

<https://doi.org/10.59674/pbk6>

ZNACZENIE NOWOTWOROWEJ MACIERZY ZEWNĄTRZKOMÓRKOWEJ W OPORNOŚCI NA LEKI – CHARAKTERYSTYKA WYBRANYCH SKŁADNIKÓW MACIERZY

THE IMPORTANCE OF THE TUMOR EXTRACELLULAR MATRIX
IN DRUG RESISTANCE – CHARACTERISTICS OF SELECTED
COMPONENTS OF THE MATRIX

Karolina WOJTOWICZ^{1*}, Marianna TYCZEWSKA^{1,2*}, Sandra KAŁUŻNA¹

¹Zakład Histologii i Embriologii,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra Anatomii i Histologii, Uniwersytet Zielonogórski

Streszczenie: Jednym z największych wyzwań onkologii od wielu jest zjawisko lekooporności. Komórki nowotworowe wytwarzają szereg mechanizmów ograniczających skuteczność leczenia, ostatecznie rzutujących na zmniejszenie przeżywalności pacjentów z chorobami nowotworowymi. Większość z tych mechanizmów jest wiązana ze zwiększoną ekspresją białek transbłonowych, które wypompowują z komórki nowotworowej lek. Aktualnie, uwagę badaczy skupia w większym stopniu interakcja pomiędzy komórką nowotworową a jej mikrośrodowiskiem oraz bezpośredni udział macierzy zewnątrzkomórkowej w oporności. W wielu pracach naukowych wykazano, że zwiększenie ekspresji poszczególnych składników macierzy zewnątrzkomórkowej może ograniczyć dostępność leku do komórek nowotworowych. Podaje się również inne mechanizmy lekooporności, w których niektóre leki zostają bezpośrednio związane z poszczególnymi składnikami macierzy. Co więcej, komórki nowotworowe, poprzez interakcję z nimi, aktywują sygnały transkrypcyjne generujące mechanizmy oporności.

Niniejszej praca stanowi przegląd wiedzy na temat udziału wybranych składników nowotworowej macierzy zewnątrzkomórkowej w zjawisku lekooporności. Jest to bardzo ważne zagadnienie, ponieważ lepsze zrozumienie tego mechanizmu daje możliwość opracowania nowych terapii, które polepszą życie pacjentów z chorobami nowotworowymi, co ostatecznie może prowadzić do ich całkowitego wyleczenia.

Słowa kluczowe: mikrośrodowisko nowotworu, oporność na leki, nowotworowa macierz zewnątrzkomórkowa

Summary: The phenomenon of drug resistance has been one of the biggest challenges in oncology for many years. Cancer cells develop mechanisms that limit the effectiveness of treatment, affecting the survival rate of cancer patients. Most of those mechanisms are based on higher expression of transmembrane proteins that pump the drug out of the cancer cell. Currently, researchers are focusing more on the interaction between tumor cell and their microenvironment, and the direct involvement of the extracellular matrix in resistance. Many scientific studies have shown that increasing the expression of individual components of the extracellular matrix can limit the availability of the drug to cancer cells. Other mechanisms have also been reported where some drugs become directly bound to individual components of the matrix. Furthermore, cancer cells, by interacting with matrix components, activate transcriptional signals that generate resistance mechanisms.

This paper is a review of the knowledge on the participation of selected components of the neoplastic extracellular matrix in the phenomenon of drug resistance. This is a very important issue because a better understanding of this mechanism offers the possibility of developing new therapies that could improve the lives of cancer patients and potentially lead to a cure.

Keywords: tumor microenvironment, drug resistance, tumor extracellular matrix

WSTĘP

Naturą każdej poprawnie funkcjonującej komórki są mechanizmy obronne wykształcone dzięki istnieniu układu odpornościowego. Jego rolą jest zapewnienie ochrony i odporności przeciwko wnikającym czynnikom chorobotwórczym, tj.: wirusy, bakterie, pierwotniaki czy niektóre grzyby. W sytuacji, gdy organizm sam nie może poradzić sobie z toczącą się w nim infekcją, istotną, wspomagającą rolę pełnią leki, których celem jest zapobieganie dalszemu rozwojowi choroby oraz ostateczne jej zahamowanie.

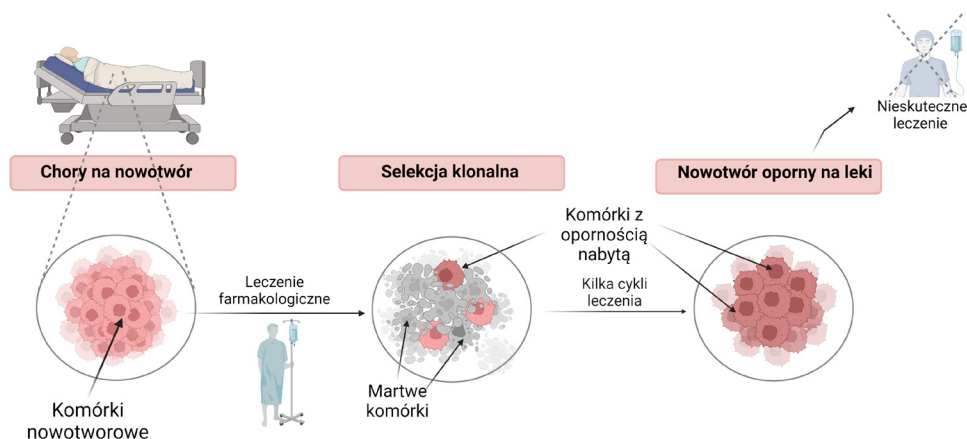
Poważnym wyzwaniem dla obecnej medycyny i farmakologii jest zjawisko lekooporności, które stanowi powszechny powód niepowodzenia zastosowanego leczenia, szczególnie istotnego w aspekcie chorób nowotworowych. W wyniku oporności na leki działanie konkretnych substancji leczniczych nie jest skuteczne, znacząco ograniczając możliwość leczenia pacjentów onkologicznych [1].

W ciągu ostatnich dziesięcioleci włożono ogrom wysiłku oraz wykonano wiele badań naukowych mających na celu poprawę skuteczności terapii nowotworowych. Jednakże, oporność na klasyczne chemioterapeutyki czy też nowe leki celowane, niezmiennie stanowi główny problem w leczeniu nowotworów oraz zapobieganiu pojawieniu się nawrotów. Ponadto, w wyniku nieskuteczności leczenia farmakologicznego spowodowanej lekoopornością dochodzi nawet do 90% zgonów związanych z nowotworami [2, 3].

Istnieją dwa warianty oporności na leki. Pierwsza – wrodzona, jest opornością istniejącą jeszcze przed zastosowaniem leczenia. Natomiast druga – nabyta, wytwarzana jest w wyniku terapii i stanowi poważniejszy problem, ponieważ leczenie które do tej pory było skuteczne przestaje przynosić oczekiwany rezultat

[1]. Badając problem lekooporności nabytej dowiedziono, że istnieją pewne mechanizmy wpływające na jej powstawanie. Ma to miejsce na wielu płaszczyznach, np. wiadomo, że oporność jest często powiązana ze zmianami genetycznymi, do których należą: mutacje miejscowe, delecje czy amplifikacje genów. Kolejną przyczynę stanowić może mechanizm, w którym komórki nowotworowe, które przetrwały leczenie cytostatykami zmieniają swój fenotyp, wiążący się z uzyskaniem większej tolerancji na podawaną dawkę leku [1]. Mechanizm powstawania lekooporności nabytej został przedstawiony na **rycynie 1**.

Dotychczas dobrze poznano procesy wewnątrzkomórkowe mogące mieć wpływ na kształtowanie lekooporności przez komórki nowotworowe. Jako przykład podaje się oporność wielolekową (ang., *Multidrug resistance*, MDR), która charakteryzuje się nabyciem oporności krzyżowej na różne związki (3-5). Wykazano w tym procesie udział białek z rodziny ABC (ang. *ATP-binding cassette*) tj.: P-glikoproteina (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP) (6-9). Ponadto,



RYCINA 1. Mechanizm powstawania lekooporności nabytej u chorych na nowotwory. Pacjent chory na nowotwór zostaje poddany chemioterapii lub terapii celowanej w celu wyeliminowania komórek nowotworowych. Większość komórek ulega apoptozie, natomiast w przypadku pozostałych komórek dochodzi do zmian generujących oporność komórki na dany lek. W wyniku przeprowadzonych dalszych cykli leczenia, komórki nowotworowe rozwijają mechanizmy oporności skutkujące nieskutecznością leczenia, wywołując dalszy postęp choroby nowotworowej. Rycina stworzona przy użyciu szablonu: *Intrinsic and Acquired Drug Resistance* w Biorender.com

FIGURE 1. Mechanism of acquired drug resistance in cancer patients. A cancer patient is given chemotherapy or targeted therapy to kill cancer cells. Most cells undergo apoptosis, while the remaining cells undergo changes that generate resistance to a given drug. As a result of further treatment cycles, the cancer cells developed a resistance, resulting in the ineffectiveness of the current treatment and the subsequent progression of the cancer. Figure created using the template: *Intrinsic and Acquired Drug Resistance* at Biorender.com

liczne czynniki transkrypcyjne tj.: czynnik jądrowy-kappa B (NF- κ B) czy też elementy szlaków sygnalizacyjnych, np. PI3K (ang. *Phosphoinositide 3-kinase*) [10], GAS6-AXL [11] oraz geny mogą mieć związek z tworzeniem się lekooporności w konkretnych nowotworowych liniach komórkowych [12].

Naukowcy w wielu badaniach skupiają się na procesach oporności wewnątrzkomórkowej, znacznie mniej poznane jest natomiast zagadnienie związane ze środowiskiem okołokomórkowym i jego wpływie na lekooporność. Interakcja pomiędzy lekiem a mikrośrodowiskiem nowotworu stanowi istotny mechanizm lekooporności. Zwiększenie ekspresji poszczególnych składników macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM) może ograniczyć dostępność leku do komórek nowotworowych. Niektóre leki zostają związane z poszczególnymi składnikami macierzy. Składniki ECM mogą również w sposób aktywny wywoływać oporność. Komórki nowotworowe poprzez interakcję z ECM aktywują sygnały transkrypcyjne, generując mechanizm znany jako CAM-DR (ang. *cell adhesion-mediated drug resistance*) [4, 13].

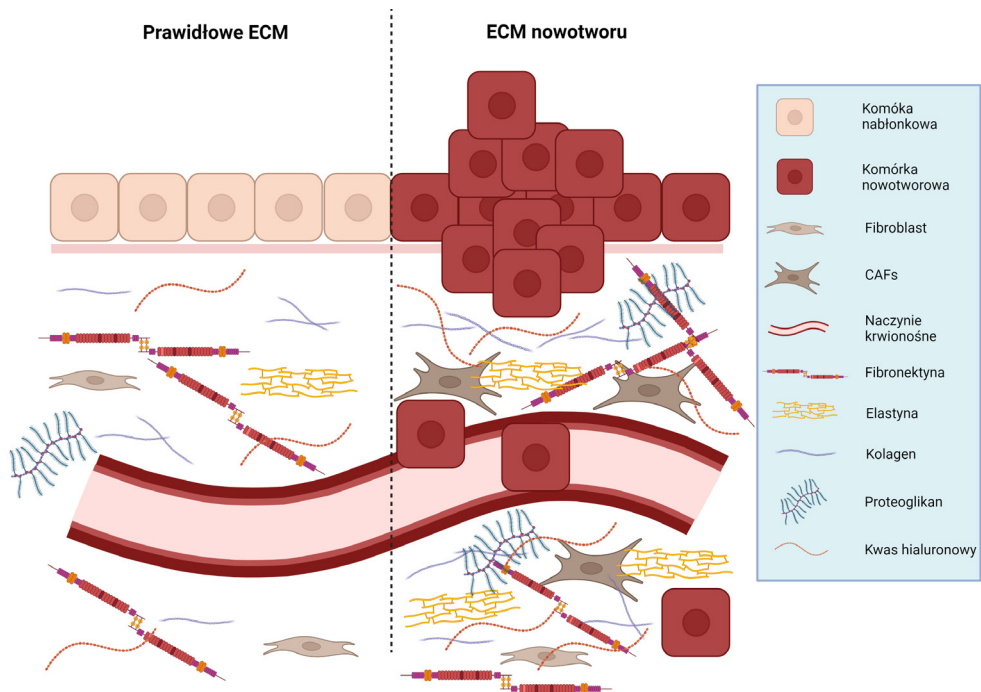
Przedstawione powyżej informacje świadczą o tym, że lekooporność jest palącym problemem, który wymaga jeszcze wielu analiz. Konieczne jest dalsze poszerzanie zakresu badań dotyczących nabytej lekooporności w celu zdobycia obszerniejszej wiedzy pozwalającej na lepsze zrozumienie mechanizmów ją wywołujących. W kolejnym kroku ułatwi to opracowanie nowych strategii terapeutycznych dla chorych na nowotwory i osiągnięcie lepszych wyników klinicznych. W dalszej części pracy przedstawiono rolę, jaką może pełnić nowotworowa macierz zewnątrzkomórkowa w kształtowaniu oporności na leki.

MIKROŚRODOWISKO NOWOTWORU

Mikrośrodowisko nowotworu (ang. *tumor microenvironment*, TME) zawiera wiele białek, będących składnikami macierzy zewnątrzkomórkowej, proteoglikanów i glikozaminoglikanów oraz innych komórek macierzy, które razem tworzą trójwymiarową, dynamiczną konstrukcję [14, 15]. Jest to najbliższe otoczenie komórek nowotworowych, w którym mogą swobodnie proliferować i funkcjonować. W prawidłowym fizjologicznie stanie wszystkie te elementy utrzymują właściwą homeostazę komórek, natomiast podczas transformacji nowotworowej zmieniają swoje funkcje wspomagając rozwój nowotworu [14]. Mikrośrodowisko komórek nowotworowych wytwarza korzystne warunki do metastazy, uchylania się układu immunologicznego od właściwej odpowiedzi, a w konsekwencji wpływa negatywnie na odpowiedź pacjenta na zastosowaną terapię [16-18].

Macierz zewnątrzkomórkowa zawiera białka, które znajdują się poza komórką. Możemy ją podzielić na obszar bezpośrednio przylegający do komórek (błona podstawna) oraz na obszar nieco dalej odsunięty od komórek (z ang. *interstitial*

matrix) [19], oba różniące się zawartością. Błona podstawna zawiera specyficzne białka kolagenowe (kolagen typu IV, XV i XVIII) tworzące sieć, a także lamininy, perlekan, entaktynę, elastynę, fibronektynę, proteoglikany, tenascynę [15, 20]. W trakcie kancerogenezy błona podstawa zwykle zmienia swoją funkcję, przestaje być barierą chroniącą komórki przed progresją nowotworu, podobnie jak pozostała części macierzy [19]. W tym obszarze zidentyfikowano 28 rodzajów kolagenu, proteoglikany oraz liczne glikoproteiny, które mogą mieć istotny wpływ na progresję nowotworu. W mikrośrodoisku nowotworowym, balans w syntezie i funkcji tych białek jest zaburzony [19, 20]. **Rycina 2** przedstawia porównanie budowy prawidłowej ECM z macierzą znajdującą się w otoczeniu komórek no-



RYCINA 2. Porównanie budowy prawidłowej macierzy zewnątrzkomórkowej z macierzą znajdującą się w otoczeniu komórek nowotworowych.

Liczne zmiany w mikrośrodoisku nowotworu powodują jego usztywnienie, wywołując oporność na związki stosowane w leczeniu. Zmiany w ECM nowotworu dotyczą głównie nadprodukcji większości jej składników. Rycina stworzona przy użyciu programu Biorender.com

FIGURE 2. Comparison of the structure of the normal extracellular matrix with the matrix found in the vicinity of cancer cells.

Numerous changes in the tumor microenvironment cause it to stiffen, resulting in resistance to drugs used in the treatment. Changes in the tumor extracellular matrix mainly concern the overproduction of most of its components. Created in Biorender.com

wotworowych. Widoczne jest przemodelowanie mikrośrodowiska nowotworu, powodujące jego usztywnienie. Zmianie ulega skład i proporcje poszczególnych składników mikrośrodowiska, wpływając na aktywację różnych szlaków sygnałowych i zdolność „przepuszczania” związków terapeutycznych.

Ze względu na fakt, iż składniki ECM odgrywają tak istotną rolę w lekooporności, kolejnym etapem pracy jest przeanalizowanie wpływu składników macierzy zewnątrzkomórkowej nowotworu na leczenie oraz przedstawienie najnowszych informacji o wybranych białkach i molekułach ECM, które wspomagają komórki nowotworowe w rozwijaniu mechanizmów oporności.

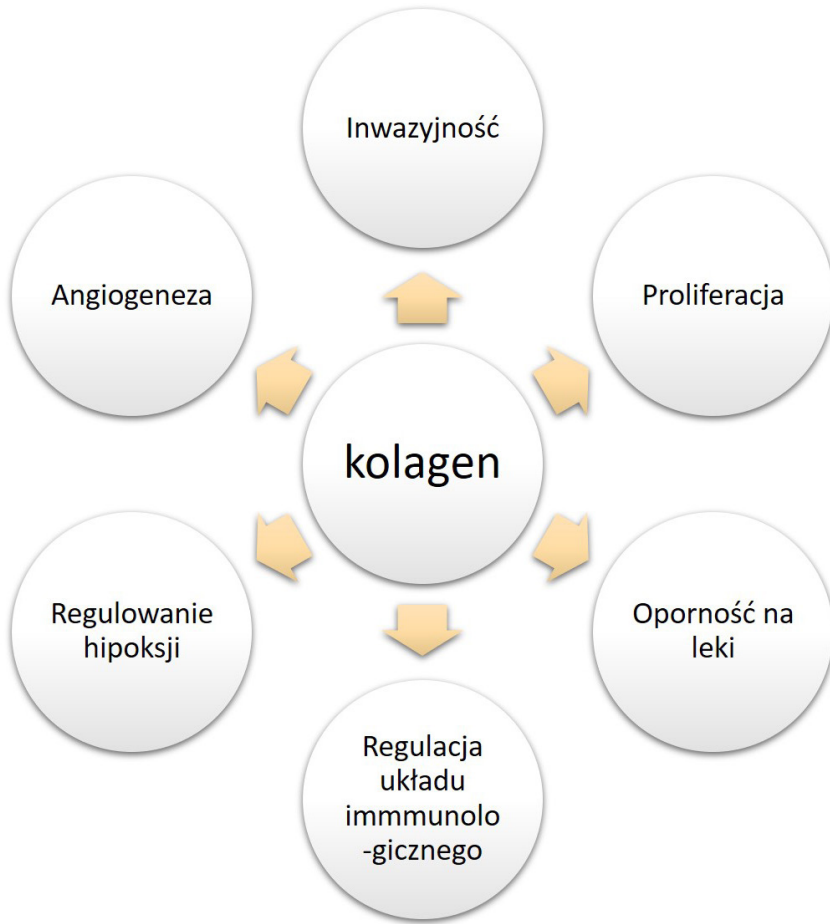
BIĄŁKA KOLAGENOWE

Białka kolagenowe są najpowszechniejszym składnikiem ECM. Jest to rozbudowana grupa białek, którym przypisuje się szereg funkcji pro-nowotworowych [20]. Kolagen może wpływać bezpośrednio na funkcję komórek nowotworowych [21]. Jako kluczowy gracz w TME, odgrywa ważną rolę w progresji, metastazie, odpowiedzi terapeutycznej, dlatego może być rozważany jako cel terapii przeciwnowotworowej [16, 22]. **Rycina 3** przedstawia kilka szlaków progresji nowotworu, w które zaangażowany jest kolagen.

Kolagen typu I

Kolagen typu I zbudowany jest z trzech łańcuchów alfa. Dwa z nich kodowane są przez gen *COL1A1*, trzeci natomiast przez *COL1A2* [23]. Jest to najczęściej występujący typ kolagenu w organizmie [24]. Jego nadprodukcję odnotowano w licznych typach nowotworów i, co ważne, białko to posiada zdolności aktywacji elementów różnych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, aktywując tym samym procesy lekooporności.

Immunohistochemiczna analiza preparatów raka jelita grubego wykazała znacznie wyższą ekspresję COL1 w tkance metastatycznej niż prawidłowej [25]. Co więcej, pomiar poziomu ekspresji genu kodującego kolagen typu I może dostarczyć informacji na temat angiogenezy i progresji glejaka [26]. Jego nadekspresję zaobserwowano w raku jajnika, w panujących warunkach hipoksji [27]. Wykazano ponadto, że interakcja pomiędzy kolagenem typu I a komórkami nowotworowymi jest kluczowa w rozwoju raka jajnika, ponieważ prowadzi do zwiększenia inwazyjności tych komórek, poprzez wzrost ekspresji integryn, kadheryn, wimentyny oraz fibronektyny, jak również czynników transkrypcyjnych [28]. Oprócz tego, zaobserwowano zwiększoną akumulację kolagenu typu I w raku wątroby, powodującą zmianę architektury tkanki nowotworowej i wytwarzając w ten sposób fizyczną barierę, która utrudnia dystrybucję leków do komórek nowotworowych [29].



RYCINA 3. Znaczenie kolagenu dla fizjologii komórek nowotworowych.

Kolagen aktywuje różne ścieżki wpływające na wzrost inwazyjności komórek, oporności na leki, angiogenezy i inne

FIGURE 3. The importance of collagen for the physiology of cancer cells.

Collagen activates various pathways, which affect the increase in cell invasiveness, drug resistance, angiogenesis, and other processes

W 2020 roku zespół naukowy Baltesa wykazał, że nowotworowe komórki linii raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 tracą swoją wrażliwość na cytotoksyczne właściwości leków cisplatyny, doksorubicyny i mitoksantronu, gdy połączone są z COL1 [30]. Jednocześnie wykazano w tym samym eksperymencie, że zawartość leków wewnątrz komórek nie uległa zmianie, sugerując tym samym, że

komórki nowotworowe aktywują w pierwszej kolejności mechanizmy oporności powiązane z transporterami typu ABC [30]. Połączenie COL1 z komórkami raka piersi indukuje ścieżkę sygnalizacyjną MAPK, generującą oporność na leki cytostatyczne [31]. Ponadto, w raku żołądka kolagen typu I promuje aktywację szlaku sygnałowego BCL9L/ β -kateniny poprzez integrynę β 1, tym samym przyczyniając się do rozwoju tego raka [32]. Zespół Shota Yamazaki w 2018 roku wykazał, że kolagen typu I indukuje szlak mTOR w komórkach nowotworowych, a w konsekwencji oporność na leki cytostatyczne, w różnych typach nowotworów [33]. W jeszcze innych badaniach przedstawiono, że kolagen typu I aktywuje oporność na leki komórek raka poprzez ścieżkę EGFR–ERK1/2, ale w sposób niezależny od Akt. W oparciu o powyższe wyniki, istnieje zatem możliwość stworzenia nowych schematów leczenia, które zostaną nakierowane na blokowanie odpowiednich szlaków sygnałowych [34].

W prawie wszystkich rodzajach nowotworów nadekspresja kolagenu typu I jest pozytywnie skorelowana z ilością fibroblastów powiązanych z nowotworem (ang. *cancer associated fibroblasts*, CAFs) [23]. CAFs wydzielają kolagen typu I, który uczestniczy w przekazywaniu sygnału do proliferacji komórek nowotworowych raka płuca [35]. Wykazano również zwiększoną aktywację fibroblastów nowotworowych raka jajnika, powodującą znaczne odkładanie kolagenu typu I do macierzy [36].

Przedstawione powyżej informacje świadczą o tym, że kolagen to nie tylko fizyczna bariera dla leków, ale przede wszystkim „generator sygnału” do uruchamiania mechanizmów oporności na leki w stosowanej terapii przeciwnowotworowej.

Kolagen typu III

Kolagen typu III jest integralną częścią ECM. Mutacje w genie kodującym to białko mogą wywołać wiele dysfunkcji. Wykazano nadekspresję tego białka, którą wiązano z gorszym prognozowaniem pacjentów w raku jajnika, nowotworze mózgu czy raku trzustki [37]. Kolagen typu 3 alfa 1 (COL3A1) to białko, którego zwiększoną syntezę powiązano ze wzrostem oporności na leki cytostatyczne. Wykazano znaczący wzrost stężenia tego białka w raku jajnika opornym na działanie takich leków jak: paklitaksel, cis-platyna, winkrystyna, doksorubicyna, topotekan, metotreksat [38, 39]. Zaobserwowano wysoką ekspresję tego białka również w raku płuca, co wiązało się z wysoką śmiertelnością pacjentów [37]. Badania immunohistochemiczne wykazały większą ekspresję COL3 w raku jelita grubego niż w tkance niezmięnionej chorobowo [25].

Kolagen typu IV

Ważnym składnikiem błon podstawnych jest kolagen typu IV (COL4A1), który tworzy sieć, współdziałającą z komórkami TME w ich procesach adhezji, migracji, proliferacji oraz różnicowaniu [40]. COL4A1, w warunkach patolo-

gicznych, został zidentyfikowany jako jeden z „genów centralnych” zaangażowanych w regulację różnego rodzaju nowotworów, takich jak rak piersi, rak pęcherza moczowego i rak żołądka [40]. Badania wykazały, że w raku wątroby jest to najczęściej nadprodukowany typ kolagenu, który ułatwia proliferację, migrację i inwazję komórek nowotworowych poprzez aktywację szlaku sygnalizacyjnego FAK-Src [41]. Warto także podkreślić, że w nowotworze piersi odnotowano ekspresję tego białka nie tylko w błonie podstawnej, ale również jego zwiększoną zawartości w zrębie nowotworu. Co więcej, pacjenci z wyższą ekspresją kolagenu typu IV mieli znacznie częściej odległe przerzuty [42]. W nowotworze piersi wzrost ekspresji COL4 był zauważalny po przebytej chemioterapii i dotyczył głównie heterodimeru $\alpha 112$ i $\alpha 345$ [43]. Zespół Qingyu Cui wykazał, że kolagen IV syntetyzowany jest przez CAFs i razem z metaloproteinazą macierzy MMP-1 reguluje oporność na docetaksel przez komórki raka piersi [44]. U pacjentów z rakiem jelita grubego przerzutującego do wątroby zaobserwowano wzrost COL4 w macierzy, ale również tzw. krążącego kolagenu (ang. *circulating COL IV*), co korelowało ze złym rokowaniem tych pacjentów. Warto nadmienić, że krążący COL4 jest uznawany jako potencjalny marker w trakcie monitorowania przerzutów podczas chemioterapii [45].

Zgodnie z literaturą, ten typ kolagenu może także wywierać odmienne działanie w tkance nowotworowej. Wykazano bowiem, że jedna z domen kolagenu typu IV posiada anty-nowotworowe właściwości, obniżając proliferację oraz inwazyjność komórek czerniaka [46]. Zawartość tego białka w metastatycznej tkance raka jelita grubego okazuje się być jednak zdecydowanie niższa niż w tkance zdrowej [25].

Kolagen typu XI

Kluczowym przykładem kolagenu tego typu jest kolagen 11 alfa 1 (COL11A1), który należy do kompleksu zbudowanego z trzech α -helis: alfa 1, alfa 2 oraz alfa 3. W tkance łącznej tworzy włókna, których funkcją jest zapewnienie właściwej jej integralności [47]. Niedobór kolagenu XI powoduje nieprawidłowości w gęstości chrząstki, a brak ekspresji COL11A1 zauważono w hiperplazji, zwłóknieniu, marskości wątroby, zapaleniu trzustki i jelit [47]. Wykazano ponadto, że COL11A1 posiada pro-nowotworowe właściwości w raku piersi, jelita grubego, przetyku, glejaka, żołądka, głowy i szyi, płuc, jajnika, trzustki, gruczołu ślinowego i nerek, dlatego uważa się, że może być stosowany jako marker prognostyczny dla tych nowotworów [48].

W roku 2020 zespół Nallanthighal’a wykazał szczególną rolę COL11A1 w modulowaniu metabolizmu nowotworu. Okazało się, że w badaniach na liniach raka jajnika, ten typ kolagenu uzależnia oporność na cisplatynę od metabolizmu kwasów tłuszczowych [49]. W linii raka jajnika odpornej na cisplatynę (A2780CP70) zaobserwowano znaczny wzrost ekspresji tego białka w odpo-

wiedzi na podanie leków takich jak cisplatyna czy paklitaksel. Wysoki poziom COL11A1 wykazano u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem piersi oraz rakiem płuca, co korelowało ze wzrostem stopnia agresywności tych nowotworów [47].

Oprócz tego, zaobserwowano, że CAFs również syntetyzują COL11A1, a to wiąże się ze zwiększeniem intensywności proliferacji, angiogenezy, inwazyjności oraz oporności na leki komórek nowotworowych. Co więcej, ten typ kolagenu scharakteryzowano jako unikalny marker CAFs [47]. Niedawne badania pokazują, że nie tylko CAFs są w stanie produkować ten typ kolagenu, ale również same komórki nowotworowe [49].

LOX

Oksydazy lizylowe (ang. *lysyl oxidases*, LOX) to rodzina enzymów pośredniczących w konwersji reszt lizyny w kolagenie i prekursorów elastyny w wysoce reaktywne aldehydy, powodując w ten sposób sieciowanie i stabilizację białek ECM [50]. Nadekspresja białek LOX w tkance nowotworowej łączona jest z nadprodukcją kolagenu [51] i wpływa tym samym na adhezję, ruchliwość komórek nowotworowych oraz ich inwazyjność [50]. Wykazano, że LOX jest istotnym czynnikiem w lekooporności w raku wątroby, poprzez wzmocnienie interakcji guz-ECM [29]. LOX ulega również nadekspresji w raku żołądka, gdzie stanowi jeden z czynników wpływających na wysoką śmiertelność pacjentów [52]. LOX może regulować szlaki sygnałowe w komórkach raka żołądka, co sugeruje, że może brać udział w odpowiedzi immunologicznej zlokalizowanej w TME [52]. W liniach komórkowych raka jajnika opornych na paklitaksel i topotekan wykazano podwyższony poziom białka LOX w stosunku do linii wrażliwych, co pozwala przypuszczać, że jest zaangażowany w mechanizmy oporności [53]. Z drugiej strony, niektórzy naukowcy sugerują anty-nowotworowe właściwości LOX. Metylację genu *LOX*, decydującą o inaktywacji tego genu, zaobserwowano bowiem w raku żołądka [54].

LAMININA

Laminina to proteoglikan, który występuje w błonie podstawnej. Laminina jest bardzo dobrze scharakteryzowana w tkankach prawidłowych, gdzie zapewnia homeostazę nabłonka, wspomaga regenerację i naprawę tkanek [55]. Zainteresowanie tym białkiem wzrosło po odkryciu, że jego ekspresja jest zaburzona w komórkach nowotworowych, TME oraz CAFs [55]. Co więcej, zaobserwowano jego nadekspresję w wielu nowotworach, w tym w gruczolakoraku przewodu trzustki [15]. Jego obecność powoduje progresję nowotworu poprzez interakcję z innymi białkami i cytokinami [15, 56]. Lamininy zwiększają oporność na apoptozę komórek nowotworowych, laminina-411 i laminina-421 zwiększają ruchliwość

komórek nowotworowych, a laminina-511 ułatwia adhezję komórka-komórka, a wysoka ekspresja lamininy 332 w raku piersi wiąże się ze zmniejszoną przeżywalnością [55, 57, 58]. Ponadto, komórki raka żołądka mogą zmienić swój metabolizm, wydzielając więcej lamininy gamma 1 (LAMC1), promując w ten sposób tworzenie przerzutów do otrzewnej [59].

Ciekawy eksperyment przeprowadził zespół naukowców z USA, którzy wykazali, że laminina 211, łącząca się z astrocytami w mózgu, odpowiada za wiązanie krążących/uśpionych komórek nowotworowych, zapobiegając tym samym przerzutom w mózgu [60].

FIBRONEKTYNA

Fibronektyna to duże białko (440 kDa), które zbudowane jest z dwóch mniejszych monomerów [61]. Wyróżnić możemy fibronektynę osocza, która jest produkowana przez hepatocyty i uczestniczy w procesie gojenia ran, oraz fibronektynę komórkową produkowaną m.in. przez fibroblasty czy chondrocyty w zdrowej tkance [62], podczas gdy w nowotworze za jej produkcję odpowiadają głównie CAFs [61]. Fibronektyna oddziałuje z wieloma innymi białkami ECM, jak również małymi cząsteczkami, czynnikami wzrostu, glikozaminoglikany (GAG), receptorami powierzchniowymi komórek. Te połączenia dostarczają kluczowych sygnałów indukujących określone zachowania komórek, prowadząc do ich różnicowania, co szczególnie sprzyja rozwojowi nowotworów [62]. Wykazano, że fibronektyna stymuluje komórki nowotworowe do podziałów, działa jak molekularny most pomiędzy kolagenem ECM a integrzynami [15]. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały, że zwiększona proliferacja oraz metastaza komórek raka jajnika powiązana jest z dużym stężeniem fibronektyny [63]. Nadprodukcja fibronektyny 1 w największym stopniu koreluje ze wzrostem inwazyjności komórek raka jajnika [64]. Podwyższoną ekspresję fibronektyny zauważono również w raku jajowodu [65]. Wykazano, że kolagen typu I i fibronektyna mogą współpracować w progresji glejaka poprzez regulację szlaków sygnałowych PI3K/AKT/SOX2 i CDC42/YAP-1/NUPR1/Nestin [66]. Co więcej, w przypadku raka nosogardzieli, fibronektyna aktywowana przez czynnik HIF-1 α i TGF- β 1 powoduje wzmożoną migrację komórek nowotworowych [67].

ELASTYNA

Elastyna jest kodowana przez pojedynczy gen i wydzielana do substancji międzykomórkowej jako białko o masie 60-70 kDa. Jej podstawową rolą jest nadawanie elastyczności i sprężystości tkankom, dlatego obecna jest w ścięgnach, więzadłach, ścianach głównych naczyń krwionośnych (np. aorta brzuszna) i tkance płucnej [68]. W warunkach patologicznych, w raku piersi, zaobserwowano zjawisko tzw. elasto-

zy, powodujące osadzanie się mas sprężystych, jak i lokalną produkcję fragmentów elastyny (ang. *elastin-derived peptide*, EDP). Zjawisko to nasila się wraz ze wzrostem inwazyjności komórek raka piersi, promuje procesy związane z progresją nowotworu poprzez zaangażowanie metaloproteaz macierzy 14 i 2 [69]. Warto zauważyć, że obecność EDP może świadczyć również o wzroście inwazyjności czerniaka, raka płuc czy glejaka [69]. Większą zawartością elastyny charakteryzuje się macierz nowotworów złośliwy raka piersi, dlatego elastyna może być markerem prognostycznym w tym nowotworze [70]. Badania nad rakiem jelita grubego wykazały, ponadto, zwiększoną ekspresję genu kodującego elastynę w porównaniu z sąsiadującymi tkankami i kontrolami przygotowanymi ze zdrowej tkanki [71].

TGFBI

Białko TGFBI (ang. *transforming rowth factor beta-induced*), znane w literaturze również pod nazwą β ig-h3, powstaje pod wpływem TGF- β [72]. TGFBI wykazuje różne fizjologiczne funkcje, m.in. związane jest z rozwojem nefropatii, miażdżycy tętnic, reumatoidalnym zapaleniu stawów, a także chorobach rogówki [73, 74]. Badania wykazują zarówno pro-, jak i anty-nowotworową funkcję TGFBI, w zależności od rodzaju tkanki, w której jest obecne. W liniach komórkowych glejaka U87 oraz U251, zwiększona produkcja TGFBI wywołuje wzrost zdolności migracyjnych oraz proliferacji komórek, poprzez aktywację ścieżki sygnałnej PI3K/Akt [72]. W surowiczym typie rak jajnika, o wysokim stopniu złośliwości, TGFBI promuje progresję nowotworu [75]. Ponadto, β ig-H3 pośredniczy w migracji śródbłonna limfatycznego i adhezji do ECM w warunkach niskiego stężenia tlenu. Obserwacje te sugerują, że podczas niedotlenienia, które często występuje w nowotworach, TGFBI może wspomagać proces przerzutowy. Wykazano również, że TGFBI stymuluje proliferację i adhezję linii komórkowej ludzkiego gruczolakoraka płuc A459 [73]. W gruczolakoraku przewodowym trzustki, TGFBI aktywuje szlak sygnałowy poprzez wiązanie się z integryną α V β 5, co prowadzi do znacznego wzmocnienia glikolizy i nabycia fenotypu inwazyjnego [76]. Z drugiej strony, białko to poprzez stabilizację mikrotubul indukuje śmierć komórek nowotworowych raka jajnika wywołaną działaniem paklitakselu [77] oraz pośredniczy w apoptozie komórek nowotworowych HeLa [73].

KWAS HIALURONOWY

Kwas hialuronowy (ang. *hyaluronic acid*, HA) jest glikoaminoglikanem, zawiera w swojej budowie cząsteczki grup karboksylowych, które czynią HA naładowanym ujemnie, wysoce hydrofilowym, tworząc w ten sposób lepką sieć dla pozostałych składników ECM [78]. Ze względu na swoje właściwości fizyko-

chemiczne HA nawadnia ECM oraz reguluje homeostazę tkanek i odporność na siły ściskające [78]. Z powodu posiadanej ładunku jonowego, HA umożliwia wiązanie się z nim czynników wzrostu i cytokin oraz gromadzenie substancji wspomagających wzrost nowotworu [79]. Akumulacja kwasu hialuronowego jest powszechna w wielu nowotworach, w tym w raku trzustki [79], gdzie zaobserwowano równoległe wzrost stężenia HA i kolagenu. HA indukuje pro-nowotworowe i pro-zapalne procesy za pośrednictwem wielu receptorów, takich jak CD44, RHAMM, LYVE-1 i TLR [80, 81]. Szczególnie istotny wydaje się być szlak HA-CD44, który wykazał związek z kilkoma nowotworami złośliwymi. Szlak ten kontroluje różne szlaki sygnalizacyjne w komórce, takie jak AKT, MAPK, mTOR, JNK itp., indukując proliferację oraz migrację komórek nowotworowych [82].

Natomiast, w wielu innych typach nowotworów na progresję nie ma wpływu akumulacja HA, ale raczej jego fragmentacja. Degradacja HA jest głównie efektem aktywności hialuronidazy Hyals, która występuje obficie w mikrośrodku guza. W szczególności, nadekspresję Hyal-1 i Hyal-2 odnotowano podczas przerzutów raka w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo*, a ostatnio zasugerowano, że fragmenty HA promują progresję raka poprzez szlak Hippo-Yap [78]. Wyniki badań wskazują także, że fragmenty HA pochodzące z guza służą jako sygnał do polaryzacji makrofagów, przyczyniając się w ten sposób do wzmożonej angiogenezy guza i ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego [83].

PODSUMOWANIE

Nowotwór jest wysoce heterogenną chorobą, charakteryzującą się transformacją komórek i utratą prawidłowej organizacji tkanki. Transformacja komórek wynika z mutacji genetycznych, zmian epigenetycznych i jest wspierana przez zmodyfikowaną strukturę i skład ECM. Przebudowa ECM w zrębie guza charakteryzuje się nagromadzeniem sztywniejszej macierzy, wzbogaconej mediatorami stanu zapalnego, czynnikami wzrostu, cytokinami i enzymami rozkładającymi ECM. Znaczenie ECM w progresji nowotworów złośliwych wydaje się być bezsporne, dlatego terapie celowane w ECM jawią się jako atrakcyjne narzędzie terapeutyczne.

PODZIĘKOWANIA

Rycina 1 oraz 2 zostały przygotowane przez Monikę Świerczewską przy użyciu programu BioRender (biorender.com).

LITERATURA

- [1] Kurt Yilmaz N, Schiffer CA. Introduction: Drug Resistance. *Chem Rev* 2021;121:3235-7. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00118>.
- [2] Wang X, Zhang H, Chen X. Drug resistance and combating drug resistance in cancer. *Cancer Drug Resist* 2019. <https://doi.org/10.20517/cdr.2019.10>.
- [3] Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Int J Mol Sci* 2020;21:3233. <https://doi.org/10.3390/ijms21093233>.
- [4] Wojtowicz K, Sterzyńska K, Świerczewska M, Nowicki M, Zabel M, Januchowski R. Piperine Targets Different Drug Resistance Mechanisms in Human Ovarian Cancer Cell Lines Leading to Increased Sensitivity to Cytotoxic Drugs. *Int J Mol Sci* 2021;22:4243. <https://doi.org/10.3390/ijms22084243>.
- [5] Fletcher JI, Williams RT, Henderson MJ, Norris MD, Haber M. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resist Updat* 2016;26:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.03.001>.
- [6] Mesci S, Marakli S, Yazgan B, Yildirim T. The effect of ATP-binding cassette (ABC) transporters in human cancers. *Int J Sci Lett* 2019;1:14-9. <https://doi.org/10.38058/ijsl.594000>.
- [7] Karvar S. The role of ABC transporters in anticancer drug transport. *Turk J Biol* 2014;38:80 0-5. <https://doi.org/10.3906/biy-1407-3>.
- [8] Zu Y, Yang Z, Tang S, Han Y, Ma J. Effects of P-Glycoprotein and Its Inhibitors on Apoptosis in K562 Cells. *Molecules* 2014;19:13061-75. <https://doi.org/10.3390/molecules190913061>.
- [9] Wu C-P, Hsiao S-H, Huang Y-H, Hung L-C, Yu Y-J, Chang Y-T, et al. Sitravatinib Sensitizes ABCB1- and ABCG2-Overexpressing Multidrug-Resistant Cancer Cells to Chemotherapeutic Drugs. *Cancers* 2020;12:195. <https://doi.org/10.3390/cancers12010195>.
- [10] Wright SCE, Vasilevski N, Serra V, Rodon J, Eichhorn PJA. Mechanisms of Resistance to PI3K Inhibitors in Cancer: Adaptive Responses, Drug Tolerance and Cellular Plasticity. *Cancers* 2021;13:1538. <https://doi.org/10.3390/cancers13071538>.
- [11] Zdżalik-Bielecka D, Poświęta A, Kozik K, Jastrzębski K, Schink KO, Brewińska-Olchowik M, et al. The GAS6-AXL signaling pathway triggers actin remodeling that drives membrane ruffling, macropinocytosis, and cancer-cell invasion. *Proc Natl Acad Sci* 2021;118:e2024596118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2024596118>.
- [12] Rickardson L, Fryknäs M, Dhar S, Lövborg H, Gullbo J, Rydåker M, et al. Identification of molecular mechanisms for cellular drug resistance by combining drug activity and gene expression profiles. *Br J Cancer* 2005;93:483-92. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602699>.
- [13] Huang Y, Wang Y, Tang J, Qin S, Shen X, He S, et al. CAM-DR: Mechanisms, Roles and Clinical Application in Tumors. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:698047. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.698047>.
- [14] Zhao C, Liu S, Gao F, Zou Y, Ren Z, Yu Z. The role of tumor microenvironment reprogramming in primary liver cancer chemotherapy resistance. *Front Oncol* 2022;12:1008902. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1008902>.
- [15] Wang D, Li Y, Ge H, Ghabban T, Reeh M, Güngör C. The Extracellular Matrix: A Key Accomplice of Cancer Stem Cell Migration, Metastasis Formation, and Drug Resistance in PDAC. *Cancers* 2022;14:3998. <https://doi.org/10.3390/cancers14163998>.
- [16] Baldari S, Di Modugno F, Nisticò P, Toietta G. Strategies for Efficient Targeting of Tumor Collagen for Cancer Therapy. *Cancers* 2022;14:4706. <https://doi.org/10.3390/cancers14194706>.
- [17] McHenry PR, Prosperi JR. Proteins Found in the Triple-Negative Breast Cancer Secretome and Their Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci* 2023;24:2100. <https://doi.org/10.3390/ijms24032100>.

- [18] Chen C, Wang Z, Ding Y, Qin Y. Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2023;14:1133308. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133308>.
- [19] Wei J, Yao J, Yan M, Xie Y, Liu P, Mao Y, et al. The role of matrix stiffness in cancer stromal cell fate and targeting therapeutic strategies. *Acta Biomater* 2022;150:34-47. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.08.005>.
- [20] Jurj A, Ionescu C, Berindan-Neagoe I, Braicu C. The extracellular matrix alteration, implication in modulation of drug resistance mechanism: friends or foes? *J Exp Clin Cancer Res* 2022;41:276. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02484-1>.
- [21] Xu S, Xu H, Wang W, Li S, Li H, Li T, et al. The role of collagen in cancer: from bench to bedside. *J Transl Med* 2019;17:309. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2058-1>.
- [22] Byrne CE, Decombe J-B, Bingham GC, Remont J, Miller LG, Khalif L, et al. Evaluation of Extracellular Matrix Composition to Improve Breast Cancer Modeling. *Tissue Eng Part A* 2021;27:50 0-11. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2020.0364>.
- [23] Liu Y, Xue J, Zhong M, Wang Z, Li J, Zhu Y. Prognostic Prediction, Immune Microenvironment, and Drug Resistance Value of Collagen Type I Alpha 1 Chain: From Gastrointestinal Cancers to Pan-Cancer Analysis. *Front Mol Biosci* 2021;8:692120. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.692120>.
- [24] Dzobo K, Senthobane DA, Dandara C. The Tumor Microenvironment in Tumorigenesis and Therapy Resistance Revisited. *Cancers* 2023;15:376. <https://doi.org/10.3390/cancers15020376>.
- [25] Liang Y, Lv Z, Huang G, Qin J, Li H, Nong F, et al. Prognostic significance of abnormal matrix collagen remodeling in colorectal cancer based on histologic and bioinformatics analysis. *Oncol Rep* 2020. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7729>.
- [26] Mammoto T, Jiang A, Jiang E, Panigrahy D, Kieran MW, Mammoto A. Role of Collagen Matrix in Tumor Angiogenesis and Glioblastoma Multifforme Progression. *Am J Pathol* 2013;183:1293-305. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.06.026>.
- [27] Natarajan S, Foreman KM, Soriano MI, Rossen NS, Shehade H, Fregoso DR, et al. Collagen Remodeling in the Hypoxic Tumor-Mesothelial Niche Promotes Ovarian Cancer Metastasis. *Cancer Res* 2019;79:2271-84. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2616>.
- [28] Liu M, Zhang X, Long C, Xu H, Cheng X, Chang J, et al. Collagen-based three-dimensional culture microenvironment promotes epithelial to mesenchymal transition and drug resistance of human ovarian cancer *in vitro*. *RSC Adv* 2018;8:891 0-9. <https://doi.org/10.1039/C7RA13742G>.
- [29] Gong L, Zhang Y, Yang Y, Yan Q, Ren J, Luo J, et al. Inhibition of lysyl oxidase-like 2 overcomes adhesion-dependent drug resistance in the collagen-enriched liver cancer microenvironment. *Hepatol Commun* 2022;6:3194-211. <https://doi.org/10.1002/hep4.1966>.
- [30] Baltés F, Pfeifer V, Silbermann K, Caspers J, Wantoch von Rekowski K, Schlesinger M, et al. β 1-Integrin binding to collagen type 1 transmits breast cancer cells into chemoresistance by activating ABC efflux transporters. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res* 2020;1867:118663. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118663>.
- [31] Baltés F, Caspers J, Henze S, Schlesinger M, Bendas G. Targeting Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) Signaling and Its Crosstalk with β 1-Integrin Emerges as a Key Factor for Breast Cancer Chemosensitization upon Collagen Type 1 Binding. *Int J Mol Sci* 2020;21:4956. <https://doi.org/10.3390/ijms21144956>.
- [32] Lv Y, Shan Y, Song L, Zhao Y, Lai R, Su J, et al. Type I collagen promotes tumor progression of integrin β 1 positive gastric cancer through a BCL9L/ β -catenin signaling pathway. *Aging* 2021;13:19064-76. <https://doi.org/10.18632/aging.203355>.
- [33] Yamazaki S, Su Y, Maruyama A, Makinoshima H, Suzuki J, Tsuboi M, et al. Uptake of collagen type I via macropinocytosis cause mTOR activation and anti-cancer drug resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;526:191-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.067>.

- [34] Yamazaki S, Higuchi Y, Ishibashi M, Hashimoto H, Yasunaga M, Matsumura Y, et al. Collagen type I induces EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated cancer cells by mTOR activation through Akt-independent pathway. *Cancer Sci* 2018;109:2063-73. <https://doi.org/10.1111/cas.13624>.
- [35] Li C, Qiu Y, Zhang Y. Research Progress on Therapeutic Targeting of Cancer-Associated Fibroblasts to Tackle Treatment-Resistant NSCLC. *Pharmaceuticals* 2022;15:1411. <https://doi.org/10.3390/ph15111411>.
- [36] Fogg KC, Renner CM, Christian H, Walker A, Marty-Santos L, Khan A, et al. Ovarian Cells Have Increased Proliferation in Response to Heparin-Binding Epidermal Growth Factor as Collagen Density Increases. *Tissue Eng Part A* 2020;26:747-58. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2020.0001>.
- [37] Zhang H, Ding C, Li Y, Xing C, Wang S, Yu Z, et al. Data mining-based study of collagen type III alpha 1 (COL3A1) prognostic value and immune exploration in pan-cancer. *Bioengineered* 2021;12:3634-46. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1949838>.
- [38] Wang L, Sun Y, Guo Z, Liu H. COL3A1 Overexpression Associates with Poor Prognosis and Cisplatin Resistance in Lung Cancer. *Balk Med J* 2022;39:393-400. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-6-16>.
- [39] Januchowski R, Świerczewska M, Sterzyńska K, Wojtowicz K, Nowicki M, Zabel M. Increased Expression of Several Collagen Genes is Associated with Drug Resistance in Ovarian Cancer Cell Lines. *J Cancer* 2016;7:1295-310. <https://doi.org/10.7150/jca.15371>.
- [40] Necula L, Matei L, Dragu D, Pitica I, Neagu A, Bleotu C, et al. Collagen Family as Promising Biomarkers and Therapeutic Targets in Cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23:12415. <https://doi.org/10.3390/ijms232012415>.
- [41] Wang T, Jin H, Hu J, Li X, Ruan H, Xu H, et al. COL4A1 promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma cells by activating FAK-Src signaling. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39:148. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01650-7>.
- [42] Jansson M, Lindberg J, Rask G, Svensson J, Billing O, Nazemroaya A, et al. Prognostic Value of Stromal Type IV Collagen Expression in Small Invasive Breast Cancers. *Front Mol Biosci* 2022;9:904526. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.904526>.
- [43] Fothergill JP, Guarin JR, McGinn RA, Naber SP, Oudin MJ. Chemotherapy-Induced Collagen IV Drives Cancer Cell Motility through Activation of Src and Focal Adhesion Kinase. *Cancer Res* 2022;82:2031-44. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1823>.
- [44] Cui Q, Wang B, Li K, Sun H, Hai T, Zhang Y, et al. Upregulating MMP-1 in carcinoma-associated fibroblasts reduces the efficacy of Taxotere on breast cancer synergized by Collagen IV. *Oncol Lett* 2018. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9092>.
- [45] Lindgren M, Rask G, Jonsson J, Berglund A, Lundin C, Jonsson P, et al. Type IV Collagen in Human Colorectal Liver Metastases—Cellular Origin and a Circulating Biomarker. *Cancers* 2022;14:3396. <https://doi.org/10.3390/cancers14143396>.
- [46] Lambert E, Fuselier E, Ramont L, Brassart B, Dukic S, Oudart J-B, et al. Conformation-dependent binding of a Tetrastatin peptide to $\alpha\beta3$ integrin decreases melanoma progression through FAK/PI3K/Akt pathway inhibition. *Sci Rep* 2018;8:9837. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28003-x>.
- [47] Wu Y-H, Chou C-Y. Collagen XI Alpha 1 Chain, a Novel Therapeutic Target for Cancer Treatment. *Front Oncol* 2022;12:925165. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.925165>.
- [48] Liu Z, Lai J, Jiang H, Ma C, Huang H. Collagen XI alpha 1 chain, a potential therapeutic target for cancer. *FASEB J* 2021;35. <https://doi.org/10.1096/fj.202100054RR>.
- [49] Nallanthighal S, Rada M, Heiserman JP, Cha J, Sage J, Zhou B, et al. Inhibition of collagen XI alpha 1-induced fatty acid oxidation triggers apoptotic cell death in cisplatin-resistant ovarian cancer. *Cell Death Dis* 2020;11:258. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2442-z>.
- [50] Saatci O, Kaymak A, Raza U, Ersan PG, Akbulut O, Banister CE, et al. Targeting lysyl oxidase (LOX) overcomes chemotherapy resistance in triple negative breast cancer. *Nat Commun* 2020;11:2416. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16199-4>.
- [51] Rossow L, Veitl S, Vorlová S, Wax JK, Kuhn AE, Maltzahn V, et al. LOX-catalyzed collagen stabilization is a proximal cause for intrinsic resistance to chemotherapy. *Oncogene* 2018;37:4921-40. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0320-2>.

- [52] Zhu J, Luo C, Zhao J, Zhu X, Lin K, Bu F, et al. Expression of LOX Suggests Poor Prognosis in Gastric Cancer. *Front Med* 2021;8:718986. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.718986>.
- [53] Sterzyńska K, Klejewski A, Wójtowicz K, Świerczewska M, Nowacka M, Kaźmierczak D, et al. Mutual Expression of ALDH1A1, LOX, and Collagens in Ovarian Cancer Cell Lines as Combined CSCs- and ECM-Related Models of Drug Resistance Development. *Int J Mol Sci* 2018;20:54. <https://doi.org/10.3390/ijms20010054>.
- [54] Kaneda A, Wakazono K, Tsukamoto T, Watanabe N, Yagi Y, Tatematsu M, et al. *Lysyl Oxidase* Is a Tumor Suppressor Gene Inactivated by Methylation and Loss of Heterozygosity in Human Gastric Cancers. *Cancer Res* 2004;64:641 0-5. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1543>.
- [55] Rousselle P, Scoazec JY. Laminin 332 in cancer: When the extracellular matrix turns signals from cell anchorage to cell movement. *Semin Cancer Biol* 2020;62:149-65. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.026>.
- [56] Hao N, Yang D, Liu T, Liu S, Lu X, Chen L. Laminin-integrin $\alpha 6 \beta 4$ interaction activates notch signaling to facilitate bladder cancer development. *BMC Cancer* 2022;22:558. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09645-7>.
- [57] Banerjee S, Lo W-C, Majumder P, Roy D, Ghorai M, Shaikh NK, et al. Multiple roles for basement membrane proteins in cancer progression and EMT. *Eur J Cell Biol* 2022;101:151220. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2022.151220>.
- [58] Carpenter PM, Ziogas A, Markham EM, Cantillep AS, Yan R, Anton-Culver H. Laminin 332 expression and prognosis in breast cancer. *Hum Pathol* 2018;82:289-96. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.08.003>.
- [59] Fang Y, Dou R, Huang S, Han L, Fu H, Yang C, et al. LAMC1-mediated preadipocytes differentiation promoted peritoneum pre-metastatic niche formation and gastric cancer metastasis. *Int J Biol Sci* 2022;18:3082-101. <https://doi.org/10.7150/ijbs.70524>.
- [60] Dai J, Cimino PJ, Gouin KH, Grzelak CA, Barrett A, Lim AR, et al. Astrocytic laminin-211 drives disseminated breast tumor cell dormancy in brain. *Nat Cancer* 2021;3:25-42. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00297-3>.
- [61] Rick JW, Chandra A, Dalle Ore C, Nguyen AT, Yagnik G, Aghi MK. Fibronectin in malignancy: Cancer-specific alterations, protumoral effects, and therapeutic implications. *Semin Oncol* 2019;46:284-90. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.08.002>.
- [62] Dalton CJ, Lemmon CA. Fibronectin: Molecular Structure, Fibrillar Structure and Mechanochemical Signaling. *Cells* 2021;10:2443. <https://doi.org/10.3390/cells10092443>.
- [63] Brown Y, Hua S, Tanwar PS. Extracellular matrix in high-grade serous ovarian cancer: Advances in understanding of carcinogenesis and cancer biology. *Matrix Biol* 2023;118:16-46. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2023.02.004>.
- [64] Bao H, Huo Q, Yuan Q, Xu C. Fibronectin 1: A Potential Biomarker for Ovarian Cancer. *Dis Markers* 2021;2021:1-11. <https://doi.org/10.1155/2021/5561651>.
- [65] Kujawa KA, Zembala-Nożyńska E, Cortez AJ, Kujawa T, Kupryjańczyk J, Lisowska KM. Fibronectin and Periostin as Prognostic Markers in Ovarian Cancer. *Cells* 2020;9:149. <https://doi.org/10.3390/cells9010149>.
- [66] Zhong C, Tao B, Tang F, Yang X, Peng T, You J, et al. Remodeling cancer stemness by collagen/fibronectin *via* the AKT and CDC42 signaling pathway crosstalk in glioma. *Theranostics* 2021;11:1991-2005. <https://doi.org/10.7150/thno.50613>.
- [67] Wang W-Y, Twu C-W, Liu Y-C, Lin H-H, Chen C-J, Lin J-C. Fibronectin promotes nasopharyngeal cancer cell motility and proliferation. *Biomed Pharmacother* 2019;109:1772-84. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.055>.
- [68] Lepucki A, Orlińska K, Mielczarek-Palacz A, Kabut J, Olczyk P, Komosińska-Vashev K. The Role of Extracellular Matrix Proteins in Breast Cancer. *J Clin Med* 2022;11:1250. <https://doi.org/10.3390/jcm11051250>.
- [69] Salesse S, Odoul L, Chazée L, Garbar C, Duca L, Martiny L, et al. Elastin molecular aging promotes MDA - MB -231 breast cancer cell invasiveness. *FEBS Open Bio* 2018;8:1395-404. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12455>.

- [70] Toprak N, Aras İ, Toktaş O, Yokuş A, Gündüz AM. Assessment of Stromal Elastin Fibers in Breast Cancer and Fibroadenomas: Is There a Correlation With Ultrasound Elastography Findings? *Eur J Breast Health* 2022;18:134-40. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2022.2021-8-3>.
- [71] Li J, Xu X, Jiang Y, Hansbro NG, Hansbro PM, Xu J, et al. Elastin is a key factor of tumor development in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2020;20:217. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6686-x>.
- [72] Guo S-K, Shen M-F, Yao H-W, Liu Y-S. Enhanced Expression of TGFBI Promotes the Proliferation and Migration of Glioma Cells. *Cell Physiol Biochem* 2018;49:1138-50. <https://doi.org/10.1159/000493293>.
- [73] Ween MP, Oehler MK, Ricciardelli C. Transforming Growth Factor-Beta-Induced Protein (TGFBI/βig-H3): A Matrix Protein with Dual Functions in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci* 2012;13:10461-77. <https://doi.org/10.3390/ijms130810461>.
- [74] Abe Y, Omoto T, Kitamoto K, Toyono T, Yoshida J, Asaoka R, et al. Corneal irregularity and visual function using anterior segment optical coherence tomography in TGFBI corneal dystrophy. *Sci Rep* 2022;12:13759. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17738-3>.
- [75] Steitz AM, Steffes A, Finkernagel F, Unger A, Sommerfeld L, Jansen JM, et al. Tumor-associated macrophages promote ovarian cancer cell migration by secreting transforming growth factor beta induced (TGFBI) and tenascin C. *Cell Death Dis* 2020;11:249. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2438-8>.
- [76] Costanza B, Rademaker G, Tiamiou A, De Tullio P, Leenders J, Blomme A, et al. Transforming growth factor beta-induced, an extracellular matrix interacting protein, enhances glycolysis and promotes pancreatic cancer cell migration. *Int J Cancer* 2019;145:157 0-84. <https://doi.org/10.1002/ijc.32247>.
- [77] Tumbarello DA, Temple J, Brenton JD. β3 integrin modulates transforming growth factor beta induced (TGFBI) function and paclitaxel response in ovarian cancer cells. *Mol Cancer* 2012;11:36. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-11-36>.
- [78] Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells* 2020;9:1743. <https://doi.org/10.3390/cells9071743>.
- [79] Li X, Shepard HM, Cowell JA, Zhao C, Osgood RJ, Rosengren S, et al. Parallel Accumulation of Tumor Hyaluronan, Collagen, and Other Drivers of Tumor Progression. *Clin Cancer Res* 2018;24:4798-807. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3284>.
- [80] Theocharis AD, Manou D, Karamanos NK. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS J* 2019;286:283 0-69. <https://doi.org/10.1111/febs.14818>.
- [81] El-Hefnawy AS, Rizk EMAEA, Al Demerdash Khamis NM, Barakat MAA, Khater SM, Shokeir AA. Urinary hyaluronic acid: a versatile marker of bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 2020;52:1691-9. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02480-4>.
- [82] Roy R, Mandal S, Chakrabarti J, Saha P, Panda CK. Downregulation of Hyaluronic acid-CD44 signaling pathway in cervical cancer cell by natural polyphenols Plumbagin, Pongapin and Karanjin. *Mol Cell Biochem* 2021;476:3701-9. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04195-1>.
- [83] Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules* 2020;10:1525. <https://doi.org/10.3390/biom10111525>.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 30.05.2023

Przyjęto: 14.06.2023

Karolina Wojtowicz

ul. Mikke 8/5, 60-461 Poznań

e-mail: kwojtowicz@ump.edu.pl

tel.: (61) 854-64-00