

## Оригинальная статья

# Принципы формирования преме­та­ста­ти­че­ской ниши

Ю.С. Корнева<sup>✉</sup>, Р.В. Украинец<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия<sup>✉</sup>ksu1546@yandex.ru**Аннотация**

Данная работа посвящена преме­та­ста­ти­че­ской нише как комплексному понятию, объединяющему стромальные клетки, со­суды, экстрацеллюлярный матрикс и их изменения при взаимодействии с первичной опухолью. На примере различных злокачественных новообразований показано, как первичный очаг посредством опухолевых экзосом подготавливает конкретные органы-реципиенты к имплантации метастатического клона. В области преме­та­ста­ти­че­ской ниши также под действием опухолевых экзосом происходит поляризация тканевых макрофагов в сторону M2. Данные клетки – одни из основополагающих звеньев, обеспечивающие как выживание опухолевых клеток, так и их миграцию. Также, воздействуя на экстрацеллюлярный матрикс ткани преме­та­ста­ти­че­ской ниши, макрофаги влияют на проницаемость микроциркуляторного русла. Данный механизм направлен на повышение его проницаемости для последующего проникновения клеток метастатического клона из кровеносного русла в область преме­та­ста­ти­че­ской ниши. Помимо макрофагов происходит перепрограммирование фибробластов и полипотентных прогениторных клеток костного мозга, результатом чего является изменение метаболизма, а также местного иммунитета в области будущей инвазии. В итоге, когда ткань органа-реципиента будет подготовлена для встречи с метастатическим клоном, происходит их взаимодействие и формирование вторичного опухолевого очага – метастатической ниши. Таким образом, данный обзор раскрывает патогенез метастазирования, отличный от его более раннего понимания как распространение метастатических эмболов с током крови и лимфы либо непосредственной имплантацией опухолевых клеток в рядом расположенные ткани.

Данные особенности в будущем могут найти свое практическое применение в медицине. Блокирование передачи сигнала от первичной опухоли посредством экзосом является одним из наиболее перспективных направлений в области патогенетической терапии злокачественных образований. Пристальное внимание и изучение принципов формирования (пре)метастатической ниши также может стать теоретической основой для профилактики метастатического поражения и ингибирования трансформации микрометастазов в макрометастазы.

**Ключевые слова:** метастазирование, опухолевые экзосомы, M2-макрофаги, (пре)метастатическая ниша, микроокружение.**Для цитирования:** Корнева Ю.С., Украинец Р.В. Принципы формирования преме­та­ста­ти­че­ской ниши. Современная Онкология. 2019; 21 (4): DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190715

## Оригинальная статья

# Principles of premetastatic niche formation

Yulia S. Korneva<sup>✉</sup>, Roman V. Ukrainets<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;<sup>2</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia<sup>✉</sup>ksu1546@yandex.ru**Abstract**

The article is devoted to premetastatic niche as a complex term, including stromal cells, vessels, extracellular matrix and their changes during interaction with the primary tumor. On example of different malignant tumors authors describe as primary tumor through tumor exosomes prepares certain organs-recipients to metastatic clone implantation. In the area of premetastatic niche under the influence of tumorous exosomes polarization of macrophages towards M2 type takes place. The cells are the main agents, providing survival as well as migration of tumorous cells. Affecting extracellular matrix, macrophages change the microcirculatory bed permeability. This mechanism is directed towards increase of its permeability to entrance of metastatic clone cells form vessels into premetastatic niche. Besides macrophages fibroblasts and polypotent bone marrow stem cells are also reprogrammed, that results in metabolism and local immunity changes at the place of future implantation. As a result, only when tissue of recipient-organ is prepared for contact with metastatic clone, their interaction take place with consequent formation of secondary tumor – metastatic niche. Thus, this review describes pathogenesis of metastasis, different from its early understanding as spread of metastatic clone with lymph and blood.

These peculiarities may in future have significant impact in practical medicine, Blockage of signal spread from primary tumor through exosomes is one of the promising directions in pathogenetic therapy of malignant tumors. Investigation of principles of premetastatic niche formation may become a theoretical substantiation for prophylaxis of metastatic disease and inhibition of micrometastasis to macrometastasis transformation.

**Key words:** metastasis, tumor exosomes, M2 macrophages, (pre)metastatic niche, microenvironment.**For citation:** Korneva Yu.S., Ukrainets R.V. Principles of premetastatic niche formation. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190715

Злокачественные опухоли являются причиной около 9,6 млн смертей ежегодно, причем 90% из них связано с распространением метастазов [1–3]. Несмотря на высокие показатели летальности, связанные с метастатическим поражением органов и тканей, распространение опухолевых клеток по организму – крайне неэффективный процесс,

поскольку лишь 0,01% из них даст начало новому опухолевому очагу [4]. Большинство клеток метастатического пула будет уничтожено иммунной системой; а те единицы, которые смогут выжить и закрепиться в каком-либо определенном органе-реципиенте, могут довольно долгое время находиться в неактивном состоянии, пока дополнительные триггеры их не активизируют [5]. Это вполне оправдано, ведь в норме здоровые ткани не предназначены для поддержания жизнедеятельности клеток метастатического пула и имеют многоуровневые системы защиты от них, которые должны быть уничтожены. Во-первых, данная область должна обладать дефектом сосудистой проницаемости для выхода опухолевой клетки из микроциркуляторного русла и проникновения в экстрацеллюлярный матрикс; во-вторых, в данной области должны быть ослаблены механизмы иммунной защиты, способные уничтожить единичную опухолевую клетку; в-третьих, необходимо доступное и количественно адекватное потребностям будущего опухолевого очага наличие питательных веществ, что обеспечивается местным микроциркуляторным руслом [6]. Первоначально метастазирование объясняли исключительно с анатомо-физиологической точки зрения путем распространения метастатических эмболов с током крови и лимфы либо непосредственной имплантацией опухолевых клеток в рядом расположенные ткани [7]. Однако в 1889 г. С. Педжет впервые опубликовал свою теорию под названием «seed and soil» (от англ. – семена и почва), согласно которой процесс метастазирования строго упорядочен за счет кооперации и взаимодействия между клетками первичной опухоли («семена») и органом, принимающим метастаз («почва») [8]. В дальнейшем последователи данной теории смогли предоставить большое количество доказательств ее достоверности, что позволило, основываясь на исследованиях последних лет, сформулировать термин «(пре)метастатическая ниша» как комплексное понятие, объединяющее стромальные клетки, сосуды, другие поддерживающие клетки, экстрацеллюлярный матрикс и их изменения при взаимодействии с первичной опухолью (преметастатическая ниша) [9] и непосредственное взаимодействие с опухолевыми клетками при достижении ими пункта назначения для формирования вторичной опухоли (метастатическая ниша), т.е. характерные изменения в органе-реципиенте должны произойти еще до метастазирования.

### Неслучайность локализации преме-тастатической ниши

Активно делящиеся опухолевые клетки метастатического пула нуждаются в особых питательных веществах. Например, клетки рака молочной железы (РМЖ), колонизировав легкие, катаболизируют пролин для поддержания своих потребностей в энергии [10] и полагаются на пируват для формирования метастатической ниши [11]; микроRNA122 изменяет метаболизм клеток легких и головного мозга, увеличивая доступность глюкозы для преме-тастатической ниши, чтобы обеспечить метаболизм прибывающих клеток РМЖ [12]. Рак яичника имеет тенденцию метастазировать в сальник, поскольку клетки метастаза обеспечивают свою жизнедеятельность за счет липидов адипоцитов [13]. Таким образом, преме-тастатическая ниша заранее представляет собой среду, адаптированную под потребности тех или других опухолевых клеток.

### Опухолевые экзосомы как посредники между первичной опухолью и органом-реципиентом

Учеными продемонстрировано, что первичная опухоль играет главную роль в формировании преме-тастатической ниши за счет выделения различных растворимых факторов (цитокинов и хемокинов), которые способны мобилизовать полипотентные прогениторные клетки костного мозга (ПККМ) для ее формирования [14], а также перепрограммировать клетки органов-реципиентов [15]. Но каким образом первичная опухоль способна влиять на расстоянии на будущую преме-тастатическую нишу? Доказано, что координатором данного процесса выступают опухолевые экзосомы – мембранные пузырьки размером 30–100 нм, формирующие-

ся из эндосом путем их соединения с клеточной мембраной с последующим отсоединением, содержащие цитокины, транскрипционные факторы, факторы роста и другие биологически активные молекулы, такие как фрагменты ДНК, микроРНК, мРНК, ЛснРНК и т.д. [3, 6, 15, 16]. Также они способны передавать в область метастазирования такие свойства первичной опухоли, как приобретенная устойчивость к химиотерапии и повышенная инвазивность [17–19]. Следует отметить, что количество выделяемых опухолью экзосом увеличивается при воздействии гипоксии, которая возникает при прогрессии первичной опухоли, когда рост сосудов не успевает за активным делением клеток, и связана с HIF-1 $\alpha$ -путем [20]. Следовательно, чем крупнее первичный очаг, тем больше экзосом он способен подготовить и выделить и тем быстрее формируются новые преме-тастатические ниши.

Таким образом, экзосомы являются ключевыми фигурами, обеспечивающими доставку необходимых сигналов от первичной опухоли к тканям будущей преме-тастатической ниши.

### Подготовка к формированию преме-тастатической ниши

Итак, опухоль посредством экзосом начала воздействовать на ткани органа-реципиента для обеспечения будущего метастатического поражения. Во-первых, в месте проникновения метастатического клона отмечается нарушение сосудистой проницаемости для облегчения его внедрения. Экспериментальное введение опухолевых экзосом, содержащих miR-105, приводило к нарушению плотных контактов между эндотелиоцитами в органах, наиболее часто подверженных метастатическому поражению [21]. Неясной для подготовки преме-тастатической ниши остается роль перитонов, однако продемонстрировано, что экспериментальная инактивация в них KLF4 тормозило метастазирование в легкие [22]. Во-вторых, для движения метастатического клона из сосуда в ткани необходимы изменения экстрацеллюлярного матрикса органа-реципиента, поскольку в норме он непригоден для прикрепления и миграции опухолевых клеток [23]. Последние исследования показывают, что ПККМ, экспрессирующие сосудистый фактор роста (VEGF)-R1 и VLA-4, под влиянием опухолевых экзосом создают в органе-реципиенте среду, богатую фибронектином, за счет секретирования матриксной металлопротеиназы-9, облегчающую метастазирование [24]. Также опухолевые экзосомы активно «вербуют» макрофаги, заставляя их экспрессировать провоспалительные маркеры интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , G-CSF и CCL2 за счет активации сигнального пути NF- $\kappa$ B [25], поскольку наличие хронического воспаления считается необходимым изменением в тканях органов-реципиентах [26, 27]. Они обнаруживаются и в первичной опухоли, и в преме-тастатической, и метастатических нишах и регулируют процесс метастазирования сразу в нескольких направлениях [28], а ингибирование макрофагов приводит к подавлению процесса метастазирования [29]. Похожие эффекты обнаружены в отношении РМЖ: клетки первичной опухоли выделяют фермент лизин оксидазу, которая обеспечивает рекрутирование миелоидных клеток для формирования преме-тастатической ниши [30]; аналогичные изменения (за счет активации остеокластов) готовят ниши для формирования метастазов в костях [31]. Экзосомы СТ26 колоректального рака еще до метастатического поражения сторожевого лимфатического узла запускают рост лимфатических сосудов через VEGF-C, выделяемый макрофагами, фагоцитировавшими данные экзосомы [32]. Воздействие на купферовские клетки печени экзосом протоковой аденокарциномы поджелудочной железы заставляют их секретировать трансформирующий ростовой фактор b, что индуцирует звездчатые клетки печени секретировать фибронектин, делая строму органа более фиброзной и создавая необходимые физические характеристики для роста и распространения опухолевых клеток [33]. Но самая неожиданная функция рекрутированных макрофагов обнаружена в 2019 г. Н. Kim и соавт.: клетки метастатического клона двигаются в тканях органа-реципиента по «микротрекам» в экстрацеллюлярном матриксе, проложенным заранее макрофагами [34].

### Изменения местного иммунитета в преме­та­ста­ти­ческой нише

Проопухолевые иммунные клетки являются важным компонентом микроокружения преме­та­ста­ти­ческой ниши, обладая двусторонним влиянием на опухолевые клетки. С одной стороны, это сдерживающие рост метастазы CD8 Т-лимфоциты и NK-клетки (причем, количество лимфоцитов вокруг метастазов всегда меньше, чем в первичной опухоли [35]), а с другой — промоторы опухолевого роста: макрофаги типа M2 и определенные клетки миелоидного ряда (myeloid-derived suppressor cells MDSCs), в которые трансформируются ПККМ под действием опухолевых экзосом [36]; они создают в органе-реципиенте необходимую для метастазирования провоспалительную среду и состояние иммуносупрессии за счет экспрессии Sox2, интерлейкина-6, VEGF и аргиназы-1 [37].

В эксперименте показано, что нейтрофилы также появляются в легких еще до формирования метастазов, привлекаемые факторами, секретируемыми первичной опухолью, и даже способны активировать «спящие» опухолевые клетки, уже находящиеся там [38]. Подавление эффективности противоопухолевой защиты Т-лимфоцитов и NK-клеток происходит в том числе из-за изменения метаболизма в метастатической нише: уменьшение количества основных метаболитов, таких как глюкоза, аргинин и триптофан или накопление нежелательных продуктов, таких как лактат [39], в выделении которого задействованы перепрограммированные на отдалении опухоль-ассоциированные фибробласты [40]. Данные изменения гомеостаза также активируют MDSCs и поляризуют макрофаги в M2-тип [41]. Причем экзосомы метастазирующей меланомы способны воздействовать на MDSCs мышей без опухолей, трансформируя их в прометастатический и проваскулогенный фенотип [42], а опухолевые макрофаги сами начинают выделять экзосомы, действие которых потенцирует уже имеющиеся эффекты [19]. Y. Yang и соавт. показали наличие на экзосомах РМЖ лигандов запрограммированной гибели клеток-1 (PD-L1), подавляющих функциональные возможности Т лимфоцитов [43]. Помимо этого опухолевые экзосомы запускают их

апоптоз, сдвигая равновесие в сторону уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора [44].

### Клинические подходы воздействия на преме­та­ста­ти­ческую нишу

Высокая смертность при возникновении отдаленных метастазов связана с отсутствием в настоящее время эффективной стратегии лечения [2], поскольку в большинстве случаев метастазы резистентны к химиотерапии (как сказано ранее, данное свойство также передается от первичной опухоли через экзосомы). Однако проведенные исследования показали, что воздействие на метаболизм метастатических клеток может стать ключом к решению проблемы. Так, диета с низким содержанием фруктозы подавляет прогрессирование метастазов в печени эффективнее, чем химиотерапевтические препараты 1-й линии [45]. Активация местного иммунитета путем лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета также дала многообещающие результаты при метастазирующей меланоме [46, 47] и РМЖ, при этом количество PD-L1-рецепторов на экзосомах является предиктором ответа на анти-PD-L1-терапию [48]. Конечно, идеальным вариантом было бы блокирование передачи сигнала от первичной опухоли через экзосомы. Еще в XVI в. в классической китайской медицине использовали Dahuang Zhechong Pill (DZP) для лечения новообразований брюшной полости, а в XXI в. доказано, что данный эффект достигается путем блокирования опухолевых экзосом и цепи событий, связанной с запуском ими изменения опухолевого микроокружения [49].

Таким образом, пристальное внимание и изучение принципов формирования (пре)метастатической ниши может стать теоретической основой для профилактики метастатического поражения и ингибирования трансформации микрометастазов в макрометастазы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература/References

- Dogioni G, Parik S, Fendt SM. Interactions in the (Pre)metastatic Niche Support Metastasis Formation. *Front Oncol* 2019; 9: 219. DOI: 10.3389/fonc.2019.00219
- Medeiros B, Allan AL. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung: Clinical and Experimental Perspectives. *Int. J. Mol. Sci* 2019; 20 (9): pii: E2272. DOI: 10.3390/ijms20092272
- Wortzel I, Dror S, Kenjic CM, Lyden D. Exosome-Mediated Metastasis: Communication from a Distance. *Dev Cell* 2019; 49 (3): 347–60. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.04.011
- Cbeung KJ, Ewald AJ. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters. *Science* 2016; 352: 167. DOI: 10.1126/science.aaf6546
- Peinado H, Zhang H, Matei IR et al. Pre-metastatic niches: Organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 302–17.
- Yousefi M, Nosrati R, Salmaninejad A et al. Organ-specific metastasis of breast cancer: molecular and cellular mechanisms underlying lung metastasis. *Cell Oncol (Dordr)* 2018; 41 (2): 123–40. DOI: 10.1007/s13402-018-0376-6
- Ewing J. *Neoplastic Diseases: A Textbook on Tumors*. Philadelphia, W.B.Saunders, London, 1919.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571–3.
- Akhtar M, Haider A, Rasbid S, Al-Nabet ADMH. Paget's "Seed and Soil" Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come. *Adv Anat Pathol* 2019; 26 (1): 69–74. DOI: 10.1097/PAP.000000000000219
- Elia I, Broekaert D, Christen S et al. Proline metabolism supports metastasis formation and could be inhibited to selectively target metastasizing cancer cells. *Nat Commun* 2017; 8: 15267. DOI: 10.1038/ncomms15267
- Elia I, Rossi M, Stegen S et al. Breast cancer cells rely on environmental pyruvate to shape the metastatic niche. *Nature* 2019; 568 (7750): 117–21. DOI: 10.1038/s41586-019-0977-x
- Fong MY, Zhou W, Liu L et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 183–94. DOI: 10.1038/ncb3094
- Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med* 2011; 17: 1498–503. DOI: 10.1038/nm.2492
- Perelmuter VM, Manskikh VN. Pre-niche as missing link of the metastatic niche concept explaining organ-preferential metastasis of malignant tumors and the type of metastatic disease. *Biochemistry (Mosc)* 2012; 77 (1): 111–8. DOI: 10.1134/S0006297912010142
- Tung KH, Ernstoff MS, Allen C, Sbu S. A Review of Exosomes and their Role in The Tumor Microenvironment and Host-Tumor "Macroenvironment". *J Immunol Sci* 2019; 3 (1): 4–8. DOI: 10.29245/2578-3009/2019/1.1165
- Wang HX, Gires O. Tumor-derived extracellular vesicles in breast cancer: From bench to bedside. *Cancer Lett* 2019; 460: 54–64. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.06.012
- Santos JC, Lima NDS, Sarian LO et al. Exosome-mediated breast cancer chemoresistance via miR-155 transfer. *Sci Rep* 2018; 8: 829.
- Peng J, Wang W, Hua S, Liu L. Roles of Extracellular Vesicles in Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2018; 12: 1178223418767666. DOI: 10.1177/1178223418767666
- Wu J, Li H, Xie H et al. The malignant role of exosomes in the communication among colorectal cancer cell, macrophage and microbiome. *Carcinogenesis* 2019; 40 (5): 601–10. DOI: 10.1093/carcin/bgy138
- Shao C, Yang F, Miao S et al. Role of hypoxia-induced exosomes in tumor biology. *Mol Cancer Res* 2018; 17: 120.
- Zhou W, Fong MY, Min Y et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell* 2014; 25: 501–15.

22. Paiva AE, Lousado L, Guerra DAP et al. Pericytes in the Premetastatic Niche. *Cancer Res* 2018; 78 (11): 2779–86. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3883
23. Kai F, Drain AP, Weaver VM. The Extracellular Matrix Modulates the Metastatic Journey. *Dev Cell* 2019; 49 (3): 332–46. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.03.026
24. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nat Cell Biol* 2005; 438: 820–7.
25. Cbow A, Zhou W, Liu L et al. Macrophage immunomodulation by breast cancer-derived exosomes requires Toll-like receptor 2-mediated activation of NF- $\kappa$ B. *Sci Rep* 2014; 4: 5750. DOI: 10.1038/srep05750
26. Wang D, Dubois RN. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. *CARCIN* 2015; 36: 1085–93.
27. Perelmuter VM, Manskikh VN. The Concept of a Pre-niche for Localization of Future Metastases. In *Tumors of the Central Nervous System*; Hayat M, Ed.; Springer Science & Business Media: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013; 13, Chapter 11; p. 93–106. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7602-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7602-9_11)
28. Doglioni G, Parik S, Fendt SM. Interactions in the (Pre)metastatic Niche Support Metastasis Formation. *Front Oncol* 2019; 9: 219. DOI: 10.3389/fonc.2019.00219
29. Nielsen SR, Schmid MC. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis. *Mediators Inflamm* 2017; 9624760. DOI: 10.1155/2017/9624760
30. Wu S, Zheng Q, Xing X et al. Matrix stiffness-upregulated LOXL2 promotes fibronectin production, MMP9 and CXCL12 expression and BMDCs recruitment to assist pre-metastatic niche formation. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 99. DOI: 10.1186/s13046-018-0761-z
31. Reynaud C, Ferreras L, Di Mauro P et al. Lysyl oxidase is a strong determinant of tumor cell colonization in bone. *Cancer Res* 2017; 77: 268. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2621
32. Sun B, Zhou Y, Fang Y et al. Colorectal cancer exosomes induce lymphatic network remodeling in lymph nodes. *Int J Cancer* 2019; 145 (6): 1648–59. DOI: 10.1002/ijc.32196
33. Costa-Silva B, Aiello NM, Ocean AJ et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 816–26. DOI: 10.1038/ncb3169
34. Kim H, Chung H, Kim J et al. Macrophages-Triggered Sequential Remodeling of Endothelium-Interstitial Matrix to Form Pre-Metastatic Niche in Microfluidic Tumor Microenvironment. *Adv Sci (Weinh)* 2019; 6 (11): 1900195. DOI: 10.1002/advs.201900195
35. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N et al. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes between primary and metastatic tumors in breast cancer patients. *Cancer Sci* 2016; 107: 1730–5. DOI: 10.1111/cas.13101
36. Domenis R, Cesselli D, Toffoletto B et al. Systemic T Cells Immunosuppression of Glioma Stem Cell-Derived Exosomes Is Mediated by Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells. *PLoS ONE* 2017; 12 (1): e0169932.
37. Xiang X, Poliakov A, Liu C et al. Induction of myeloid-derived suppressor cells by tumor exosomes. *Int J Cancer* 2009; 124: 2621–33.
38. Wculek SK, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature* 2015; 528: 413–7. DOI: 10.1038/nature16140
39. Lunt SY, Fendt S-M. Metabolism – A cornerstone of cancer initiation, progression, immune evasion and treatment response. *Curr Opin Syst Biol* 2018; 8: 67–72. DOI: 10.1016/j.coisb.2017.12.006
40. Shu S, Yang Y, Allen CL et al. Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts by melanoma exosome microRNA favours a pre-metastatic microenvironment. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 12905. DOI: 10.1038/s41598-018-31323-7
41. Morrot A, da Fonseca LM, Salustiano EJ et al. Metabolic symbiosis and immunomodulation: how tumor cell-derived lactate may disturb innate and adaptive immune responses. *Front Oncol* 2018; 8: 81. DOI: 10.3389/fonc.2018.00081
42. Peinado H, Alečković M, Lavatskain S et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nature Medicine* 2012; 18 (6): 883–91.
43. Yang Y, Li CW, Chan LC et al. Exosomal PD-L1 harbors active defense function to suppress T cell killing of breast cancer cells and promote tumor growth. *Cell Res* 2018; 28: 862–4.
44. Nan X, Wang J, Liu HN et al. Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Organotropism Metastasis and Tumor Immune Escape. *J Clin Med* 2019; 8 (5). pii: E747. DOI: 10.3390/jcm8050747
45. Bu P, Chen KY, Xiang K et al. Aldolase B-mediated fructose metabolism drives metabolic reprogramming of colon cancer liver metastasis. *Cell Metab* 2018; 27: 1249–1262.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.003
46. Chen G, Huang AC, Zhang W et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature* 2018; 560 (7718): 382–6.
47. Lee JHJ, Lyle M, Menzies AM et al. Metastasis specific patterns of response and progression with anti-PD-1 treatment in metastatic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018; 31: 404–10. DOI: 10.1111/pcmr.12675
48. Chen G, Huang AC, Zhang W et al. Exosomal PD-L1 Contributes to Immunosuppression and is Associated with anti-PD-1 Response. *Nat Cell Biol* 2018; 560: 382–6.
49. Chen C, Yao X, Xu Y et al. Dabuang Zhechong Pill suppresses colorectal cancer liver metastasis via ameliorating exosomal CCL2 primed pre-metastatic niche. *J Ethnopharmacol* 2019; 238: 111878. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111878

### Информация об авторах / Information about the authors

**Корнева Юлия Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СГМУ, врач-патологоанатом отд-ния клинической патологии №2 ОГБУЗ СОИП. E-mail: ksu1546@yandex.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

**Украинец Роман Вадимович** – ассистент каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СГМУ, врач-патологоанатом отд-ния клинической патологии №2 ОГБУЗ СОИП. E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

**Yulia S. Korneva** – Cand. Sci. (Med.), Smolensk State Medical University, Smolensk Regional Institute of Pathology. E-mail: ksu1546@yandex.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

**Roman V. Ukrainets** – Assistant, Smolensk State Medical University, Smolensk Regional Institute of Pathology. E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: