldie J., Green J.E. (2010) Metastatic growth from dormant cells induced by a col-I-enriched fibrotic environment. *Cancer Res.* **70**, 5706–5716.
  189. Cox T.R., Bird D., Baker A.M., Barker H.E., Ho M.W., Lang G., Erler J.T. (2013) LOX-mediated collagen crosslinking is responsible for fibrosis-enhanced metastasis. *Cancer Res.* **73**, 1721–1732.
  190. Weidenfeld K., Schiff-Zuck S., Abu-Tayeh H., Kang K., Kessler O., Weissmann M., Neufeld G., Barkan D. (2016) Dormant tumor cells expressing LOXL2 acquire a stem-like phenotype mediating their transition to proliferative growth. *Oncotarget.* **7**, 71362–71377.
  191. Albregues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G., Ambrico A., Poindexter M.E., Upadhyay P., Uyemina-mi D.L., Pommier A., Küttner V., Bružas E., Maiorino L., Bautista C., Carmona E.M., Gimotty P.A., Fearon D.T., Chang K., Lyons S.K., Pinkerton K.E., Trotman L.C., Goldberg M.S., Yeh J.T., Egeblad M. (2018) Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science.* **361**, eaao4227.
  192. Bickett T.E., Karam S.D. (2020) Tuberculosis-cancer parallels in immune response regulation. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 6136.
  193. Liu K., Sun E., Lei M., Li L., Gao J., Nian X., Wang L. (2019) BCG-induced formation of neutrophil extracellular traps play an important role in bladder cancer treatment. *Clin. Immunol.* **201**, 4–14.
  194. Krall J.A., Reinhardt F., Mercury O.A., Pattabiraman D.R., Brooks M.W., Dougan M., Lambert A.W., Bierie B., Ploegh H.L., Dougan S.K., Weinberg R.A. (2018) The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy. *Sci. Transl. Med.* **10**, eaan3464.
  195. Klein C.A. (2009) Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat. Rev. Cancer.* **9**, 302–312.
  196. Buell J.F., Beebe T.M., Trofe J., Gross T.G., Allogway R.R., Hanaway M.J., Woodle E.S. (2004) Donor transmitted malignancies. *Ann. Transplant.* **9**, 53–56.
  197. Wang H.-F., Wang S.-S., Huang M.-C., Liang X.-H., Tang Y.-J., Tang Y.-L. (2019) Targeting immune-mediated dormancy: a promising treatment of cancer. *Front. Oncol.* **9**, 498.
  198. Sosa M.S., Valderas A.A., Bragado P., Wen H.C., Aguirre-Ghiso J.A. (2011) ERK1/2 and p38 $\alpha$ / $\beta$  signaling in tumor cell quiescence: opportunities to control dormant residual disease. *Clin. Cancer Res.* **17**, 5850–5857.
  199. Correia A.L., Guimaraes J.C., Auf der Maur P., De Silva D., Trefny M.P., Okamoto R., Bruno S., Schmidt A., Mertz K., Volkmann K., Terracciano L., Zippelius A., Vetter M., Kurzeder C., Weber W.P., Bentires-Alj M. (2021) Hepatic stellate cells suppress NK cell-sustained breast cancer dormancy. *Nature.* **594**, 566–571.
  200. Yi J.S., Cox M.A., Zajac A.J. (2010) T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology.* **129**, 474–481
  201. Philip M., Schietinger A. (2022) CD8<sup>+</sup> T cell differentiation and dysfunction in cancer. *Nat. Rev. Immunol.* **22**, 209–223. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00574-3>
  202. Zheng L., Qin S., Si W., Wang A., Xing B., Gao R., Ren X., Wang L., Wu X., Zhang J., Wu N., Zhang N., Zheng H., Ouyang H., Chen K., Bu Z., Hu X., Ji J., Zhang Z. (2021) Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells. *Science.* **374**, abe6474.

**DORMANCY: THERE AND BACK AGAIN****E. S. Pshennikova<sup>1</sup>, \* and A. S. Voronina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia*  
\*e-mail: pshennikova57@mail.ru

Many cells are capable of maintaining viability in a non-dividing state with minimal metabolism under unfavorable conditions. These are germ cells, adult stem cells, microorganisms. Unfortunately, in such a state of repose or dormancy, there may occur tuberculosis bacilli in the latent form of the disease, and cancer cells that later form secondary tumors-metastases in different parts of the body. These cells are resistant to therapy that can destroy actively dividing cells, and to the host's immune system. The cascade of reactions providing entry and exit from the dormancy state is triggered by the activity of regulatory factors from the microenvironment in the niches, harboring such cells. It is the ratio of forbidding and permitting signals that dictates whether the cells become dormant or start proliferation. The only difference between the processes of cell dormancy regulation in norm and pathology is that pathogens, mycobacterial and cancer cells, themselves can influence their own fate by changing actively their microenvironment. Some mechanisms of these processes are presented in this review.

**Keywords:** tumor cells, *Mycobacterium tuberculosis*, dormancy, metastases, mesenchymal stem cells, metastatic niches