

УДК 576.382:616-006

ХЕМОКИНИН CXCL12 И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ CXCR4 И CXCR7 В ПРОГРЕССИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2024 г. Е. Ю. Зубарева^{1, 2, *}, М. А. Сеньчукова^{1, 2}, Н.В. Сайдлер¹

¹Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, Оренбург, 460021, Россия

²Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, 460000, Россия

* E-mail: tishkova_evgeniy@mail.ru

Поступила в редакцию 02.07.2024

После доработки 18.08.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женского населения. Основной причиной смерти от рака молочной железы, как и от других злокачественных новообразований, является диссеминация опухоли и развитие резистентности к проводимому лечению. Установлено, что в прогрессировании злокачественных новообразований важную роль играют хемокины. В представленном небольшом обзоре мы описываем современное представление о роли наиболее изученного хемокина CXCL12 и его рецепторов CXCR4 и CXCR7 в прогрессировании рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогрессирование, хемокины, CXCL12, CXCR4, CXCR7

Принятые сокращения: ЗНО — злокачественные новообразования; РМЖ — рак молочной железы; ЭМП — эпителиально-мезенхимный переход; DPP4 — дипептидилпептидаза-4; HER2-neu — эпидермальный фактор роста человека 2 типа; PD-L1 — лиганд программированной клеточной смерти 1; PLC — фосфолипаза C; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

DOI: 10.31857/S0041377124050019, **EDN:** DUYIDC

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости (21.7%) и смертности (15.9%) от злокачественных новообразований (ЗНО) среди женского населения нашей страны (Каприн и др., 2021). Основной причиной смерти от РМЖ, как и от других ЗНО, является диссеминация опухоли и развитие резистентности к проводимому лечению. Поэтому понимание механизмов, лежащих в основе онкогенеза и прогрессирования ЗНО, имеет решающее значение для разгадки сложной биологии рака (Yang et al., 2023). Цель настоящего обзора — обобщить имеющиеся в литературе данные о роли хемокина CXCL12 и его рецепторов CXCR4 и CXCR7 в прогрессировании РМЖ.

ХЕМОКИНЫ. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

В настоящее время установлено, что важную роль в прогрессировании ЗНО играют хемотаксические цитокины (хемокины) — семей-

ство небольших цитокинов или сигнальных белков с низкой молекулярной массой (8–14 кДа), которые участвуют в реакции иммунной системы, индуцируют направленное движение лейкоцитов, а также клеток других типов, включая эндотелиальные и эпителиальные (Raman et al., 2011; Righetti et al., 2019).

Хемокины имеют стабильную третичную структуру за счет наличия консервативных аминокислот, таких как цистеин, которые образуют характерную структуру «греческий ключ» (три антипараллельных β-складчатых листа перекрыты С-концевой α-спиралью), удерживающий структуру белка посредством двух дисульфидных связей (Righetti et al., 2019). В структуре хемокинов содержатся четыре NH₂-концевых остатка цистеина. В зависимости от взаимного расположения первых двух остатков цистеина эти цитокины подразделяются на 4 подсемейства: хемокины C, CC, CXC и CX3C (Janssens et al., 2018). Самая большая подгруппа хемокинов — хемокины CC — имеют два

соседних консервативных остатка цистеина; хемокины С — только один NH_2 -концевой остаток цистеина; хемокины CXС и CX3С содержат одну или три другие аминокислоты соответственно между их консервативными NH_2 -концевыми цистеиновыми остатками (Janssens et al., 2018; Cambier et al., 2023).

Хемокины связываются со специфическими рецепторами, которые в основном локализируются на поверхности лейкоцитов. По механизму действия рецепторы делятся на типичные G-рецепторы, которые осуществляют передачу сигналов через G-белки, и атипичные, действующие через β -аррестин (Stone et al., 2017). Рецепторы (R), с которыми связываются хемокины, в зависимости от семейства, к которому они принадлежат, делятся на группы: CXCR, CCR, CR и CX3CR; однако это деление условно ввиду того, что каждый рецептор может распознавать более одного типа хемокина, и хемокин может связываться с несколькими рецепторами (Marcuzzi et al., 2019).

В настоящее время у человека идентифицировано около 50 хемокинов и 20 рецепторов. Установлено, что хемокины и их рецепторы играют важную физиологическую роль в организме человека, действуя как хемоаттрактантный фактор, управляющий клеточной миграцией (Righetti et al., 2019). В зависимости от выполняемой функции и типа продукции, хемокины классифицируются на воспалительные и гомеостатические. Воспалительные хемокины продуцируются в ответ на эндогенные или экзогенные воспалительные триггеры и действуют как хемоаттрактанты, привлекая моноциты, нейтрофилы и другие эффекторные клетки из крови к местам инфекции или повреждения тканей. Производство этих хемокинов стимулируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-1. Гомеостатические хемокины вырабатываются в тимусе и лимфоидных тканях независимо от стимуляции внешними раздражителями. Эти цитокины контролируют процесс иммунного надзора, играют роль в эмбриогенезе, кроветворении, нейрогенезе и способствуют ангиогенезу (Janssens et al., 2018). Воспалительными хемокинами являются CCL2, CCL3 и CCL5; CXCL1, CXCL2 и CXCL8 (Marcuzzi et al., 2019; Righetti et al., 2019). К типичным гомеостатическим хемокинам относятся

CCL14, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCL27, CXCL12 и CXCL13. Некоторые хемокины могут выполнять как гомеостатические, так и воспалительные функции (Rot et al., 2014; Cambier et al., 2023).

ХЕМОКИН CXCL12 И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ

В настоящее время хемокин CXCL12 и его рецепторы CXCR4 и CXCR7 являются наиболее изученными (Yang et al., 2023). Изначально CXCL12 считали гомеостатическим хемокином, однако, согласно современным данным, он может принимать участие и в воспалении (Janssens et al., 2018). Взаимодействуя со своими специфическими рецепторами, CXCL12 индуцирует нижележащие сигнальные пути, которые регулируют экспрессию генов, хемотаксис клеток, пролиферацию и миграцию. По данным некоторых авторов CXCL12 и его рецепторы играют ключевую роль в патогенезе различных заболеваний, таких как атеросклероз (Döring et al., 2019), болезнь Альцгеймера (McQuade et al., 2020), диабет (Sayyed et al., 2009), аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (Kim et al., 2019), а также ЗНО (Yang et al., 2023).

К настоящему времени идентифицировано шесть подтипов хемокина CXCL12 (α , β , γ , δ , ϵ , θ) и предсказана изоформа iso7 (Righetti et al., 2019). Наиболее распространенным является подтип α , который принимает участие в различных физиологических или патологических процессах, таких как миграция миобластов во время миогенеза и регенерации мышц (Thakar et al., 2017), управление популяциями гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге и нейромодуляция в центральной нервной системе (Yang et al., 2023). Подтип β обладает выраженными проангиогенными свойствами и экспрессируется в основном в хорошо кровоснабжаемых органах, таких как почки, печень и селезенка (Daniel et al., 2020). Подтип γ , наоборот, преобладает в органах с низкой васкуляризацией (Yang et al., 2023). Функции трех других идентифицированных изоформ CXCL12 (δ , ϵ , θ) остаются неясными.

Рецепторы CXCR4 и CXCR7. Хемокиновый рецептор 4 с мотивом CXС (CXCR4) представляет собой интегральный мембранный белок, который специфически связывается с хемокином CXCL12. CXCR4 был впервые

идентифицирован в лейкоцитах периферической крови. Он широко экспрессируется в различных типах клеток, включая лимфоциты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, гемопоэтические стволовые клетки, стромальные фибробласты и опухолевые клетки, как во время эмбрионального развития, так и у взрослых индивидуумов (Fang et al., 2022; Wang et al., 2023). Этот рецептор, сопряженный с G-белком, расположен на поверхности клеток и имеет консервативную структуру, состоящую из 352 аминокислотных остатков с N- и C-концами, семь трансмембранных спиралей и три внеклеточные и внутриклеточные петли (Wu et al., 2010; Wang et al., 2023).

В настоящее время показана роль CXCR4 в гемопоэзе и иммунных реакциях (Zou et al., 1998; Miao et al., 2020; Elias et al., 2022), нейрогенезе (Cui et al., 2013), развитии зародышевых клеток, кардиогенезе и ангиогенезе (Sainz et al., 2007; Agarwal et al., 2010; Fang et al., 2022), остеогенезе (Esposito et al., 2023). Ось CXCR4/CXCL12 является ключевой для активации процессов пролиферации, регенерации и миграции клеток во время эмбрионального кроветворения, органогенеза, васкуляризации и гомеостаза органов (Bianchi et al., 2020). При взаимодействии CXCL12 с CXCR4 происходит: 1) запуск диссоциации гетеротримерного G-белка на субъединицы $G\alpha$ и $G\beta\gamma$; 2) превращение гуанозиндифосфата, связанного с G-белком в гуанозинтрифосфат; 3) повышение уровня активности малого G-белка RAS (Heinrich et al., 2012); 4) активация передачи сигналов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K; Gao et al., 2019) и фосфолипазы C (PLC; Strazza et al., 2017). В результате активируется транскрипция генов, регулирующих градиент внутриклеточного кальция, что приводит к повышению его концентрации и возникновению клеточного хемотаксиса. Повреждение тканей в результате гипоксии, воздействия токсинов, облучения, приводит к увеличению экспрессии CXCL12, способствуя миграции CXCR4-положительных стволовых клеток в участки, требующие восстановления или регенерации тканей.

Следует отметить, что CXCR4 взаимодействует исключительно с эндогенным лигандом CXCL12. Однако CXCL12 может также связываться с другим хемокиновым рецептором CXCR7 и, кроме того, может индуцировать

привлечение β -репрессора к CXCR4, взаимодействие с которым индуцирует десенсibilизацию рецептора и эндоцитоз в клетках в отсутствие стимуляции агонистами (Chatterjee et al., 2014).

CXCR7 является атипичным хемокиновым рецептором, который передает сигналы через неклассический путь β -аррестина (Rajagopal et al., 2010). Этот рецептор экспрессируется в различных типах клеток, в частности, в таких, как гемопоэтические клетки, нейроны и активированные эндотелиальные клетки. Интересно, что CXCR7 имеет гораздо более высокое сродство к CXCL12, чем CXCR4. Кроме того, CXCR7 является важным негативным регулятором экспрессии CXCL12 (Khare et al., 2021; Murad et al., 2021). CXCR7 может снижать уровни CXCL12 и ослаблять активность CXCR4 за счет привлечения β -аррестина-2, гетеродимеризации с CXCR4, а также способствовать перераспределению CXCL12 из внеклеточной среды во внутриклеточную для лизосомной деградации. Эта особенность CXCR7 играет очень важную роль в поддержании баланса уровней CXCL12 во внеклеточной среде и в регуляции опосредованных им сигнальных путей и клеточных процессов.

ХЕМОКИН CXCL12 И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ CXCR4 И CXCR7 ПРИ РМЖ

В настоящее время хемокину CXCL12 и его рецепторам уделяется большое внимание в связи с РМЖ. Согласно современным данным, сигнальная ось CXCL12–CXCR4/CXCR7 играет центральную роль в пролиферации опухолевых клеток, метастазировании, ангиогенезе и ускользании от иммунного ответа (Yang et al., 2023). Установлено, что экспрессия CXCR4 в клетках опухоли молочной железы может активироваться рядом факторов, таких как гипоксия, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ядерный фактор каппа-би (NF- κ B), эстрогены, трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), β -катенин и интерферон γ (IFN- γ) (de Oliveira et al., 2013; Mukherjee et al., 2013; Okuyama Kishima et al., 2015; Zhou et al., 2019). Ось CXCL12/CXCR4 активирует передачу сигналов MAPK, которая стимулирует хемотаксис и пролиферацию клеток, индуцирует передачу сигналов по пути PLC—протеинкиназа C— Ca^{2+} —

киназа PI3K/AKT (Zhou et al., 2019), что предполагает наличие петли обратной связи между CXCR4 и другими сигнальными путями. Кроме того, было показано, что сигнальный путь CXCL12/CXCR4 может активировать рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2-neu) у человека, что усиливает инвазивные и метастатические свойства РМЖ (Zhou et al., 2019).

Регуляция экспрессии CXCR4 и CXCL12 в опухолевых клетках осуществляется и на посттранскрипционном уровне. Так, экспрессия CXCL12 контролируется специфическими микроРНК, например miR-1, miR-9, miR-126, miR-146a и miR-150, тогда как miR-200a может увеличивать экспрессию CXCR4 (Bianchi et al., 2020). Кроме того, при длительном воздействии CXCL12 включается механизм эндоцитоза CXCR4, который снижает чувствительность клеток к CXCL12.

Установлено, что в клетках РМЖ экспрессия рецептора CXCR4 выше, чем в клетках нормальной ткани молочной железы, где его экспрессия низкая или даже может отсутствовать (Okuyama Kishima et al., 2015; Bianchi et al., 2020). В эксперименте было показано, что клетки РМЖ, экспрессирующие CXCR4, мигрируют по градиенту к CXCL12, тогда как нейтрализация CXCR4 антителами ингибирует эту миграцию и образование метастатических очагов у мышей (Ганцев и др., 2012). Интересно, что наиболее выраженная продукция CXCL12 наблюдается в тех органах, куда преимущественно метастазирует РМЖ — костный мозг, печень, легкие и лимфатические узлы (Ганцев и др., 2012; Okuyama Kishima et al., 2015; Стукань и др., 2021).

Роль в пролиферации клеток РМЖ. CXCL12 как стромального, так и опухолевого происхождения может напрямую стимулировать рост и пролиферацию опухолевых клеток за счет активации протеинкиназного пути MAPK/Erk, что приводит к экспрессии генов белков, стимулирующих рост, например циклина D1 (Wani et al., 2014), транскрипционного фактора Fos (Chen et al., 2012) и гепаринсвязывающего эпидермального фактора роста (HB-EGF) (Volitho et al., 2010). Кроме того, CXCL12 может увеличивать экспрессию антиапоптотических генов, таких как *Mdm2* (Su et al., 2011), снижать экспрессию генов антиапоптотического белка Bcl-2, каспаз 3 и 9 (Song et al., 2012), что приво-

дит к ингибированию апоптоза опухолевых клеток, тем самым поддерживая их выживаемость и бесконтрольное деление (Marcuzzi et al., 2019).

Роль в инвазии, миграции и метастазировании клеток РМЖ. Установлено, что передача сигналов CXCL12/CXCR4 участвует в трансформации нормальных фибробластов в опухоль-ассоциированные фибробласты, способствуя тем самым повышению инвазивности РМЖ. Известно, что опухоль-ассоциированные фибробласты — это наиболее распространенный тип клеток в микроокружении опухоли, которые в отличие от нормальных фибробластов, блокирующих развитие опухоли, способствуют ее прогрессированию (Costa et al., 2018; Harbeck et al., 2019). На клеточных линиях показано, что передача сигналов транскрипционного фактора HSF1 активирует в фибробластах экспрессию фактора TGF- β (Scherz-Shouval et al., 2014). TGF- β индуцирует и поддерживает фенотип миофибробластов (Zielińska et al., 2020), стимулирует в опухоль-ассоциированных фибробластах секрецию CXCL12, что, в конечном итоге, способствует росту клеточных линий как тройного негативного РМЖ, так и других его подтипов (Tang et al., 2019; Zielińska et al., 2020). При воспалении опухоль-ассоциированные фибробласты, продуцирующие интерлейкин-7, производят высокие уровни CXCL12 и могут непосредственно взаимодействовать с опухолевыми клетками, экспрессирующими CXCR4. Это приводит к активации пути CXCL12/CXCR4 в клетках РМЖ, что способствует поддержанию стволовости и роста опухолевых клеток паракринным образом (Boesch et al., 2018).

В ряде исследований показано, что CXCR4 опосредует миграцию эпителиальных клеток посредством активации матриксных металлопротеиназ 2 и 14 и увеличивает подвижность раковых клеток за счет активации фактора NF- κ B и ERK-зависимого пути (Ghosh et al., 2012; Zhou et al., 2019). Кроме того, CXCL12 индуцирует экспрессию некоторых G-белков, таких как Rho, Rac и Cdc42. Эти белки играют важную роль в миграции опухолевых клеток, участвуя в перестройке цитоскелета, образовании филоподий и фокальной адгезии. В эксперименте специфический пептид, блокирующий Rac1, предотвращал хемотаксис клеток РМЖ, индуцированный CXCL12 (Zielińska et al., 2020).

Следует отметить, что недавние исследования показали роль CXCL12 в активации эпителиально-мезенхимного перехода (ЭМП), играющего ключевую роль в инвазии и метастазировании ЗНО. Так, на клеточной культуре РМЖ продемонстрировано, что дипептидилпептидаза-4 (DPP4), расщепляющая CXCL12, предотвращала ЭМП, индуцированный CXCL12. В то же время, ингибирование DPP4 активировало передачу сигналов CXCL12/CXCR4 и киназы mTOR, что индуцировало ЭМП, миграцию клеток РМЖ, а также способствовало развитию лекарственной устойчивости (Li et al., 2020). На мышинной модели РМЖ нокдаун DPP4 способствовал росту первичной опухоли и метастазированию в легкие (Yang et al., 2019). Кроме того, установлено, что в регуляции ЭМП, индуцированного CXCL12, важную роль играет тяжелая субъединица ферритина (Aversa et al., 2017). В эксперименте ее блокирование индуцировало мезенхимный фенотип опухолевых клеток, усиливало их миграцию и пролиферацию за счет активации пути CXCL12/CXCR4 и индукции активных форм кислорода (Aversa et al., 2017).

В ряде экспериментальных и клинических исследований показана роль оси CXCR4/CXCL12 в метастазировании РМЖ в печень, лимфатические узлы, легкие, кости и головной мозг. Установлено, что формирование так называемых преметастатических ниш связано с высокими уровнями CXCL12 в органах-мишенях, что способствовало привлечению в них клеток РМЖ с экспрессией CXCR4 (Ганцев и др., 2012; Okuyama Kishima et al., 2015; Zhou et al., 2019).

Показано, что плазмцитоидные дендритные клетки секретируют фактор TNF, индуцирующий экспрессию CXCR4 в клетках РМЖ. У пациенток с метастазами РМЖ в регионарные лимфоузлы, в отличие от пациенток без метастазов, наблюдали повышенную инфильтрацию опухоли плазмцитоидными дендритными клетками и более высокое содержание CXCR4-положительных опухолевых клеток; в то же время в ткани лимфоузлов с метастазами уровень экспрессии CXCL12 был выше, чем в лимфоузлах без метастазов (Gadalla et al., 2019). Другие авторы установили, что метастазированию РМЖ в регионарные лимфоузлы способствует накопление в них В-клеток, синтезирующих особые

иммуноглобулины (IgG), которые индуцируют экспрессию CXCR4 в раковых клетках. Высокие уровни этих IgG в сыворотке пациенток с РМЖ коррелировали с метастазами в лимфатические узлы (Gu et al., 2019).

Что касается метастазирования РМЖ в легкие, то на мышинных моделях установлено, что важную роль в этом процессе играют цитокины CXCL1, CXCL2 и CXCL5, которые экспрессируются стромальными и иммунными клетками, активированными TNF. В свою очередь, эти лиганды привлекают CXCR2-позитивные нейтрофилы в микроокружение опухоли, которые при взаимодействии с опухолевыми клетками индуцируют экспрессию генов CXCR4 и MMP-2, участвующих в метастазировании (Yu et al., 2017). В экспериментальном исследовании *in vitro* показано, что LRP6 — онкоген, активирующий сигнальный путь Wnt/ β -катенин, — может конкурентно связываться с CXCR4, предотвращая его связывание с CXCL12, что в итоге приводит к подавлению метастазирования в легкие у мышей (Zhang et al., 2019).

Крайне интересным является исследование авторов (Price et al., 2016), которые на модели ксенотрансплантата РМЖ при микроскопии костного мозга в режиме реального времени установили, что «спящие» клетки РМЖ локализуются в перисинусоидальных сосудистых областях, богатых Е-селектином и CXCL12. Е-селектин позволяет клеткам РМЖ проникать в костный мозг, тогда как передача сигналов CXCL12/CXCR4 закрепляет эти клетки в костном мозге, создавая защитное микроокружение для спящих микрометастазов (Price et al., 2016). Авторы полагают, что одномоментная блокада CXCR4 и Е-селектина у пациентов может элиминировать спящие микрометастазы из костного мозга, предотвращая их возникновение в виде рецидива заболевания.

Метастазирование РМЖ в головной мозг связано с опухоль-ассоциированными фибробластами и астроцитами, продуцирующими высокие уровни CXCL12 и CXCL16. Так, опухоль-ассоциированные фибробласты, полученные из метастазов РМЖ в головной мозг, имели более высокую экспрессию этих хемокинов по сравнению с нормальными фибробластами и опухоль-ассоциированными фибробластами, полученными из первичных

опухолей молочной железы. В эксперименте эти фибробласты являлись более сильными индукторами миграции опухолевых клеток (Chung et al., 2017). Другие исследователи показали, что экспрессия CXCL12 в эндотелиальных клетках увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера, что также способствует метастазированию РМЖ в головной мозг (Zielińska et al., 2020). Аналогичные результаты получены и другими авторами (Wendel et al., 2012), которые на мышинной модели РМЖ показали, что ось CXCR4/CXCL12 участвует в экстравазации клеток РМЖ в печень.

Роль в опухолевом ангиогенезе. Согласно современным данным, хемокины играют ключевую роль в регуляции опухолеассоциированного ангиогенеза. С одной стороны, они могут активировать пролиферацию и прорастание эндотелиальных клеток, а с другой — ингибировать ангиогены (Marcuzzi et al., 2019). К ангиогенным хемокинам относят CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8 и CXCL12, которые обеспечивают стимулирующие сигналы, посредством взаимодействия с рецепторами CXCR2 и CXCR4. Представителями ангиостатических хемокинов являются CXCL4, CXCL9, CXCL10 и CXCL11. Они ингибируют процесс неоангиогенеза, связывая CXCR3-B (Marcuzzi et al., 2019).

Накопление CXCL12 в микроокружении опухоли увеличивает секрецию фактора VEGF, активирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток с образованием трубчатых структур (Marcuzzi et al., 2019; Yang et al., 2023). Интересно, что и на опухолевых, и на эндотелиальных клетках обнаружена экспрессия атипичного рецептора ACKR3/CXCR7, который регулирует клеточную инвазию, адгезию и ангиогенез посредством активации Akt-зависимого пути (Yamada et al., 2015; Zhang et al., 2017). Кроме того, в ряде исследований показано, что градиент CXCL12 приводит к увеличению экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на эндотелиальных клетках, что способствует успешному прикреплению опухолевых клеток к микрососудистому эндотелию и метастазированию (Tung et al., 2012).

Еще одним механизмом опухолевого ангиогенеза является генерация опухолей ассоциированными фибробластами совместно

с эндотелиальными клетками локального градиента CXCL12, что привлекает эндотелиальные клетки-предшественники CXCR4⁺, усиливая опухолевый ангиогенез (Zielińska et al., 2020). Более того, CXCL12, полученный из опухоль-ассоциированных фибробластов, приводит к нарушению целостности эндотелиального барьера, тем самым повышая проницаемость сосудов, что способствует отдаленному метастазированию РМЖ (Boimel et al., 2012; Chang et al., 2020).

Однако есть исследования, в которых были получены противоположные результаты. Так, показано, что CXCL12 способен снижать опосредованную тромбином гиперпроницаемость сосудов (Cheng et al., 2017). Аналогичные результаты были получены и другими авторами (Kobayashi et al., 2014). Возможно, эти противоречия связаны с различными экспериментальными условиями, разными типами эндотелиальных клеток, а также тем, что разные изоформы CXCL12 могут оказывать различное влияние на целостность эндотелия (Chang et al., 2020).

Роль в формировании стволового фенотипа опухолевых клеток. Важно отметить, что и CXCR4, и CXCR7 играют ключевую роль в формировании опухолевых стволовых клеток. На это указывает тот факт, что блокирование CXCR7 приводит к снижению уровней клеток CD44⁺/CD24⁻, опухолевых клеток, экспрессирующих ALDH, а также экспрессии генов *Oct4* и *nanog* (Tang et al., 2016). Более того, ось CXCL12/CXCR4 способствует генерации опухолевых стволовых клеток из клеток РМЖ, устойчивых к тамоксифену (Dubrovskaya et al., 2012). При РМЖ люминального типа А продемонстрировано, что сверхэкспрессия CXCL12 в клетках РМЖ увеличивает долю клеток CD44⁺/CD24 (клеток, экспрессирующих ALDH), а также экспрессию маркеров стволовости, таких как *Oct4*, *nanog* и *sox2* (Kong et al., 2016). Опухолевые клетки, экспрессирующие CXCR4, продемонстрировали более высокую способность образовывать маммосферы, чем CXCR4-негативные клетки (Morein et al., 2020).

Роль в ускользании опухоли от иммунного надзора. Продуцируемые опухолью хемокины способствуют привлечению иммуносупрессивных клеток для индукции иммуносупрессивного микроокружения (Wei et al., 2020). Кроме того, хемокины способны

повышать или стабилизировать экспрессию лиганда программированной клеточной смерти 1 (PD-L1) опухолевыми клетками, тем самым косвенно снижая эффективность противоопухолевых иммунных реакций (Morein et al., 2020). Установлено, что активация CXCR4 связана с усилением иммуносупрессии при тройном негативном РМЖ (Lu et al., 2021). Авторы показали, что комбинация анти-PD-L1 с антагонистом CXCR4 с липосомным составом (liposomal-AMD3100) продемонстрировала повышенный противоопухолевый эффект и пролонгированное время выживания по сравнению с монотерапией анти-PD-L1 на мышинной модели тройного негативного РМЖ (Lu et al., 2021). Аналогичные результаты получены и другими авторами как на моделях РМЖ, так и рака яичников и поджелудочной железы (Feig et al., 2013; Chen et al., 2019; D'Alterio et al., 2019; Zeng et al., 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что хемокин CXCL12 и его рецепторы CXCR4/CXCR7 играют важную роль в процессах роста опухоли, инвазии, метастазирования, опухолевого ангиогенеза, индукции ЭМП, модуляции противоопухолевого иммунитета, а также развития лекарственной устойчивости. Эта ось является многообещающей мишенью для терапевтического вмешательства. Однако следует учитывать тот факт, что CXCL12 и его рецепторы играют важную роль не только в опухолевой прогрессии, но и в гомеостазе и воспалении, что предполагает значительную токсичность фармакологических препаратов, нацеленных на эту ось. Помимо этого, недостаточно изучена роль и функции CXCR7 в прогрессировании рака. Выяснение этих функций и их механизмов, несомненно, внесет вклад в разработку более совершенных противоопухолевых средств, нацеленных на ось CXCL12. В перспективе необходимо исследовать возможность адресной доставки для антагонистов CXCR4, что повысит их эффективность и уменьшит их побочные эффекты (Shi et al., 2020). Другим перспективным направлением является разработка радиофармпрепаратов, нацеленных на CXCR4, которые можно использовать как с диагностической

целью (для визуализации опухоли и метастазов), так и с терапевтической (Yu et al., 2023).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00183, <https://rscf.ru/project/23-25-00183/>).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе не участвовали животные или люди в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ганцев Ш. Х., Пухов А.Г., Хуснутдинова Э.К., Галеев М.Г., Ганцев К.Ш., Ишмуратова Р.Ш., Исламгулов Д.В., Фролова В.Ю., Кзыргалин Ш.Р., Мусин Ш.И., Халикова Л.В. 2012. Неолимфогенез и профиль экспрессии хемокинов при раке молочной железы. Креативная хирургия и онкология. № 1. С. 4. (Gancev S.H., Puhov A.G., Husnutdinova E.K., Galeev M.G., Gancev K.S., Ishmuratova R.S., Islamgulov D.V., Frolova V.YU., Kzyrgalin S.H.R., Musin S.H.I., Halikova L.V. 2012. Neolimfogenez i profil' ekspressii hemokinov pri rake molochnoj zhelezy. Kreativnaya hirurgiya i onkologiya, № 1. P. 4.).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. 2021. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. (Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. 2021. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moskva: MNIIOI im. P.A. Gercena.)
- Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Шаров С.В., Андреев Д.В., Лымарь Е.В. 2021. Механизмы метастазирования и развития резистентности к терапии при раке молочной железы. Клинический случай эффективности иксабепилона при формировании множественной лекарственной устойчивости гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы. Медицинский совет. № 20. С. 54. (Stukan' A.I., Goryainova A.Y., Sharov S.V., Andreev D.V., Lyumar' E.V. 2021. Mekhanizmy metastazirovaniya i razvitiya rezistentnosti k terapii pri rake molochnoj

- zhelezy. Klinicheskij sluchaj effektivnosti iksabepilona pri formirovanii mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivosti gormon-receptor-pozitivnogo raka molochnoj zhelezy. *Medicinskij Sovet*. № 20. P. 54.)
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-54-61>
- Agarwal U., Ghalayini W., Dong F., Weber K., Zou Y.R., Rabbany S.Y., Rafii S., Penn M.S. 2010. Role of cardiac myocyte CXCR4 expression in development and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circ Res*. V. 107. P. 667.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223289>
- Aversa I., Zolea F., Ieranò C., Bulotta S., Trotta A.M., Faniello M.C., De Marco C., Malanga D., Biamonte F., Viglietto G., Cuda G., Scala S., Costanzo F. 2017. Epithelial-to-mesenchymal transition in FHC-silenced cells: the role of CXCR4/CXCL12 axis. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. V. 36. P. 104.
<https://doi.org/10.1186/s13046-017-0571-8>
- Bianchi M.E., Mezzapelle R. 2020. The Chemokine Receptor CXCR4 in Cell Proliferation and Tiss. Regenerat. *Front Immunol*. V. 11. P. 2109.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02109>
- Boesch M., Onder L., Cheng H.W., Novkovic M., Mörbbe U., Sopper S., Gastl G., Jochum W., Ruhstaller T., Knauer M., Ludewig B. 2018. Interleukin 7-expressing fibroblasts promote breast cancer growth through sustenance of tumor cell stemness. *Oncoimmunol*. V. 7. P. e1414129.
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1414129>
- Boimel P.J., Smirnova T., Zhou Z.N., Wyckoff J., Park H., Coniglio S.J., Qian B.Z., Stanley E.R., Cox D., Pollard J.W., Muller W.J., Condeelis J., Segall J.E. 2012. Contribution of CXCL12 secretion to invasion of breast cancer cells. *Breast Cancer Res*. V. 14. P. R23.
<https://doi.org/10.1186/bcr3108>
- Bolitho C., Hahn M.A., Baxter R.C., Marsh D.J. 2010. The chemokine CXCL1 induces proliferation in epithelial ovarian cancer cells by transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Endocr. Relat. Cancer*. V. 17. P. 929.
<https://doi.org/10.1677/ERC-10-0107>
- Cambier S., Gouwy M., Proost P. 2023. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention. *Cell. Mol. Immunol*. 2023. V. 20. P. 217.
<https://doi.org/10.1038/s41423-023-00974-6>
- Chang C.W., Seibel A.J., Avendano A., Cortes-Medina M.G., Song J.W. 2020. Distinguishing specific CXCL12 isoforms on their angiogenesis and vascular permeability promoting properties. *Adv. Healthcare Mater*. V. 9. Art. ID e1901399.
<https://doi.org/10.1002/adhm.201901399>
- Chatterjee S., Behnam Azad B., Nimmagadda S. 2014. The intricate role of CXCR4 in cancer. *Adv. Cancer Res*. V. 124. P. 31.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411638-2.00002-1>
- Chen H.J., Edwards R., Tucci S., Bu P., Milsom J., Lee S., Edelmann W., Gümüs Z.H., Shen X., Lipkin S. 2012. Chemokine 25-induced signaling suppresses colon cancer invasion and metastasis. *J. Clin. Invest*. V. 122. P. 3184.
<https://doi.org/10.1172/JCI62110>
- Chen I.X., Chauhan V.P., Posada J., Ng M.R., Wu M.W., Adstamongkonkul P., Huang P., Lindeman N., Langer R., Jain R.K. 2019. Blocking CXCR4 alleviates desmoplasia, increases T-lymphocyte infiltration, and improves immunotherapy in metastatic breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 116. P. 4558.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1815515116>
- Cheng Y.H., Eby J.M., LaPorte H.M., Volkman B.F., Majetschak M. 2017. Effects of cognate, non-cognate and synthetic CXCR4 and ACKR3 ligands on human lung endothelial cell barrier function. *PLoS One*. V. 12. Art. ID e0187949.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187949>
- Chung B., Esmaeili A.A., Gopalakrishna-Pillai S., Murad J.P., Andersen E.S., Kumar Reddy N., Srinivasan G., Armstrong B., Chu C., Kim Y., Tong T., Waisman J., Yim J.H., Badie B., Lee P.P. 2017. Human brain metastatic stroma attracts breast cancer cells via chemokines CXCL16 and CXCL12. *NPJ Breast Cancer*. V. 3. P. 6.
<https://doi.org/10.1038/s41523-017-0008-8>
- Costa A., Kieffer Y., Scholer-Dahirel A., Pelon F., Bourachot B., Cardon M., Sirven P., Magagna I., Fuhrmann L., Bernard C., Bonneau C., Kondratova M., Kuperstein I., Zinovyev A., Givel A.M., Parrini M.C., Soumelis V., Vincent-Salomon A., Mechta-Grigoriou F. 2018. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer. *Cancer Cell*. V. 33. P. 463.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011>
- Cui L., Qu H., Xiao T., Zhao M., Jolkonen J., Zhao C. 2013. Stromal cell-derived factor-1 and its receptor CXCR4 in adult neurogenesis after cerebral ischemia. *Restor. Neurol. Neurosci*. V. 31. P. 239.
<https://doi.org/10.3233/RNN-120271>
- D'Alterio C., Buoncervello M., Ieranò C., Napolitano M., Portella L., Rea G., Barbieri A., Luciano A., Scognamiglio G., Tatangelo F., Anniciello A.M., Monaco M., Cavalcanti E., Maiolino P., Romagnoli G., Arra C., Botti G., Gabriele L., Scala S. 2019. Targeting CXCR4 potentiates anti-PD-1 efficacy modifying the tumor microenvironment and inhibiting neoplastic PD-1. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. V. 38. P. 432.
<https://doi.org/10.1186/s13046-019-1420-8>

- Daniel S.K., Seo Y.D., Pillarisetty V.G.* 2020. The CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis as a mechanism of immune resistance in gastrointestinal malignancies. *Semin. Cancer Biol.* V. 65. P. 176.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.007>
- De Oliveira K.B., Guembarovski R.L., Guembarovski A.M., da Silva do Amaral Herrera A.C., Sobrinho W.J., Ariza C.B., Watanabe M.A.* 2013. CXCL12, CXCR4 and IFN γ genes expression: implications for proinflammatory microenvironment of breast cancer. *Clin. Exper. Med.* V. 13. P. 211.
<https://doi.org/10.1007/s10238-012-0194-5>
- Döring Y., van der Vorst E.P.C., Duchene J., Jansen Y., Gencer S., Bidzhekov K., Atzler D., Santovito D., Rader D.J., Saleheen D., Weber C.* 2019. CXCL12 derived from endothelial cells promotes atherosclerosis to drive coronary artery disease. *Circulation.* V. 139. P. 1338.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037953>
- Dubrovskaya A., Hartung A., Bouchez L.C., Walker J.R., Reddy V.A., Cho C.Y., Schultz P.G.* 2012. CXCR4 activation maintains a stem cell population in tamoxifen-resistant breast cancer cells through AhR signalling. *British J. Cancer.* V. 107. P. 43.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2012.105>
- Elias S., Sharma R., Schizas M., Valdez I., Rampersaud S., Park S.M., Gonzalez-Figueroa P., Li Q.Z., Hoyos B., Rudensky A.Y.* 2022. CXCR4⁺ Treg cells control serum IgM levels and natural IgM autoantibody production by B-1 cells in the bone marrow. *J. Exper. Med.* V. 219. Art. ID e20220047.
<https://doi.org/10.1084/jem.20220047>
- Espósito A., Klüppel M., Wilson B.M., Meka S.R.K., Spagnoli A.* 2023. CXCR4 mediates the effects of IGF-1R signaling in rodent bone homeostasis and fracture repair. *Bone.* V. 166. Art. ID 116600.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116600>
- Fang Y.Y., Lyu F., Abuwala N., Tal A., Chen A.Y., Taylor H.S., Tal R.* 2022. Chemokine C-X-C receptor 4 mediates recruitment of bone marrow-derived nonhematopoietic and immune cells to the pregnant uterus†. *Biol. Reprod.* V. 106. P. 1083.
<https://doi.org/10.1093/biolre/ioac029>
- Feig C., Jones J.O., Kraman M., Wells R.J., Deonarine A., Chan D.S., Connell C.M., Roberts E.W., Zhao Q., Caballero O.L., Teichmann S.A., Janowitz T., Jodrell D.I., Tuveson D.A., Fearon D.T.* 2013. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 110. P. 20212.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1320318110>
- Gadalla R., Hassan H., Ibrahim S.A., Abdullah M.S., Gabballah A., Greve B., El-Deeb S., El-Shinawi M., Mohamed M.M.* 2019. Tumor microenvironmental plasmacytoid dendritic cells contribute to breast cancer lymph node metastasis via CXCR4/SDF-1 axis. *Breast Cancer Res. Treat.* V. 174. P. 679.
<https://doi.org/10.1007/s10549-019-05129-8>
- Gao D., Tang T., Zhu J., Tang Y., Sun H., Li S.* 2019. CXCL12 has therapeutic value in facial nerve injury and promotes Schwann cells autophagy and migration via PI3K-AKT-mTOR signal pathway. *Int. J. Biol. Macromol.* V. 124. P. 460.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.212>
- Ghosh M.C., Makena P.S., Gorantla V., Sinclair S.E., Walters C.M.* 2012. CXCR4 regulates migration of lung alveolar epithelial cells through activation of Rac1 and matrix metalloproteinase-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* V. 302. P. 846.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00321.2011>
- Gu Y., Liu Y., Fu L., Zhai L., Zhu J., Han Y., Jiang Y., Zhang Y., Zhang P., Jiang Z., Zhang X., Cao X.* 2019. Tumor-educated B cells selectively promote breast cancer lymph node metastasis by HSPA4-targeting IgG. *Nat. Med.* V. 25. P. 312.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0309-y>
- Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J., Gnant M., Housami N., Poortmans P., Ruddy K., Tsang J., Cardoso F.* 2019. Breast Cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers.* V. 5. P. 66.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- Heinrich E.L., Lee W., Lu J., Lowy A.M., Kim J.* 2012. Chemokine CXCL12 activates dual CXCR4 and CXCR7-mediated signaling pathways in pancreatic cancer cells. *J. Translat. Med.* V. 10. P. 68.
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-68>
- Janssens R., Struyf S., Proost P.* 2018. Pathological roles of the homeostatic chemokine CXCL12. *Cytokine growth factor Rev.* V. 44. P. 51.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.004>
- Janssens R., Struyf S., Proost P.* 2018. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell. Mol. Immunol.* V. 15. P. 299.
<https://doi.org/10.1038/cmi.2017.107>
- Khare T., Bissonnette M., Khare S.* 2021. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in colorectal cancer: therapeutic target in preclinical and clinical studies. *Int. J. Mol. Sci.* V. 22. Art. ID 7371.
<https://doi.org/10.3390/ijms22147371>
- Kim H., Sung J., Kim H., Ryu H., Cho Park H., Oh Y.K., Lee H.S., Oh K.H., Ahn C.* 2019. Expression and secretion of CXCL12 are enhanced in autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMB Rep.* V. 52. P. 463.
<https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.7.112>
- Kobayashi K., Sato K., Kida T., Omori K., Hori M., Ozaki H., Murata T.* 2014. Stromal cell-derived factor-1 α /C-X-C chemokine receptor type 4 axis promotes endothelial cell barrier integrity via phosphoinositide

- 3-kinase and Rac1 activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V. 34. P. 1716.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303890>
- Kong L., Guo S., Liu C., Zhao Y., Feng C., Liu Y., Wang T., Li C. 2016. Overexpression of SDF-1 activates the NF- κ B pathway to induce epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell-like phenotypes of breast cancer cells. *Int. J. Oncol.* V. 48. Art. ID 1085.
<https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3343>
- Li S., Fan Y., Kumagai A., Kawakita E., Kitada M., Kanasaki K., Koya D. 2020. Deficiency in dipeptidyl peptidase-4 promotes chemoresistance through the CXCL12/CXCR4/mTOR/TGF β signaling pathway in breast cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* V. 21. Art. ID 805.
<https://doi.org/10.3390/ijms21030805>
- Lu G., Qiu Y., Su X. 2021. Targeting CXCL12-CXCR4 Signaling enhances immune checkpoint blockade therapy against triple negative breast cancer. *Eur. J. Pharm. Sci.* V. 157. Art. ID 105606.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105606>
- Marcuzzi E., Angioni R., Molon B., Cali B. 2018. Chemokines and chemokine receptors: orchestrating tumor metastasization. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20. Art. ID 96.
<https://doi.org/10.3390/ijms20112651>
- McQuade A., Kang Y.J., Hasselmann J., Jairaman A., Sotelo A., Coburn M., Shabestari S.K., Chadarevian J.P., Fote G., Tu C.H., Danhash E., Silva J., Martinez E., Cotman C., Prieto G.A., Thompson L.M., Steffan J.S., Smith I., Davtyan H., Cahalan M., Cho H., Blurton-Jones M. 2020. Gene expression and functional deficits underlie TREM2-knockout microglia responses in human models of Alzheimer's disease. *Nat. Commun.* V. 11. P. 5370.
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-36930-1>
- Miao R., Lim V.Y., Kothapalli N., Ma Y., Fossati J., Zehentmeier S., Sun R., Pereira J.P. 2020. Hematopoietic stem cell niches and signals controlling immune cell development and maintenance of immunological memory. *Front. Immunol.* V. 11. Art. ID 600127.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.600127>
- Morein D., Erlichman N., Ben-Baruch A. 2020. Beyond cell motility: the expanding roles of chemokines and their receptors in malignancy. *Front Immunol.* V. 11. P. 952.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00952>
- Mukherjee D., Zhao J. 2013. The role of chemokine receptor CXCR4 in breast cancer metastasis. *Am. J. Cancer Res.* V. 3. P. 46.
- Murad H.A.S., Rafeeq M.M., Alqurashi T.M.A. 2021. Role and implications of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axis in atherosclerosis: still a debate. *Ann. Med.* V. 53. P. 1598.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1974084>
- Okuyama Kishima M., de Oliveira C.E., Banin-Hirata B.K., Losi-Guembarovski R., Brajão de Oliveira K., Amarante M.K., Watanabe M.A. 2015. Immunohistochemical expression of CXCR4 on breast cancer and its clinical significance. *Anal. Cell. Pathol. (Amst).* V. 2015. P. 891020.
<https://doi.org/10.1155/2015/891020>
- 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.* V. 8. Art. ID 340ra73.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad4059>
- Rajagopal S., Kim J., Ahn S., Craig S., Lam C.M., Gerard N.P., Gerard C., Lefkowitz R.J. 2010. Beta-arrestin- but not G protein-mediated signaling by the “decoy” receptor CXCR7. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 107. P. 628.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0912852107>
- Raman D., Sobolik-Delmaire T., Richmond A. 2011. Chemokines in health and disease. *Exp. Cell Res.* V. 317. P. 575.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.01.005>
- Ramos E.A., Grochoski M., Braun-Prado K., Seniski G.G., Cavalli I.J., Ribeiro E.M., Camargo A.A., Costa F.F., Klassen G. 2011. Epigenetic changes of CXCR4 and its ligand CXCL12 as prognostic factors for sporadic breast cancer. *PLoS One.* V. 6. Art. ID e29461.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029461>
- Righetti A., Giulietti M., Šabanović B., Occhipinti G., Principato G., Piva F. 2019. CXCL12 and Its isoforms: different roles in pancreatic cancer? *J. Oncol.* V. 2019. Art. ID 9681698.
<https://doi.org/10.1155/2019/9681698>
- Rot A., von Andrian U.H. 2004. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Annu. Rev. Immunol.* V. 22. P. 891.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703>
- Sainz J., Sata M. 2007. CXCR4, a key modulator of vascular progenitor cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V. 27. P. 263.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000256727.34148.e2>
- Sayyed S.G., Hägele H., Kulkarni O.P., Endlich K., Segerer S., Eulberg D., Klusmann S., Anders H.J. 2009. Podocytes produce homeostatic chemokine stromal cell-derived factor-1/CXCL12, which contributes to glomerulosclerosis, podocyte loss and albuminuria in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia.* V. 52. P. 2445.
<https://doi.org/10.1007/s00125-009-1493-6>
- Scala S. 2015. Molecular Pathways: Targeting the CXCR4-CXCL12 Axis—untapped potential in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res.* V. 21. P. 4278.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0914>

- Scherz-Shouval R., Santagata S., Mendillo M.L., Sholl L.M., Ben-Aharon I., Beck A.H., Dias-Santagata D., Koeva M., Stemmer S.M., Whitesell L., Lindquist S. 2014. The reprogramming of tumor stroma by HSF1 is a potent enabler of malignancy. *Cell*. V. 158. P. 564. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.045>
- Shi Y., Riese D.J., Shen J. 2020. The Role of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis in cancer. *Front. Pharmacol.* V. 11. Art. ID 574667. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.574667>
- Song J.K., Park M.H., Choi D.Y., Yoo H.S., Han S.B., Yoon D.Y., Hong J.T. 2012. Deficiency of C-C chemokine receptor 5 suppresses tumor development via inactivation of NF- κ B and upregulation of IL-1Ra in melanoma model. *PLoS One*. V. 7. Art. ID e33747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033747>
- Stone M.J., Hayward J.A., Huang C., Huma Z., Sanchez J. 2017. Mechanisms of regulation of the chemokine-receptor network. *Int. J. Mol. Sci.* V. 18. P. 342. <https://doi.org/10.3390/ijms18020342>
- Strazza M., Azoulay-Alfaguter I., Peled M., Smrcka A.V., Skolnik E.Y., Srivastava S., Mor A. 2017. PLC ϵ 1 regulates SDF-1 α -induced lymphocyte adhesion and migration to sites of inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 114. P. 2693. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612900114>
- Su H., Sobrino Najul E.J., Toth T.A., Ng C.M., Lelievre S.A., Fred M., Tang C.K. 2011. Chemokine receptor CXCR4-mediated transformation of mammary epithelial cells by enhancing multiple RTKs expression and deregulation of the p53/MDM2 axis. *Cancer Lett.* V. 307. P. 132. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.03.025>
- Tang X., Li X., Li Z., Liu Y., Yao L., Song S., Yang H., Li C. 2016. Downregulation of CXCR7 inhibits proliferative capacity and stem cell-like properties in breast cancer stem cells. *Tumour. Biol.* V. 37. P. 13425. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5180-1>
- Tang X., Tu G., Yang G., Wang X., Kang L., Yang L., Zeng H., Wan X., Qiao Y., Cui X., Liu M., Hou Y. 2019. Autocrine TGF- β 1/miR-200s/miR-221/DNMT3B regulatory loop maintains CAF status to fuel breast cancer cell proliferation. *Cancer Lett.* V. 452. P. 79. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.02.044>
- Thakar D., Dalonneau F., Migliorini E., Lortat-Jacob H., Boturyn D., Albiges-Rizo C., Coche-Guerente L., Picart C., Richter R.P. 2017. Binding of the chemokine CXCL12 α to its natural extracellular matrix ligand heparan sulfate enables myoblast adhesion and facilitates cell motility. *Biomaterials*. V. 123. P. 24. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.01.022>
- Tung S.Y., Chang S.F., Chou M.H., Huang W.S., Hsieh Y.Y., Shen C.H., Kuo H.C., Chen C.N. 2012. CXC chemokine ligand 12/stromal cell-derived factor-1 regulates cell adhesion in human colon cancer cells by induction of intercellular adhesion molecule-1. *J. Biomed. Sci.* V. 19. Art. ID 91. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-91>
- Wang Y., Gao F. 2023. Research progress of CXCR4-targeting radioligands for oncologic imaging. *Korean J. Radiol.* V. 24. P. 871. <https://doi.org/10.3348/kjr.2023.0091>
- Wani N., Nasser M.W., Ahirwar D.K., Zhao H., Miao Z., Shilo K., Ganju R.K. 2014. C-X-C motif chemokine 12/C-X-C chemokine receptor type 7 signaling regulates breast cancer growth and metastasis by modulating the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* V. 16. Art. ID R54. <https://doi.org/10.1186/bcr3665>
- Wei C.Y., Zhu M.X., Lu N.H., Liu J.Q., Yang Y.W., Zhang Y., Shi Y.D., Feng Z.H., Li J.X., Qi F.Z., Gu J.Y. 2020. Circular RNA circ_0020710 drives tumor progression and immune evasion by regulating the miR-370-3p/CXCL12 axis in melanoma. *Mol. Cancer*. V. 19. P. 84. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01191-9>
- Wendel C., Hempling-Bovenkerk A., Krasnyanska J., Mees S.T., Kochetkova M., Stoeppler S., Haier J. 2012. CXCR4/CXCL12 participate in extravasation of metastasizing breast cancer cells within the liver in a rat model. *PLoS One*. V. 7. Art. ID e30046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030046>
- Wu B., Chien E.Y., Mol C.D., Fenalti G., Liu W., Katriitch V., Abagyan R., Brooun A., Wells P., Bi F.C., Hamel D.J., Kuhn P., Handel T.M., Cherezov V., Stevens R.C. 2010. Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists. *Science*. V. 330. P. 1066. <https://doi.org/10.1126/science.1194396>
- Yamada K., Maishi N., Akiyama K., Towfik Alam M., Ohga N., Kawamoto T., Shindoh M., Takahashi N., Kamiyama T., Hida Y., Taketomi A., Hida K. 2015. CXCL12-CXCR7 axis is important for tumor endothelial cell angiogenic property. *Int. J. Cancer*. V. 137. Art. ID 2825. <https://doi.org/10.1002/ijc.29655>
- Yang F., Takagaki Y., Yoshitomi Y., Ikeda T., Li J., Kitada M., Kumagai A., Kawakita E., Shi S., Kanasaki K., Koya D. 2019. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 accelerates epithelial-mesenchymal transition and breast cancer metastasis via the CXCL12/CXCR4/mTOR axis. *Cancer Res.* V. 79. P. 735. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0620>
- Yang Y., Li J., Lei W., Wang H., Ni Y., Liu Y., Yan H., Tian Y., Wang Z., Yang Z., Yang S., Yang Y., Wang Q. 2023. CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis in cancer: from mechanisms to clinical applications. *Int. J. Biol. Sci.* V. 19. Art. ID 3341. <https://doi.org/10.7150/ijbs.82317>

- Yu J., Zhou X., Shen L. 2023. CXCR4-targeted radiopharmaceuticals for the imaging and therapy of malignant tumors. *Molecules*. V. 28. Art. ID 4707. <https://doi.org/10.3390/molecules28124707>
- Yu P.F., Huang Y., Xu C.L., Lin L.Y., Han Y.Y., Sun W.H., Hu G.H., Rabson A.B., Wang Y., Shi Y.F. 2017. Down-regulation of CXCL12 in mesenchymal stromal cells by TGF β promotes breast cancer metastasis. *Oncogene*. V. 36. P. 840. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.252>
- Zeng Y., Li B., Liang Y., Reeves P.M., Qu X., Ran C., Liu Q., Callahan M.V., Sluder A.E., Gelfand J.A., Chen H., Poznansky M.C. 2019. Dual blockade of CXCL12-CXCR4 and PD-1-PD-L1 pathways prolongs survival of ovarian tumor-bearing mice by prevention of immunosuppression in the tumor microenvironment. *FASEB J.* V. 33. P. 6596. <https://doi.org/10.1096/fj.201802067RR>
- Zhang J., Chen J., Wo D., Yan H., Liu P., Ma E., Li L., Zheng L., Chen D, Yu Z., Liang C., Peng J., Ren D.N., Zhu W. 2019. LRP6 Ectodomain prevents SDF-1/CXCR4-induced breast cancer metastasis to lung. *Clin. Cancer Res.* V. 25. P. 4832. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3557>
- Zhang M., Qiu L., Zhang Y., Xu D., Zheng J.C., Jiang L. 2017. CXCL12 enhances angiogenesis through CXCR7 activation in human umbilical vein endothelial cells. *Sci. Rep.* V. 7. P. 8289. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08840-y>
- Zhou W., Guo S., Liu M., Burow M.E., Wang G. 2019. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy. *Curr. Med. Chem.* V. 26. P. 3026. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170830111531>
- Zielińska K.A., Katanaev V.L. 2020. The signaling duo CXCL12 and CXCR4: chemokine fuel for breast cancer tumorigenesis. *Cancers (Basel)*. V. 12. Art. ID 3071. <https://doi.org/10.3390/cancers12103071>
- Zou Y.R., Kottmann A.H., Kuroda M., Taniuchi I., Littman D.R. 1998. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature*. V. 393. P. 595. <https://doi.org/10.1038/31269>

CHEMOKININ CXCL12 AND ITS RECEPTORS CXCR4 AND CXCR7 IN THE PROGRESSION OF BREAST CANCER

E. Y. Zubareva^{a, b, *}, M. A. Senchukova^{a, b}, N. V. Saidler^a

^a Orenburg Regional Clinical Oncology Center, Orenburg, 460021, Russia

^b Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, 460000, Russia

* E-mail: tishkova_evgeniy@mail.ru

Breast cancer ranks first in terms of cancer incidence and mortality among the female population. The main cause of death from breast cancer, as with other malignant neoplasms, is tumor dissemination and the development of resistance to treatment. Chemokines have been found to play an important role in the progression of malignant neoplasms. In this short review, we describe the current understanding of the role of the most studied chemokine, CXCL12 and its receptors, CXCR4 and CXCR7 in the progression of breast cancer.

Keywords: breast cancer, progression, chemokines, CXCL12, CXCR4, CXCR7