

Broj 2 • septembar 2022. N° 2 • September 2022.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**  
Trends in **Molecular Biology**



Beograd • Belgrade • 2022.  
IMGGI • IMGGE

Pedesetogodišnjica osnivanja studijskog programa molekularna biologija i fiziologija <b>Gordana Matić</b>	8	50th anniversary of the molecular biology and physiology study program
TRPV1: Ciljno mesto dejstva lekova u terapiji različitih stanja <b>Branislava Medić Brkić, Katarina Savić Vujović, Dragana Srebro, Sonja Vučković</b>	15	TRPV1: A Promising drug target for the treatment of various conditions
Geni-modifikatori $\beta$ -talasemijskih sindroma – novi terapijski pristupi <b>Milena Ugrin</b>	32	Gene modifiers in $\beta$ -thalassemia syndromes – a new therapy approach
Novi uvid u genetiku naslednih perifernih neuropatija <b>Milica Keckarević Marković, Miljana Kecmanović, Dusan Keckarević</b>	51	Genetics of inherited peripheral neuropathies: renewed data
Savremeni pristupi u istraživanju molekularne osnove karcinoma prostate <b>Zorana Dobrijević, Suzana Matijašević-Joković, Ana Branković, Ana Djordjević, Milica Popović i Goran Brajušković</b>	63	Modern approaches in research of the molecular basis of prostate cancer
Uticaj tumorske mikrosredine na razvoj i progresiju maligniteta <b>Ilona Đorić, Tijana Išić Denčić, Sonja Šelemetjev</b>	75	The effects of tumor microenvironment on malignancy formation and progression
Uloga hsa-miR-93-5p u kolorektalnom karcinomu <b>Jovana Despotović</b>	90	Role of hsa-miR-93-5p in colorectal cancer Jovana Despotović
Antitumorski potencijal novih derivata steroidnih hidrazona <b>Marijana B. Živković</b>	104	Antitumor potential of new steroidal hydrazone derivatives
Molekularna dijagnostika glioblastoma – klinički uticaji <i>IDH</i> mutacija i epigenetičkog utišavanja aktivnosti <i>MGMT</i> gena <b>Nikola Jovanović, Tatjana Mitrović</b>	125	Molecular diagnostics of glioblastoma – clinical impact of <i>IDH</i> mutations and epigenetic silencing of <i>MGMT</i>
Molekularni profil timoma <b>Jelena Perić</b>	143	Molecular profile of thymoma
Ekspresija i funkcija insulina u centralnom nervnom sistemu <b>Tamara Dakić, Predrag Vujović</b>	155	Insulin expression and action in the central nervous system
Neuroprotektivni potencijal progesterona <b>Ivana Guševac Stojanović, Dunja Drakulić</b>	168	Neuroprotective progesterone potential
Uloga dehidroepiandrosterona u moždanoj ishemiji/reperfuziji <b>Marina Zarić Kontić, Jelena Martinović</b>	186	Effect of dehydroepiandrosterone on cerebral ischemia/reperfusion
Hemijski profil i antioksidativna aktivnost crvenih vina klonova autohtone i internacionalnih sorti vinove loze <b>Neda Đorđević</b>	206	Chemical profile and antioxidative activity of red wines obtained from autochthonous and international grape clone varieties
Dihidrohalkoni jabuke florizin i floretin kao nove alelopatske supstance <b>Mariana Stanišić, Slavica Ninković, Nevena Banjac</b>	223	Apple dihydrochalcones phloridzin and phloretin as novel allelochemicals
Dosadašnja postignuća na promeni boje cvetova biljaka metaboličkom modulacijom biosinteze karotenoida <b>Milena Trajković, Sladjana Jevremović, Aleksandar Cingel</b>	238	Recent advances in flower color alteration by metabolic manipulation of carotenoid biosynthesis
Bioinformatički alati za analizu mikroRNK <b>Katarina Zeljić</b>	255	Bioinformatics tools for the analysis of microRNA
Marker porekla kao adut u forenzičkim analizama DNK u kompleksnim slučajevima iz perspektive Y hromozoma <b>Miljana Kecmanović, Milica Keckarević Marković, Dušan Keckarević</b>	275	Lineage marker as a key player in complex forensic cases from the perspective of Y chromosome

## **Predgovor**

Uspostaviti tradiciju je mnogo teže nego realizovati inicijativu. Pokazalo se da je prvi broj tematskog zbornika **Trendovi u molekularnoj biologiji 1** pobudio interesovanje naučne zajednice u Srbiji, tako da drugi broj nije bilo teško sastaviti. Broj poglavlja u tematskom zborniku **Trendovi u molekularnoj biologiji 2** je premašio očekivanja. Kao da je Tematski zbornik simbolično postao - Ko je ko u molekularnoj biologiji u Srbiji. I ponovo se pokazalo da se naučnici u našoj zemlji bave aktuelnim istraživačkim temama i aktivno doprinose napretku molekularne biologije na mnogim poljima. I mladi molekularni biolozi su prikazom svojih doktorskih teza pokazali da prate svetske trendove i savremene naučne pristupe.

Posebnost ovog broja je što se objavljuje u vreme kada obeležavamo jubilej, pedesetogodišnjicu Beogradske škole molekularne biologije, o čemu svedoči tekst u kome je prikazan put razvoja programa za molekularnu biologiju na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Pre više godina na jednom naučnom skupu se govorilo o tome kako saznanja iz molekularne biologije prožimaju sve naučne oblasti koje se bave živim organizmima i kako se može predvideti da će njena primena obeležiti novi vek. Iz auditorijuma je stigao komentar: „Proći će i vaše“. Vreme svedoči da je era molekularne biologije tek počela.

**„I šta ćemo sad?“**

**Sonja Pavlović**

## Iz recenzija Tematskog zbornika *Trendovi u molekularnoj biologiji*

Drugi broj tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ predstavlja nastavak prikazivanja i objavljivanja najznačajnijih naučnih radova proisteklih iz doktorskih disertacija mladih naučnika Srbije, kao i najznačajnijih naučnih rezultata ostvarenih u svetu u oblasti molekularne biologije, u protekloj godini, u kojima su naši naučnici dali svoj doprinos. U ovom broju, prikazano je 18 naučnih radova, od kojih je 12 iz oblasti biomedicine, koji su posvećeni rezultatima ostvarenim u oblasti molekularne biologije retkih bolesti, tumora i centralnog nervnog sistema. Ovi rezultati su od ogromnog značaja za unapređenje dijagnostike i terapije bolesti.

Rezultati koje su naši naučnici ostvarili u oblasti molekularne biologije biljaka prikazani su kroz tri rada, a akcenat u njima je na mogućnosti primene tih rezultata u oblasti ekologije, hortikulture i unapređenja zdravlja ljudi (potraga za ekološki prihvatljivim bioherbicidima, modifikacija boje cveta, biološka aktivnost prirodnih supstanci).

Dva rada su posvećena naprednim metodama u oblasti molekularne biologije i prikazana su u posebnom poglavlju, što smatram veoma važnim.

Posebno bih istakla poglavlje u kojem je prikazan jedan od najznačajnijih naučnih rezultata u svetu u protekloj godini (otkiće receptora za temperaturu i dodir), za koji je dodeljena Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2021. godine. Uvodno poglavlje ovog tematskog zbornika posvećeno je značajnom jubileju – pedesetogodišnjici Beogradske škole molekularne biologije, i u njemu je prikazan razvojni put studijskog programa Molekularna biologija i fiziologija na Univerzitetu u Beogradu – Biološkom fakultetu.

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ nastavlja svoju misiju naučne avangarde započetu prošlogodišnjim brojem. Prikazivanjem najkvalitetnijih i najznačajnijih naučnih rezultata ostvarenih u oblasti molekularne biologije u protekloj godini u kojima su naši mladi naučnici dali svoj ogromni doprinos, prenose se informacije širem krugu istraživača i zaposlenih u različitim oblastima (medicina, farmacija, poljoprivreda), čime se otvaraju mogućnosti za saradnju, a samim tim za primenu rezultata, kao i za nova istraživanja.

Svojom koncepcijom i odabirom radova „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ prate napredak u oblasti molekularne biologije i ne samo da prenose najznačajnije naučne rezultate, već i inspirišu i podstiču nova istraživanja i šire interesovanje za ovu veoma značajnu naučnu oblast. Ovaj zbornik opravdava svoj naziv i nadam se da će se nastaviti trend njegovog objavljivanja i narednih godina.

**Dr Svetlana Radović, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu**

Monografija/Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ je drugi broj u nizu izdanja koje ima za cilj da prikaže naučne rezultate iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije u prethodnoj godini. Sačinjen je od 18 poglavlja, od kojih 8 predstavlja revijske radove proizašle iz doktorskih disertacija mladih doktora nauka u kojima je prikazan njihov doprinos određenoj naučnoj oblasti molekularne biologije koja je povezana sa temom njihove disertacije. Preostalih 7 poglavlja su prikazi aktuelnih tema iz molekularne biologije u kojima su naši naučnici dali svoj značajni doprinos. Uvodno poglavlje je posvećeno jubileju, pedesetogodišnjici Beogradske škole molekularne biologije, u kome je prikazan put razvoja programa za molekularnu biologiju na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Veliki broj poglavlja iz Zbornika (12) je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. Posebno je značajno poglavlje u kome je prikazan doprinos naših istraživača u oblasti kojoj je dodeljena Nobelova nagrada iz medicine za 2021. godinu (receptori za temperaturu i dodir).

Doprinos koji je molekularna biologija dala modernoj medicini je izuzetno veliki. Danas su u kliničkoj praksi u svetu mnogobrojni dijagnostički, prognostički i terapijskih molekularni markeri. Posebno je značajno što je medicina u Srbiji pratila svetske trendove, i to zahvaljujući i velikim naporima molekularnih biologa u našoj zemlji. Ovaj Tematski zbornik je svedočanstvo o značajnim postignućima molekularnih biologa u Srbiji koji su doneli napredak našoj medicini i drugim naučnim oblastima.

Monografija/Zbornik je izuzetno zanimljivo koncipiran sa sadržajem koji je na visokom naučnom nivou i koje je značajan izvor informacija za veliki broj naučnika u Srbiji čija se istraživanja više ne mogu zamisliti bez molekularne biologije. Primeri primenljivosti rezultata istraživanja u praksi (medicinskoj i drugima) je poseban kvalitet ovog Zbornika.

Prvi broj Tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 1“ je doživeo veliko interesovanje. Interesovanje autora da objave svoj doprinos svetskoj nauci u broju 2 govori da je ovakav sadržaj bio neophodan našoj naučnoj javnosti. Sigurno je da će ovako koncipiran Tematski zbornik imati budućnost, jer je napredak medicine i drugih oblasti (biotehnologija, poljoprivreda, farmacija) nemoguće zamisliti bez novih dostignuća molekularne biologije

**Dr Vesna Škodrić Trifunović, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ sadrži naučne rezultate koji su prepoznati na svetskom nivou, a koje su istraživači iz Srbije ostvarili u prethodnoj godini iz ove oblasti. Zbornik je sačinjen od 18 poglavlja, preglednih radova, grupisanih u pet celina. Prva celina je posvećena važnom jubileju, pedesetogodišnjici osnivanja Beogradske škole molekularne biologije na Biološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, dok druga sadrži prikaz rezultata naših istraživača iz oblasti fiziologije i medicine za koju je u 2021. godini dodeljena Nobelova nagrada. Najveći broj poglavlja je u okviru treće celine koja se bavi biomedicinom i to molekularnom biologijom retkih bolesti, tumora i centralnog nervnog sistema. Preostale dve celine su posvećene molekularnoj biologiji biljaka i naprednim metodama molekularne biologije. Važno je istaći da su mladi doktori nauka aktivno učestvovali u izradi ovog Zbornika, tako da 8 poglavlja u okviru biomedicine i molekularne biologije biljaka predstavljaju revijske radove proizašle iz njihovih doktorskih disertacija.

Značaj ovog Zbornika je višestruk. Najpre, već drugu godinu za redom se objavljuju najrelevantnija saznanja iz navedenih oblasti koja su proizašla iz rada istraživača iz Srbije i dostupna su široj javnosti na maternjem jeziku. Takođe, svoje radove su napisali istraživači iz različitih naučnih instituta (5) i fakulteta (5) iz Srbije, što ohrabruje da će se u našoj zemlji i dalje nastaviti sa istraživanjima u molekularnoj biologiji koja su aktuelna u svetu.

„Trendovi u molekularnoj biologiji 2“ je Tematski zbornik u kome su objedinjeni rezultati fundamentalnih i primenjenih istraživanja u molekularnoj biologiji ostvarenih u našoj zemlji u prethodnoj godini. Korišćenjem najnovijih metodoloških pristupa u ovoj oblasti, ali i bioinformatičkih i drugih softverskih alata, postignut je značajan napredak u dijagnozi i primeni novih strategija lečenja mnogih bolesti, forenzičkim analizama, razvoju novih lekova. Ovaj sveobuhvatni prikaz istraživanja, koja se aktivno sprovode u naučnim institutima i na fakultetima u Srbiji, doprinosi saznanjima o značaju koji molekularna biologija ima kako u humanoj i veterinarskoj medicini, poljoprivredi, farmaciji, tako i u razvoju biotehnologije, očuvanju životne sredine i biodiverziteta.

Poseban doprinos Zbornika se ogleda u tome što se u njemu nalaze aktuelni podaci o dostupnosti navedenih savremenih metodologija, čime se otvaraju realne mogućnosti za uspostavljanje novih saradnji među istraživačima, kao i u uspostavljanju inter- i multi-disciplinarnosti i daljem razvoju nauke u Srbiji.

**Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik**

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu**

## Uticaj tumorske mikrosredine na razvoj i progresiju maligniteta

**Ilona Đorić, Tijana Išić Denčić, Sonja Šelemetjev**

Odeljenje za endokrinologiju i radioimunologiju, Institut za primenu nuklearne energije-INEP,

Univerzitet u Beogradu

Kontakt: [tijana@inep.co.rs](mailto:tijana@inep.co.rs)

### Apstrakt:

Tumorska mikrosredina predstavlja specifično okruženje sastavljeno od okoloćelijskog matriksa i nemalignih elemenata kao što su krvni sudovi, fibroblasti i makrofagi. Ona se aktivno stvara od strane malignih ćelija i ima uticaj na njihovo ponašanje. Tumorski okoloćelijski matriks ima znatno izmenjene biofizičke i biohemijske osobine u odnosu na netumorsko tkivo, što posledično uzrokuje promene u ćelijskoj signalizaciji. Recipročna interakcija između tumorske ćelije i njenog okruženja je ključna za nastanak i progresiju maligniteta, orkestrirajući sve faze malignog procesa: epitel-mezenhimsku tranziciju, održavanje besmrtnosti maligne ćelije, neoangiogenezu, izbegavanje imunskog odgovora, formiranje metastaza i rezistenciju na hemoterapeutike. U ovom poglavlju daćemo pregled najvažnijih karakteristika tumorskog okruženja, i osvrnućemo se na najnovija saznanja o njihovom uticaju na malignu progresiju.

**Ključne reči:** maligna transformacija, okoloćelijski matriks, metastatska diseminacija

## The effects of tumor microenvironment on malignancy formation and progression

**Ilona Đorić, Tijana Išić Denčić, Sonja Šelemetjev**

Department for Endocrinology and Radioimmunology, Institute for the Application of Nuclear Energy - INEP,  
University of Belgrade

Correspondence: [tijana@inep.co.rs](mailto:tijana@inep.co.rs)

### **Abstract:**

The tumor microenvironment is a specific surrounding composed of extracellular matrix and non-malignant elements such as blood vessels, fibroblasts and macrophages. It is actively generated by malignant cells and has an influence on their behavior. The tumor extracellular matrix acquires altered biochemical and biophysical properties compared to healthy tissue, with many repercussions on cellular signaling. The mutual interaction between the tumor cell and its surroundings is crucial for the onset and progression of malignant tumors, orchestrating all phases of the malignant process: epithelial-mesenchymal transition, maintenance of cellular immortality, angiogenesis, avoidance of immune surveillance, formation of metastases, and resistance to therapeutics. In this chapter, we will review the most important features of the tumor microenvironment and revise the most recent understandings on its influence on malignant progression.

**Key words:** Malignant transformation, extracellular matrix, metastatic dissemination



## UVOD

Poslednje dve decenije istraživanja biologije tumora svedočile su značajnoj promeni paradigme u suštinskom razumevanju procesa nastanka i evolucije maligniteta. Novopristigli podaci ukazuju da se tumor ne može posmatrati kao jednostavan skup pojedinačnih maligno transformisanih ćelija, i posledično, da se njegovo razumevanje ne može svesti na utvrđivanje njihovih genetičkih i molekularno bioloških osobina. Iako su genetske i epigenetske promene u epitelnoj ćeliji osnovni pokretač onkogenih procesa, neočekivani „saveznik“ u progresiji tumora predstavlja i njihov fiziološki relevantan okvir, tj. „**tumorska mikrosredina**“. Taj okvir se sastoji se od komponenata koje same po sebi nisu maligne: vezivnog tkiva, fibroblasta, krvnih sudova, infiltriranih elemenata imunog sistema i skupa različitih solubilnih molekula, uronjenih u okoloćelijski matriks. Tumorska mikrosredina je u neprestanoj dinamičnoj i recipročnoj komunikaciji sa malignom ćelijom i utiče na njeno ponašanje. Pokazano je da interakcija između zdrave ćelije i izmenjene mikrosredine može da dovede do razvoja maligniteta. Takođe je pokazano da ćelije sa malignim genotipom mogu postati fenotipski normalne nakon odgovarajućih manipulacija mikrosredine [1-3]. Štaviše, eksperimentalni podaci ukazuju da tumorska mikrosredina učestvuje u svim fazama patogeneze tumora: diferencijaciji i sticanju osobina besmrtnosti, epitelno-mazehimskoj tranziciji, vaskularizaciji, izbegavanju imunskog odgovora, odgovoru na terapije, prelasku invazivne ćelije u cirkulaciju, i konačno, ekstravazaciji i formiranju metastaza na sekundarnom mestu [1, 4].

Od svih komponenti tumorske mikrosredine upravo je **okoloćelijski matriks (ekstracelularni matriks, extracellular matrix, ECM)** dugo vremena zavređivao najmanje pažnje jer je kao trodimenzionalna mreža fibrozih proteina smatran pasivnim i stabilnim okvirom u kome obitavaju ćelije, sa čisto strukturnom, odnosno biomehaničkom ulogom. Danas se zna da je okoloćelijski matriks jedna izuzetno dinamična sredina koja obezbeđuje kontekstualne informacije odgovorne za kontrolu individualnog i kolektivnog ćelijskog ponašanja. Važno je istaći da je interakcija ćelije i matriksa recipročna. Ćelija, u zavisnosti od potreba, može da sintetiše ili razgrađuje matriks i da mu menja biohemijski sastav i fizičke osobine. Istovremeno, sve promene u matriksu kao rezultat ćelijske aktivnosti će zauzvrat uticati na ponašanje te i susednih ćelija. Tako ECM, sa jedne strane obezbeđuje oblik i potporu tkivu, ali takođe reguliše i identitet, poziciju, proliferaciju i sudbinu ćelija tog tkiva. Zbog toga, od momenta nastanka maligniteta, matriks povratnom spregom koevoluira sa malignom ćelijom: dok maligna ćelija menja matriks po svojim novonastalim potrebama, on aktivno doprinosi sticanju sve invazivnijeg fenotipa maligno transformisane ćelije, konstantno stimulišući rast, progresiju i širenje tumora.

## OSOBINE TUMORSKOG MATRIKSA

### Biohemijske osobine

Biohemijski gledano, za ECM se može reći da predstavlja trodimenzionalnu mrežu fibrozih proteina uronjenih u hidratizirani polisaharidni gel. Proteinska mreža matriksa, koja se još naziva i **matrizom**, sastoji se od oko 300 jedinstvenih molekula koji se sintetišu u fibroblastima i sekretuju u intersticijalni matriks, a mogu se podvesti pod dve glavne grupe: strukturne proteine i glikozaminoglikane. ECM je takođe „lokalni depo“ za široki spektar malih solubilnih molekula koji direktno utiču na ponašanje ćelije. Ovaj raznoliki skup molekula sadrži citokine, nutrijente, hormone, faktore rasta, signalne i angiogenetske faktore, čija se veza za matriks, odnosno oslobađanje i dostupnost ćeliji, reguliše u zavisnosti od potreba. Pored toga, matriks je bogat i komponentama koje omogućavaju horizontalni transfer DNK: apoptotska tela, egzozome i vanćelijsku („slobodnu“) DNK [5]. Regulisanje dostupnosti ovih komponenti je razlog neprestanog lokal-

nog remodeliranja matriksa dok na makroskopskom nivou topologija tkiva ostaje nepromenjena. Ovo remodeliranje je strogo kontrolisano finom ravnotežom između sinteze, sekrecije, modifikacije i enzimske degradacije komponenata matriksa.

Maligna transformacija uzrokuje brojne promene u biohemijskim osobinama matriksa. Usled intenzivne proliferacije ćelija, i pojačane metaboličke aktivnosti tumor predstavlja hipoksičnu sredinu, dok intenzivirana glikolitička aktivnost uzrokuje nagomilavanje mlečne kiseline i sniženu pH vrednost mikrosredine. Obe ove osobine imaju bitne posledice na efikasnost hemoterapeutika i imunog sistema u borbi protiv karcinoma. Takođe, pod ovakvim uslovima fibroblasti prolaze kroz fenotipske promene i transformišu se u se u **kancer-vezane fibroblaste** (*Cancer associated fibroblasts*, **CAF**). Ovo je heterogena grupa ćelija čija je primarna uloga sinteza fibrilnih komponenti tumorskog matriksa, ali pored toga sintetišu i faktore rasta, citokine, hemokine, ekstraćelijske vezikule, proteine i enzime i imaju brojne uloge u malignoj progresiji [6-9].

Tumorski matriks, sintetisan od strane CAF, sadrži visoke koncentracije strukturnih i matricelularnih proteina u odnosu na zdravo tkivo. Matricelularni proteini su grupa ne-strukturalnih ECM proteina koji ispoljavaju svoju funkciju vezujući se za ostale ECM proteine, faktore rasta, citokine ili receptore na ćelijskim membranama, regulišući time proliferaciju i diferencijaciju ćelija, odnosno održavajući time homeostazu tkiva.

Stručna literatura je bogata podacima o prekomernoj ekspresijama strukturnih proteina i glikozaminoglikana koji potpomažu rast i širenje tumora, međutim, u svrhu ovog poglavlja istaći ćemo samo najvažnije:

**Kolageni** su glavna komponenta tumorske mikrosredine. Mnogi kolageni, uključujući kolagen I, II, III, V i IX pokazuju povećanu depoziciju i pravilniju linearizaciju u tumorskom nego u zdravom tkivu. Ovako organizovani kolageni mogu da formiraju svojevrsnu barijeru oko tumora štiteći ga od dejstva imunog sistema i terapeutika, a takođe promoviše i mobilnost malignih ćelija [8, 10].

**Fibronektin** je veliki multidomenski glikoprotein ekspimiran u velikom broju epitelijalnih maligniteta koji predstavlja svojevrsan ram za deponovanje ostalih komponenata matriksa i mesto vezivanja za male solubilne molekule matriksa. Pokazano je da fibronektin reguliše proliferaciju i motoričke sposobnosti ćelija, uglavnom posredstvom integrina [11].

**Periostin** je jedan od matricelularnih proteina sa multiplom funkcijom, čija ekspresija raste tokom maligne transformacije [12, 13]. Osnovna uloga periostina jeste strukturna organizacija ECM - periostin aktivira BMP-1 koji posledično aktivira lizil oksidazu (LOX). LOX je bakar-zavisni oksidativni enzim koji modifikuje organizaciju matriksa tako što povezuje kolagen i elastin, omogućavajući dodatno nakupljanje kolagena, što za posledicu ima povećanje čvrstine tkiva. Dodatno, periostin se vezuje za integrine na maligno transformisanim ćelijama, aktivirajući Akt/fosfo kinazni- i FAK-om posredovani signalni put, povećavajući time preživljavanje, invazivnost i metastatski potencijal maligno transformisane ćelije.

**Fibroblast aktivirajući protein** (*Fibroblast activating protein*, FAP) je enzim koji modifikuje matriks kontrolišući rast fibroblasta [14, 15]. U zdravom tkivu FAP se ne ekspimirira, ali je njegovo prisustvo detektovano u preko 90% karcinoma.

**Hijaluron**, kao glavna polisaharidna komponenta ECM, kroz interakcije sa receptorima na membrani ćelija i vezujućim molekulima, ima esencijalnu ulogu u organizaciji arhitekture tkiva i regulaciji ćelijskih procesa, kao što su proliferacija i migracija [16, 17]. Hijaluron predstavlja miks polimera različite veličine. Veliki polimeri promovišu integritet tkiva i njegovo mirovanje, dok produkti manjih dužina pojačavaju signalnu

transdukciju, doprinoseći pro-onkogenim svojstvima ćelije. Hijaluron male molekulske mase ima angiogenetska svojstva, dok najkraći oligomeri hijalurona utiču na razvoj tumora. Ovako raznolik efekat čini uticaj hijalurona na razvoj tumora veoma kompleksnim. Poslednja istraživanja pokazuju da akumulacija hijalurona i hijaluronidaza u ECM, putem remodelovanja ECM i reprogramiranja ćelijskog metabolizma, može voditi razvoju karcinoma. Nađeno je da hijaluron povišen u karcinomu pankreasa.

**Hondroitin sulfat (HS)** je prirodni polimer i kao glavna aktivna komponenta hrskavičavog tkiva, reguliše viabilnost ćelija hrskavice i održava integritet tkivne strukture. HS može vezati razne citokine i faktore rasta, receptore na površini ćelija, adhezivne molekule, enzime i fibrilarne glikoproteine u ECM, utičući time na ponašanje ćelija, ali i na biofizičke i biohemijske osobine ECM. Uočena je korelacija nivoa HS sa pojavom agresivnih formi tumora i lošijom prognozom [18-20].

**Matriksne metaloproteinaze (MMP)**, porodica enzima zaduženih za razgradnju većine elemenata matriksa, imaju povišenu ekspresiju u velikom broju karcinoma [21-23]. Ovi enzimi imaju višestruku ulogu u malignoj progresiji: prekidaju međućelijske veze, utiču na oslobađanje faktora rasta u ECM, pokreću epitel-mezenhimsku tranziciju, fizički krče put pred ćelijom, razaraju bazalnu membranu i omogućavaju prelazak ćelija u cirkulaciju, učestvuju u ekstravazaciji i uspostavljanju mikrosredine povoljne za razvoj metastaza. Prekomerna ekspresija i enzimaska aktivnost MMP je uočena u velikom broju epitelnih maligniteta.

**Kaveolini** pripadaju porodici integralnih membranskih proteina koji čine deo lipidnih raftova koji regulišu signalne puteve vezane za proliferaciju, preživljavanje i pokretljivost. Kaveolin je bitan aktivator Rho-ROCK signalnog puta koji reguliše ćelijske funkcije kao što su reorganizacija citoskeleta i aktivacija gena. Aktivacija Rho-ROCK je zavisna od integrina i aktivira usmereno kretanje ćelije kao i dodatno pravilno organizovanje elemenata matriksa, karakteristično za razvoj maligniteta. Deregulacija ekspresije kaveolina karakteristična je za brojne karcinome [24-26].

**Sindekani (Synd)** jesu heparan-sulfat proteoglikanski receptori, prisutni kako u stromalnim tako i u tumorskim ćelijama [27, 28]. Oni funkcionišu kao integrinski ko-receptori vezujući se za veliki broj ekstracelularnih molekula uključujući fibronektin, vitronektin, laminine i fibrilarne kolagene. Povezani su sa paralelnom organizacijom ECM fibrila i povećanom agresivnošću tumora [27, 28].

## Biofizičke osobine

Biofizičke osobine ECM se odnose na prostorni raspored, gustinu i orijentaciju matriksnih filamenata, rigidnost, poroznost i solubilnost sredine, kao i sve ostale karakteristike koje obezbeđuju potporu, arhitekturu i integritet tkiva. One su strogo kontrolisane sastavom i koncentracijom matriksnih komponenti, kao i njihovim post-translacionim modifikacijama kao što su glikozilacija, transglutaminacija i kros-linkovanje.

U toku rasta tumora, ECM prolazi kroz značajno remodelovanje što rezultuje promenama u njegovim biofizičkim osobinama. Normalni ECM se razgrađuje i na njegovom mestu se sintetiše tumor-specifični ECM. Pored povećane depozicije matriksnih filamenata, tumorski matriks se razlikuje od zdravog i po njihovoj organizaciji. Nasumična organizacija filamenata kolagena je karakteristika zdravog tkiva, dok je dobro organizovana struktura gustih, paralelnih vlakana odlika tumorskog matriksa [8]. S obzirom da filamentu služe kao prirodan put kojim se ćelije kreću, njihova linearizacija olakšava integrinima posredovanu migraciju maligno transformisanim ćelijama. Nagomilavanje kolagena u procesu tumorigeneze je demonstrirano u više navrata, a na primeru kancera dojke i kolorektalnog karcinoma je pokazan i uticaj na tumorsku progresiju i formiranje metastaza [29, 30]. Prekomerne depozicije matriksnih fibrila dovode do povećanja intersticijalnog pritiska, rigidnosti i tenzija u tkivu i konačno, mehaničkog pritiska na ćeliju. Takođe, prekomerno ekspri-

mirani glikozaminoglikani, zbog svoje anjonske strukture privlače veliku količinu vode što dovodi do povećanja hidrostatskog pritiska tkiva [31], koji je neophodan za održavanje malignog fenotipa [32].

Ćelije „osećaju“, procesuiraju i reaguju na mehaničke stimuluse iz ECM putem promena u visoko koordinisanom mehanosenzorskom sistemu sastavljenom od adhezivnih receptora, citoskeletne mreže i molekularnih motora koji prenose mehaničke signale na konvencionalne signalne puteve [33]. Glavni protagonisti ovog procesa su fokalni adhezivni kompleks (FAK) i TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor- $\beta$* ), oba proteina po višeno eksprimirana u većini epitelnih maligniteta [34-38]. Oni zajedno sa citoskeletom, jedarnom membranom i hromatinom čine sofisticiranu mehanosenzorsku mašineriju koja je u stanju da menja globalnu transkripciju ćelije. Na taj način mehanički stimuli mogu uticati na međućelijske interakcije, interakcije ćelije i ECM, kao i na osnovno ćelijsko ponašanje kao što je diferencijacija ili apoptoza koji su ključni za maligni proces. I drugi fizički parametri, poput promena u zapremini i obliku jedra ili celokupne ćelije, takođe mogu da izazovu aktivaciju mehanotransduktorskih puteva. Osim promena u ćelijskoj signalizaciji, povećane tenzije uzrokovane rigidnošću tumorskog matriksa mogu da uzrokuju otkrivanje kriptičnih signalnih peptida, poremećaje u receptor-ligand interakcijama, enzimskoj aktivnosti i radu jonskih kanala.

Ćelije karcinoma dojke reaguju proliferacijom na povećanu rigidnost matriksa usled pojačane Rho signalizacije i fosforilacije enzima fokalne adhezije kinaze. Povećani pritisak, od ~16 kPa u odnosu na normalno tkivo (0.38–7.33 kPa), uzrokuje pojačanu TGF- $\beta$  i  $\alpha$ -SMA signalizaciju što utiče na zdrave fibroblaste da se transformišu u CAF fibroblaste. Makrofagi u tim uslovima sekretuju više pro-inflamatornih molekula (TNF- $\alpha$ , NO, IL-1 $\beta$ ) doprinoseći lokalnoj inflamaciji, dok endokrine ćelije sintetišu proangiogenetske faktore (ANGPT2, FGF, IGF, IL, CSF, SDF1) [39].

Proteini YAP (*Yes associated protein*) i TAZ (*Transcriptional co-activator with PDZ-binding motif*) odnedavno su priznati kao nova klasa medijatora mehanotransdukcije sa bitnim ulogama progresiji maligniteta [40-42]. Mehanički signali poreklom od povećane rigidnosti matriksa ili povećanog pritiska zbog prisustva intersticijalne tečnosti, podstiču translokaciju YAP i TAZ proteina u jedro, gde oni intereaguju sa transkripcionim faktorima, pospešujući time mobilnost i proliferaciju ćelije. Pokazano je da su YAP i TAZ nizvodni proteini Hippo signalnog puta, i da igraju bitnu ulogu u održanju stem ćelija, rastu organa i tumorigenezi.

## ECM U TUMORIGENEZI

### Uloga ECM u epitelno-mezenhimske tranziciji

Da bi ćelija poprimila invazivan fenotip, prvo mora da prođe proces **epitelno-mezenhimske tranzicije (EMT)** [4, 43]. Ovo je morfološka promena u kojoj tumorska ćelija prelazi iz dobro diferenciranog epitelijalnog fenotipa u invazivniji mezenhimalni fenotip. EMT je reverzibilan proces, uzrokovan reprogramiranjem ekspresije gena i praćen mnogim strukturnim i funkcionalnim promenama, a posledica je gubitak polarnosti ćelije i zadobijanje migratornog fenotipa. Usled promena u globalnoj ćelijskoj transkripciji, dolazi do represije gena koji kodiraju proteine markere epitelnih ćelija, kao što su E-kadherin, okcludin i dezmozoplakin od strane pro-EMT faktora kao što je SNAIL, dok anti-EMT transkripcioni faktor TWIST uzrokuje povećanje ekspresije mezenhimalnih proteina kao što su vimentin i N-kadherin, kao i formiranje invadipodija, membranskih protruzija koje su bogate F-aktinom [2, 43, 44].

Tumorski matriks je izuzetno pogodna sredina za pokretanje EMT. Prekomerna ekspresija glikozaminoglikana i hijalurona može da pokrene EMT vezujući se za receptor CD44, dok je glikoprotein tenascin indukuje preko protoonkogenske tirozin kinaze Src [45]. EMT može da se pokrene usled gubitaka kontaktne

inhibicije u čemu veliku ulogu ima aktivnost ekstracelularnih matriksnih proteaza kao što su MMP koje direktno prekidaju međućelijske veze kao i usidrenoast ćelije u matriks. Takođe, iniciranje ovog procesa može biti posredovano faktorima rasta iz ECM kao što su faktor rasta hepatocita (HGF), transformišući faktor rasta- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), epidermalni faktor rasta (EGF), faktor rasta fibroblasta (FGF), i mnogim drugim matricelularnim proteinima [46]. Pored toga, pokazalo se da EMT može biti regulisana i drugim regulatornim molekulima kao što su mikroRNK (miR). Porodica miR koja uključuje miR-200a, miR-200b, miR-141 i miR-429 ima važnu funkciju u ovom procesu regulišući ekspresiju mRNK za ZEB1 i ZEB2 (*zinc-finger family E-box-binding homeobox factor*), transkripcionih represora koji stimulišu EMT [47].

EMT povećava mobilnost ćelije, njen kapacitet za migraciju i invaziju i plastičnost neophodnu za evoluciju maligne ćelije ka metastatskom fenotipu. Kroz EMT prolaze ćelije na invazivnom frontu karcinoma i tako postaju predvodnici klastera ćelija koje šire karcinom.

### Uloga ECM u održavanju besmrtnosti ćelije

Većina populacija kancerskih ćelija se odlikuje postepenim sticanjem osobina koje vode ka njihovoj besmrtnosti, tj. sposobnosti beskonačne deobe. Proces ćelijske deobe je iniciran vezivanjem faktora rasta za receptore na ćelijskoj membrani ili adhezijom ćelije za komponente ECM putem integrina, što dovodi do aktivacije niza signalnih puteva. Tačna tranzicija iz G1 faze ćelijskog ciklusa u S fazu je krucijalna za kontrolu proliferacije eukariotskih ćelija, odnosno njena disregulacija vodi ka nemogućnosti zaustavljanja ćelijskog ciklusa [48-50]. G1/S tranzicija podrazumeva aktivaciju Ras i PI3K signalnih puteva, dovodeći do fosforilacije FAK i Erk proteina. Fosfo-ERK prelazi u jedro gde aktivira ciklin D koji onda „sakuplja“ inhibitore rasta CDK1 i CDK4. Sa druge strane, potpunom fosforilacijom FAK proteina, on se aktivira i pravi kompleks sa SRC proteinom. FAK/SRC kompleks olakšava ćelijsku pokretljivost. U odsustvu integrin posredovane adhezije ćelije za ECM, SRC i ERK signalizacija se ne pokreće, a nivo supresora ćelijskog ciklusa, kao što je p27, ostaje visok, što vodi nekontrolisanoj deobi ćelije [51].

Mnoge maligno transformisane ćelije sekretuju sopstvene ECM ligande ili imaju ligirane integrine, i tako izbegavaju proliferativnu supresiju. Takođe, ćelije koje interaguju sa ECM veće kompaktnosti, kao što je tumorski matriks, imaju veće proliferativne sposobnosti zbog konstantne aktivacije signalnih puteva koji vode povećanoj ekspresiji molekula karakterističnih za preživljavanje (kao što su Bcl-2, FLIP faktor, NF- $\kappa$ B), i smanjenoj ekspresiji tumor supresora (kao što je protein p53), obezbeđujući time njihovo preživljavanje [52]. Povećana rigidnost matriksa indukuje i ekspresiju onih miR koje smanjuju ekspresiju tumor supresora PTEN i pojačavaju PI3K/Akt aktivnost, čime se dodatno pospešuje ćelijski rast i preživljavanje [53].

Još jedan od načina kojim maligne ćelije stiču osobine besmrtnosti je izbegavanje ćelijske smrti u uslovima gubitka kontakta ćelije sa matriksom, tj. supresija anoikisa. Pored anoikisa, maligne ćelije su sposobne da izbegnu programiranu smrt inhibicijom apoptoze. Apoptoza je proces regulisan balansom pro- i antiapoptotskih proteina koji u procesu maligne transformacije favorizuje preživljavanje ćelije [54, 55]. Zbog neadekvatne aktivacije ćelija imunog sistema, tumorski matriks sadrži nizak nivo liganada za tzv. površinske „receptore smrti“, što direktno inhibira programirani ulazak u ćelijsku smrt. Adhezija maligne ćelije može da inaktivira proapoptotske molekule (kao što je Bax), i indukuje ekspresiju anti-apoptotskih gena (kao što je Bcl2). Takođe, vezivanjem laminina za integrine u maligno izmenjenom ECM omogućava se stalna aktivacija i produkcija epidermalnog faktora rasta (EGFR) i stimuliše proinflamatorni NF- $\kappa$ B (*Nuclear factor kappa B*) signalni put, čime se maligno transformisanoj ćeliji dodatno omogućava preživljavanje bez usidrenja u ECM.

Nemogućnost zaustavljanja ćelijskog ciklusa i izbegavanje programirane ćelijske smrti dovode do be-



skonačne deobe ćelija, što daje vreme i „ćelijski materijal“ za akumulaciju novih mutacija, formiranje krvnih sudova i sticanje sve više invazivnih karakteristika na putu ka metastatskoj diseminaciji.

### Uloga ECM u angiogenezi

Budući da ga čine metabolički izuzetno aktivne ćelije kojima se rapidno povećava broj, tumorsko tkivo ima povećanu potrebu za nutrijentima, kiseonikom, metabolitima, hemijskim medijatorima i transportom metaboličkog otpada. Zbog toga je neovaskularizacija tj. stvaranje novih krvnih sudova na već postojećoj cirkulatornoj mreži, važan aspekt rasta i razvoja tumora većih od 1-2mm. U uslovima lokalne hipoksije i povećane kiselosti sredine, dolazi do remećenja balansa nivoa proangiogenetskih (VEGF i bEGF) i anti-angiogenetskih faktora (trombospondin i endostatin) vezanih za matriks usled koga se pokreće proces stvaranja novih krvnih sudova na već postojećoj vaskularnoj mreži. Ovaj proces je poznat kao „**angiogenetski prekidač**“ [56-58].

Remodeliranje matriksa je neophodan proces za pokretanje angiogenetskog prekidača. Glavne komponente matriksa koje pospešuju angiogenezu su kolagen, laminin i fibronektin. Ovi medijatori angiogeneze svoju funkciju vrše preko arginin-glicin-asparaginska kiselina motiva koji se vezuju za integrine i pokreću dalju unutarćelijsku signalizaciju. Proangiogenetski faktori takođe stimulišu epitelne ćelije da produkuju i sekretuju enzime kao što su matriksne metaloproteinaze. One svojim proteolitičkim dejstvom menjaju dostupnost pro- i antiangiogenetskih komponenti ECM, oslobađaju prostor za stvaranje novih krvnih sudova, oslobađaju kriptična mesta na ECM proteinima koja su signali za proliferaciju endotelijalnih ćelija. Nasuprot MMP, njihovi tkivni inhibitori (TIMP-ovi), takođe vezani za komponente matriksa, inhibiraju neovaskularizaciju i tumorigenezu. Heparan sulfat glikozaminoglikani, kao komponente matriksa, imaju sposobnost da promovišu ili suprimiraju angiogenezu posredstvom VEGF signalnog puta, a takođe predstavljaju mesto vezivanja antiangiogenetskih faktora kao što je endostatin.

Nakon pokretanja angiogenetskog prekidača, aktivirane endotelne ćelije locirane na vrhovima kapilara rastu i luče kolagenaze, urokinaze i aktivatore plazminogena, što dozvoljava urastanje kapilara i širenje tumorskih ćelija u i kroz ECM, vezivnotkivnu stromu i u limfatične i vaskularne prostore.

Međutim, istraživanja su pokazala da „tumor pravi loše krvne sudove“, tj. da se tumorski krvni sudovi strukturalno i biološki razlikuju od zdravih krvnih sudova po poroznosti i brzini protoka krvi, onemogućavajući isporuku leka, promovišući fibrozu i izazivajući intravazaciju tumorskih ćelija, odnosno ulazak malignih ćelija u krvotok [56, 57].

### Uloga ECM u izbegavanju imunskog odgovora

Na primeru nekoliko tumora je pokazano da povećana gustina i linearnost matriksnih komponenti kao i prisustvo CAF ćelija smanjuju mobilnost ćelija imunog sistema i predstavljaju fizičku barijeru za njihovu infiltraciju na mesto tumora [59, 60]. Zbog toga se u tumorskom tkivu imune ćelije uglavnom pozicioniraju u stromi a ne u blizini tumora što je inicijalno pokazano studijama mikroskopije, a kasnije potvrđeno na 3D ćelijskim modelima. Takođe, veliki matriksni proteini kao što su fibronektin i fibrin predstavljaju mesto vezivanja za citokine i integrine imunih ćelija što dodatno doprinosi njihovoj imobilizaciji. Članovi porodice galektina kojom je tumorski matriks bogat, ne samo da sprečavaju adheziju imunih ćelija za tumorski matriks, nego i vezuju proinflamatorne citokine kao što je CXCL9, sprečavajući stvaranje citokinskog gradijenta koji bi usmerio T ćelije ka mestu tumora [59].

Pored inhibicije mobilnosti, elementi tumorskog ECM i CAF ćelije takođe imaju negativan efekat na funkciju imunskih ćelija. Efekat na mijeloidne ćelije (neutrofili i makrofagi) se ogleda u pogrešnom usmera-

vanju njihove polarizacije ka imunosupresivnom fenotipu M2, dok je u limfoidnoj liniji (T-limfociti) sprečena ćelijska aktivacija. Pokazano je da T ćelije gajene u uslovima povećane matriksne gustine pokazuju smanjenu sposobnost proliferacije, deregulaciju gena odgovornih za citotoksični efekat, a takođe im je smanjena mogućnost prezentacije antigena od strane dendritičnih ćelija [60].

### Uloga ECM u formiranju metastaza

Metastaziranje se definiše kao širenje ćelija kancera od primarnog tumora i stvaranje sekundarnog depozita na udaljenoj lokaciji. Iako su metastaze glavni uzrok smrti pacijenata obolelih od kancera, pokazalo se da je metastaziranje prilično neefikasan proces koji se sastoji od niza kompleksnih i uzastopnih koraka, a kancerske ćelije moraju uspešno da savladaju svaki korak u toj kaskadi kako bi došlo do stvaranja metastatskog tumora [4]. Metastatska kaskada uključuje: invaziju (proboj bazalne membrane od strane tumorskih ćelija), intravazaciju (ulazak malignih ćelija u krvotok), preživljavanje u cirkulaciji (rasejavanje tumorskih ćelija kroz cirkulaciju), ekstravazaciju (izlazak malignih ćelija na sekundarnom mestu) i kolonizaciju (formiranje metastaza).

Procenjeno je da manje od 1% ćelija primarnog tumora puštenih u cirkulaciju uspeva da kolonizuje sekundarna mesta [61], a uzroci uspeha (ili neuspeha) metastatskog procesa se često mogu naći u tumorskoj mikrosredini. Pre svega, u cirkulaciji ćelije mogu biti ubijene usled samog stresa ili od strane imunog sistema. Takođe, mali je broj receptivnih niša odgovarajućih karakteristika na sekundarnim mestima koje bi prihvatile diseminisane ćelije. Dodatno, procena je da od ukupnog broja rasejanih ćelija jako mali broj njih (oko 0.02% u zavisnosti od korišćenog eksperimentalnog modela), biva sposoban da se naknadno aktivira, odnosno da se umnožava i stvori makroskopske tumore [61].

Prvi korak u metastatskoj kaskadi je proboj bazalne membrane. Bazalna membrana je specijalizovana vrsta ECM debljine 50 do 100 nm, veće kompaktnosti i manje poroznosti od intersticijalnog matriksa u koju su „usidrene“ epitelijalne ćelije. Kako su pore bazalne membrane nanometarske veličine, ona predstavlja barijeru za migratornu ćeliju. Tako, za inicijaciju invazije neophodno je remodeliranje ili potpuni gubitak bazalne membrane. Za narušavanje integriteta bazalne membrane u tumoru prvenstveno su odgovorne matriksne metaloproteinaze koje degradiraju kolagen IV i laminin, njene glavne komponente. Zbog toga je tumorska bazalna membrana tanja i poroznija od zdrave. Sa postepenim gubitkom bazalne membrane, ćelije koje je podržavala gube kontaktnu inhibiciju, apiko-bazalni polaritet i lakše ulaze u proces EMT [62-64].

Nakon lokalne invazije, dolazi do **intravazacije** koja podrazumeva prolazak metastatskih ćelija kroz zidove endotela i njihov ulazak u cirkulaciju u formi **cirkulišućih tumorskih ćelija** (*circulating tumor cells, CTC*). U ovoj fazi ćelije ulaze u sredinu koja je drastično drugačija od primarnog tumora i gde im preči uništenje zbog mehaničkog stresa, napada imunog sistema ili anoikisa. Zanimljivo je da cirkulišuće tumorske ćelije imaju povišenu ekspresiju gena za elemente ECM kao što su kolageni (Col1a2, Col3a1), TIMP-2, proteoglikan dekorin (*Dcn*), glikoprotein osteonektin (*Sparc*), i fibronektin. Ćelije mogu da migriraju same ili u sklopu ćelijskih klastera koji sadrže nemaligne ćelije „pomagače“, fenotipski izmenjene od strane tumorskog matriksa: CAF fibroblaste i makrofage M2 fenotipa (**TAM** – *tumor associated macrophages*) [65, 66]. Iako su klasteri ređe prisutni od pojedinačnih CTC, oni su 20 – 50 puta efikasniji u formiranju metastaza [67]. Cirkulacija CTC u klasterima i sinteza elemenata matriksa ukazuje na funkciju u održavanju malignog potencijala ali i u obezbeđivanju zaštite od mehaničkog uništavanja i napada imunskog sistema.

**Ekstravazacija** je složen proces koji uključuje interakcije ligand-receptor, hemokine i cirkulišuće netumorske ćelije [68-71]. Da bi napustile cirkulaciju, CTC moraju da stupe u interakciju sa ECM endotela. Zau-

stavljanje ćelije u kapilarnoj mreži je posredovano  $\alpha\beta 3$  integrinom koji u cirkulaciji kompleksira sa fibronektinom iz plazme što omogućava vezivanje za endotelni matriks. Nakon toga, maligna ćelija mora da uništi integritet endotela degradacijom transmembranskih proteina kao što su kadherin, katenin i vinkulin. **Kolonizacija** sekundarnog mesta je poslednji korak u progresiji malignog tumora i zavisi od sposobnosti kancerskih ćelija da se prilagode svojoj novoj mikrookolini. Ovo je izuzetno neefikasan proces jer su svega 0.1% CTC sposobne da kolonizuju sekundarno mesto. Interakcije između tumorskih ćelija i ćelija sekundarnog mesta kao i uspostavljanje vaskularne mreže su važni faktori za uspešnu metastatsku kolonizaciju [72]. Mehanizam kojim ćelija "bira" mesto metastaze nije u potpunosti razjašnjen. Smatra da primarni tumori mogu indukovati stanja u udaljenim organima koja favorizuju preživljavanje kancerskih ćelija, tj. unapred pripremiti tzv. „**premetastatsku nišu**“. Ovo se postiže tako što primarni tumor otpušta različite faktore u cirkulaciju koji modifikuju udaljenu mikrosredinu kako bi bila receptivna za CTC i omogućila kolonizaciju. Ovi faktori uključuju proinflamatorne citokine, matricelularne proteine i faktore rasta, kao i vanćelijske vezikule, ćelije poreklom iz koštane srži koji zajedno indukuju vaskularno curenje, preuređivanje ECMA i imunopresiju [73, 74].

Izmenjeni makrofazi (TAM) su jedan od glavnih faktora koji učestvuju u stvaranju pre-metastatske niše [75, 76]. Tumorske ćelije luče faktore (CCL-2, VEGF, PLGF, CSF-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , i TIMP-1) koji podstiču odlazak TAM u krvotok i njihovo zadržavanje u pre-metastatskoj niši. Grupisanje makrofaga na sekundarnom mestu je tumorskim ćelijama oznaka za nakupljanje. TAM proizvode hemokin stromalni faktor 1 (*Stromal derived factor 1*, SDF-1) koji podstiče migraciju tumorskih ćelija i njihov rast, kao i angiopoetin-1 koji podstiče adheziju tumorskih ćelija na endotel. TAM proizvode i MMP, integrine i lizil oksidaze (*Lysyl oxidase*, LOX) u svrhu remodeliranja ECMA na mestu buduće metastaze. Modeliranje ECM je još jedan od načina kojima se tumorske ćelije usmeravaju na pre-metastatsko mesto jer ćelije primarnog tumora proizvode osteopontin i druge faktore kako bi regrutovali granulin ekspimirajuće hematopoetske ćelije koje onda menjaju ponašanje strome na udaljenim mestima [77]. Ćelije kancera dojke proizvode povišene nivoe TNC što promoviše metastatsku kolonizaciju pluća [78]. Povećana ekspresija MMP-9 u plućima indukovana je signalima iz udaljenog primarnog tumora [79]. Takođe, postoje indicije da je mesto metastaze predeterminisano setom hemokina koje sekretuju CTC, odnosno da se ćelija zaustavlja na mestu koje eksprimira receptore za njene hemokine. Tako ćelije karcinoma dojke koje ekspimiraju CXCR4 će metastazirati u tkiva koja ekspimiraju njegov ligand SDF-1 [80].

Sudbina metastatske ćelije nakon dolaska do sekundarnog mesta može ići u tri pravca: ćelije mogu da proliferišu i formiraju mikrometastaze (1-2mm), mogu da umru, ili mogu da budu žive ali uspavane [81, 82]. Stvaranje novih kolonija može se desiti u toku samo nekoliko dana u eksperimentalnim modelima, ali kod humanih tumora ovaj proces može zahtevati mesece, čak i godine. Uloga ECM u metastatskom procesu je značajna, posebno za započinjanje i održavanje rasta metastatskih ćelija, ali i za održavanje uspavanosti tumorskih ćelija na sekundarnoj lokalizaciji. Pretpostavka je da ćelije tumora nastanjuju metastatska mesta dok je primarni tumor još uvek prisutan, ali ostaju u stanju mirovanja (uspavanosti) tokom dužeg vremenskog perioda i ponovo se aktiviraju u nekoj kasnijoj fazi, verovatno kao rezultat promena u lokalnoj mikrookolini, odnosno u ECMu. U koliko ove mikrometastaze počnu da proliferišu, njihova sudbina takođe može ići u tri pravca: ćelije mogu da nastave sa proliferacijom i da formiraju vaskularizovane makrometastaze, mogu da umru ili mogu da nastave život kao uspavane mikrometastaze. Uspavanost na ovom nivou je rezultat balansa između proliferacije i apoptoze u okviru ćelijske populacije tako da ne dolazi do uvećanja veličine mikrometastaze [81, 83]. Smatra se da je ovaj tip uspavanosti rezultat nemogućnosti stimulacije angiogeneze koja je potrebna za dalji rast tumora, verovatno usled zaštitnih mehanizama mikrosredine koji sprečavaju uključivanje procesa angiogeneze.



## UTICAJ ECM NA REZISTENCIJU NA HEMOTERAPEUTIKE

Distribucija hemoterapeutika u tumorskom tkivu se uglavnom odvija difuzijom. Akumulacija kolagena direktno sprečava prodor terapeutika do tumora. Pokazano je da prekomerna ekspresija LOX enzima koji kroslinkuju kolagen i elastin doprinoseći povećanju matriksne gustine negativno utiču na distribuciju terapeutika, dok njihova inhibicija 2-aminopropionitrilom preokreće ovaj efekat [84]. Povišena ekspresija ovih enzima je detektovana u rezistentnim karcinomima dojke, jajnika i kolorektalnog karcinoma. Fišer i saradnici su našli da je mezenhimalni fenotip ćelije kao posledica epitelomezehimske tranzicije rezistentan na ciklofosamid zbog pojačane ekspresije efluksnih pumpi (ABCC1, ABCB1) koje izbacuju lekove, kao i ekspresije enzima kao što je citohrom p450 koji te lekove metabolišu [85]. Hipoksija je takođe povezana sa rezistencijom na lekove jer mnogi lekovi kao i radijaciona terapija zahtevaju prisustvo kiseonika za maksimalan citotoksični efekat.

Dodatni problem u dostavljanju terapeutika na tumorsku lokaciju je cirkulatorna mreža tumorske mikrosredine. Tumorski krvni sudovi su heterogeni u pogledu organizacije, funkcije i strukture, a tumorska vaskulatura je nejednako distribuirana i haotična. Protok krvi kroz ove sudove nije ni konstantan, ni jednosmeran. Kroz otvorene krvne sudove perfuzija nije kontinualna; tokom svega nekoliko minuta protok krvi može krenuti u skroz drugom pravcu, pa čak i u suprotnom smeru u istom krvnom sudu. Sve ovo uzrokuje nepouzdan dotok terapeutika na ciljano mesto [56, 57].

CAF ćelije doprinose hemorezistenciji na nekoliko načina. CAF formiraju neku vrstu protektivne barijere koja štiti tumor od terapeutika kako fizičkom barijerom tako i protektivnom signalizacijom. PAI-1, citokin koji ove ćelije produkuju aktivira Erk/Akt signalni put i inhibira aktivnost kaspaze-3, neophodne za pokretanje apoptoze usled hemoterapijskog stresa [86]. Slično tome, interleukin 6 (IL6) takođe predominantno sintetisan od strane CAF indukuje ekspresiju CXCR7 direktno povezanog sa hemorezistencijom [87]. U hipoksičnim uslovima CAF produkuju visoke nivoe TGF $\beta$ , koji indukuje ekspresiju STEM osobina uključujući i hemorezistenciju [88].

## ZAKLJUČAK

Iako smo shvatili da tumorska mikrosredina nije pasivna pozadina malignog procesa već njen aktivni učesnik, još mnogo toga je ostalo da se otkrije o njenoj ulozi. Izučavanje ECM u savremenim molekularno biološkim laboratorijama od velike je važnosti za fundamentalno razumevanje tumora, a dobijena saznanja mogu imati ogroman značaj u primenjenoj biomedicini. Akumulirana saznanja o alteracijama u biohemijskim i biofizičkim osobinama tumora u odnosu na zdravo tkivo omogućavaju otkrivanje novih biomarkera, specifičnih za vrstu ili uznapredovanost tumora. Dodatno, poznavanje načina na koji komponente ECM utiču na elemente malignog procesa doprinosi pronalasku novih kandidata za ciljanu anti-tumorsku terapiju.

## ZAHVALNICA

Izrada ovog rada je omogućena zahvaljujući podršci Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije – broj ugovora 451-03-68/2022-14/200019.

## LITERATURA

1. Walker C, Mojares E, Del Río Hernández A. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3028. doi: 10.3390/ijms19103028.
2. Paolillo M, Schinelli S. Extracellular Matrix Alterations in Metastatic Processes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4947. doi: 10.3390/ijms20194947.
3. Tzanakakis G, Kavasi RM, Voudouri K, Berdiaki A, Spyridaki I, Tsatsakis A, et al. Role of the extracellular matrix in cancer-associated epithelial to mesenchymal transition phenomenon. *Dev Dyn.* 2018;247(3):368-81. doi: 10.1002/dvdy.24557.
4. Majidpoor J, Mortezaee K. Steps in metastasis: an updated review. *Med Oncol.* 2021;38(1):3. doi: 10.1007/s12032-020-01447-w.
5. Karamanos NK. Extracellular matrix: key structural and functional meshwork in health and disease. *FEBS J.* 2019;286(15):2826-29. doi: 10.1111/febs.14992.
6. Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer.* 2020;20(3):174-86. doi: 10.1038/s41568-019-0238-1.
7. Li Z, Sun C, Qin Z. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts and its effect on cancer cell reprogramming. *Theranostics.* 2021;11(17):8322-36. doi: 10.7150/thno.62378.
8. Piersma B, Hayward MK, Weaver VM. Fibrosis and cancer: A strained relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1873(2):188356. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188356.
9. Chen X, Song E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(2):99-115. doi: 10.1038/s41573-018-0004-1.
10. 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(1):309. doi: 10.1186/s12967-019-2058-1.
11. Lin TC, Yang CH, Cheng LH, Chang WT, Lin YR, Cheng HC. Fibronectin in Cancer: Friend or Foe. *Cells.* 2019;9(1):27. doi: 10.3390/cells9010027.
12. González-González L, Alonso J. Periostin: A Matricellular Protein With Multiple Functions in Cancer Development and Progression. *Front Oncol.* 2018;8:225. doi: 10.3389/fonc.2018.00225.
13. Liu Y, Huang Z, Cui D, Ouyang G. The Multiaspect Functions of Periostin in Tumor Progression. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1132:125-36. doi: 10.1007/978-981-13-6657-4\_13.
14. Puré E, Blomberg R. Pro-tumorigenic roles of fibroblast activation protein in cancer: back to the basics. *Oncogene.* 2018;37(32):4343-57. doi: 10.1038/s41388-018-0275-3.
15. Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(3):783-803. doi: 10.1007/s10555-020-09909-3.
16. Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules* 2020;10(11):1525. doi: 10.3390/biom10111525.
17. Caon I, Bartolini B, Parnigoni A, Caravà E, Moretto P, Viola M, et al. Revisiting the hallmarks of cancer: The role of hyaluronan. *Semin Cancer Biol.* 2020;62:9-19. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.07.007.
18. Mellai M, Casalone C, Corona C, Crociara P, Favole A, Cassoni P, et al. Chondroitin Sulphate Proteoglycans in the Tumour Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1272:73-92. doi: 10.1007/978-3-030-48457-6\_5.
19. Silver DJ, Silver J. Contributions of chondroitin sulfate proteoglycans to neurodevelopment, injury, and cancer. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;27:171-8. doi: 10.1016/j.conb.2014.03.016.
20. Pantazaka E, Papadimitriou E. Chondroitin sulfate-cell membrane effectors as regulators of growth factor-mediated vascular and cancer cell migration. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(8):2643-50. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.009.
21. Marecko I, Cvejic D, Selemetjev S, Paskas S, Tatic S, Paunovic I, et al. Enhanced activation of matrix metalloproteinase-9 correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma infiltration. *Croat Med J.* 2014;55(2):128-37. doi: 10.3325/cmj.2014.55.128.
22. Roncevic J, Djoric I, Selemetjev S, Jankovic J, Dencic TI, Bozic V, et al. MMP-9-1562 C/T single nucleotide polymorphism associates with increased MMP-9 level and activity during papillary thyroid carcinoma progression. *Pathology.* 2019;51(1):55-61. doi: 10.1016/j.pathol.2018.10.008.

23. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. 2010;141(1):52-67. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.015.
24. Simón L, Campos A, Leyton L, Quest AFG. Caveolin-1 function at the plasma membrane and in intracellular compartments in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(2):435-53. doi: 10.1007/s10555-020-09890-x.
25. Ketteler J, Klein D. Caveolin-1, cancer and therapy resistance. *Int J Cancer*. 2018;143(9):2092-104. doi: 10.1002/ijc.31369.
26. Paskaš S, Janković J, Marečko I, Išić Denčić T, Tatić S, Cvejić D, et al. Caveolin-1 expression in papillary thyroid carcinoma: correlation with clinicopathological parameters and BRAF mutation status. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(2):201-9. doi: 10.1177/0194599813512781.
27. Handra-Luca A. Syndecan-1 in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1272:39-53. doi: 10.1007/978-3-030-48457-6\_3.
28. Teixeira FCOB, Götte M. Involvement of Syndecan-1 and Heparanase in Cancer and Inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1221:97-135. doi: 10.1007/978-3-030-34521-1\_4.
29. Kehlet SN, Sanz-Pamplona R, Brix S, Leeming DJ, Karsdal MA, Moreno V. Excessive collagen turnover products are released during colorectal cancer progression and elevated in serum from metastatic colorectal cancer patients. *Sci Rep*. 2016;6:30599. doi: 10.1038/srep30599.
30. Koorman T, Jansen KA, Khalil A, Houghton PD, Visser D, Rätze MAK, et al. Spatial collagen stiffening promotes collective breast cancer cell invasion by reinforcing extracellular matrix alignment. *Oncogene*. 2022;41(17):2458-69. doi: 10.1038/s41388-022-02258-1.
31. Voutouri C, Stylianopoulos T. Evolution of osmotic pressure in solid tumors. *J Biomech*. 2014;47(14):3441-7. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.09.019.
32. Provenzano PP, Hingorani SR. Hyaluronan, fluid pressure, and stromal resistance in pancreas cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):1-8. doi: 10.1038/bjc.2012.569.
33. Legerstee K, Houtsmuller AB. A Layered View on Focal Adhesions. *Biology (Basel)*. 2021;10(11):1189. doi:10.3390/biology10111189.
34. Golubovskaya VM, Kweh FA, Cance WG. Focal adhesion kinase and cancer. *Histol Histopathol*. 2009;24(4):503-10. doi: 10.14670/HH-24.503.
35. Ignjatović VB, Janković Miljuš JR, Rončević JV, Tatić SB, Išić Denčić TM, Đorić IĐ, et al. Focal adhesion kinase splicing and protein activation in papillary thyroid carcinoma progression. *Histochem Cell Biol*. 2022;157(2):183-94. doi: 10.1007/s00418-021-02056-y.
36. Šelemetjev S, Bartolome A, Išić Denčić T, Đorić I, Paunović I, Tatić S, et al. Overexpression of epidermal growth factor receptor and its downstream effector, focal adhesion kinase, correlates with papillary thyroid carcinoma progression. *Int J Exp Pathol*. 2018;99(2):87-94. doi: 10.1111/iep.12268.
37. Caja L, Dituri F, Mancarella S, Caballero-Diaz D, Moustakas A, Giannelli G, et al. TGF- $\beta$  and the Tissue Microenvironment: Relevance in Fibrosis and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1294. doi: 10.3390/ijms19051294.
38. Bierie B, Moses HL. TGF-beta and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17(1-2):29-40. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.09.006.
39. Emon B, Bauer J, Jain Y, Jung B, Saif T. Biophysics of Tumor Microenvironment and Cancer Metastasis - A Mini Review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:279-287. doi: 10.1016/j.csbj.2018.07.003.
40. Pocaterra A, Romani P, Dupont S. YAP/TAZ functions and their regulation at a glance. *J Cell Sci*. 2020;133(2):jcs230425. doi: 10.1242/jcs.230425.
41. Zhang X, Zhao H, Li Y, Xia D, Yang L, Ma Y, et al. The role of YAP/TAZ activity in cancer metabolic reprogramming. *Mol Cancer* 2018;17(1):134. doi: 10.1186/s12943-018-0882-1.
42. Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ at the Roots of Cancer. *Cancer Cell*. 2016;29(6):783-803. doi: 10.1016/j.ccell.2016.05.005.
43. Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal*. 2014;7(344):re8. doi: 10.1126/scisignal.2005189.
44. Hodorogea A, Calinescu A, Antohe M, Balaban M, Nedelcu RI, Turcu G, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in Skin Cancers: A Review. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2019;2019:3851576. doi: 10.1155/2019/3851576.
45. Scott LE, Weinberg SH, Lemmon CA. Mechanochemical Signaling of the Extracellular Matrix in Epithelial-Mesenchymal Transition. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:135. doi: 10.3389/fcell.2019.00135.

46. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res.* 2009;19(2):156-72. doi: 10.1038/cr.2009.5.
47. Korpai M, Lee ES, Hu G, Kang Y. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2. *J Biol Chem.* 2008;283(22):14910-4. doi: 10.1074/jbc.C800074200.
48. Hume S, Dianov GL, Ramadan K. A unified model for the G1/S cell cycle transition. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(22):12483-12501. doi: 10.1093/nar/gkaa1002.
49. Icard P, Fournel L, Wu Z, Alifano M, Lincet H. Interconnection between Metabolism and Cell Cycle in Cancer. *Trends Biochem Sci.* 2019;44(6):490-501. doi: 10.1016/j.tibs.2018.12.007.
50. Wang Z. Regulation of Cell Cycle Progression by Growth Factor-Induced Cell Signaling. *Cells.* 2021;10(12):3327. doi: 10.3390/cells10123327.
51. Zhang C, Stockwell SR, Elbanna M, Ketteler R, Freeman J, Al-Lazikani B, et al. Signalling involving MET and FAK supports cell division independent of the activity of the cell cycle-regulating CDK4/6 kinases. *Oncogene.* 2019;38(30):5905-20. doi: 10.1038/s41388-019-0850-2.
52. Verzella D, Pescatore A, Capece D, Vecchiotti D, Ursini MV, Franzoso G, et al. Life, death, and autophagy in cancer: NF- $\kappa$ B turns up everywhere. *Cell Death Dis.* 2020;11(3):210. doi: 10.1038/s41419-020-2399-y.
53. Ghafouri-Fard S, Abak A, Shoorei H, Mohaqiq M, Majidpoor J, Sayad A, et al. Regulatory role of microRNAs on PTEN signaling. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:110986. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110986.
54. Goldar S, Khaniani MS, Derakhshan SM, Baradaran B. Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(6):2129-44. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.6.2129.
55. Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30(1):87. doi: 10.1186/1756-9966-30-87.
56. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(9):1745-70. doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.
57. Döme B, Hendrix MJ, Paku S, Tóvári J, Tímár J. Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol.* 2007;170(1):1-15. doi: 10.2353/ajpath.2007.060302.
58. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86(3):353-364.
59. Gordon-Weeks A, Yuzhalin AE. Cancer Extracellular Matrix Proteins Regulate Tumour Immunity. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3331. doi: 10.3390/cancers12113331.
60. Mortezaee K. Immune escape: a critical hallmark in solid tumors. *Life Sci* 2020:118110.
61. Diepenbruck M, Christofori G. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis: yes, no, maybe? *Curr Opin Cell Biol.* 2016;43:7-13.
62. Kai F, Laklai H, Weaver VM. Force matters: biomechanical regulation of cell invasion and migration in disease. *Trends Cell Biol.* 2016;26(7):486-97.
63. Labernadie A, Kato T, Brugués A, Serra-Picamal X, Derzsi S, Arwert E, et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion. *Nat Cell Biol.* 2017;19(3):224-37.
64. Glentis A, Oertle P, Mariani P, Chikina A, El Marjou F, Attieh Y, et al. Cancer-associated fibroblasts induce metalloprotease-independent cancer cell invasion of the basement membrane. *Nat Commun.* 2017;8(1):1-13. doi: 10.1038/s41467-017-00985-8.
65. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):58.
66. Aras S, Zaidi MR. TAMEless traitors: macrophages in cancer progression and metastasis. *Br J Cancer.* 2017;117(11):1583-91.
67. Strilic B, Offermanns S. Intravascular survival and extravasation of tumor cells. *Cancer Cell.* 2017;32(3):282-93.
68. Osmani N, Follain G, García León MJ, Lefebvre O, Busnelli I, Larnicol A, et al. Metastatic tumor cells exploit their adhesion repertoire to counteract shear forces during intravascular arrest. *Cell Rep.* 2019;28(10):2491-500.e5 doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.102.
69. Gkretsi V, Stylianopoulos T. Cell adhesion and matrix stiffness: coordinating cancer cell invasion and metastasis. *Front Oncol.* 2018;8:145.

70. Leong HS, Robertson AE, Stoletov K, Leith SJ, Chin CA, Chien AE, et al. Invadopodia are required for cancer cell extravasation and are a therapeutic target for metastasis. *Cell Rep.* 2014;8(5):1558–70. doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.050.
71. Williams KC, Cepeda MA, Javed S, Searle K, Parkins KM, Makela AV, et al. Invadopodia are chemosensing protrusions that guide cancer cell extravasation to promote brain tropism in metastasis. *Oncogene.* 2019;38(19):3598–615. doi: 10.1038/s41388-018-0667-4.
72. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):1–17.
73. Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):285–93. doi: 10.1038/nrc2621.
74. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med.* 2013;19(11):1423–37. doi:10.1038/nm.3394.
75. Williams CB, Yeh ES, Soloff AC. Tumor-associated macrophages: unwitting accomplices in breast cancer malignancy. *NPJ breast cancer.* 2016;2(1):1–12.
76. Cassetta L, Pollard JW. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(12):887–904.
77. Elkabets M, Gifford AM, Scheel C, Nilsson B, Reinhardt F, Bray MA, et al. Human tumors instigate granulins-expressing hematopoietic cells that promote malignancy by activating stromal fibroblasts in mice. *J Clin Invest.* 2011;121(2):784–99. doi: 10.1172/JCI43757.
78. O'Connell JT, Sugimoto H, Cooke VG, MacDonald BA, Mehta AI, LeBleu VS, et al. VEGF-A and Tenascin-C produced by S100A4+ stromal cells are important for metastatic colonization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(38):16002–7. doi: 10.1073/pnas.1109493108.
79. Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S, Murakami M, Itoh T, Kijima H, et al. MMP9 induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. *Cancer Cell.* 2002;2(4):289–300. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00153-8.
80. Allinen M, Beroukhi R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H, et al. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell.* 2004;6(1):17–32. doi: 10.1016/j.ccr.2004.06.010.
81. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(8):563–72. doi:10.1038/nrc865.
82. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kerkvliet N, Morris VL, Chambers AF, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol.* 1998;153(3):865–73. doi:10.1016/S0002-9440(10)65628-3.
83. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med.* 1995;1(2):149–53. doi:10.1038/nm0295-149.
84. Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. *Front Mol Biosci.* 2020;6:160. doi: 10.3389/fmolb.2019.00160.
85. Fischer KR, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong ST, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature.* 2015;527(7579):472–6.
86. Che Y, Wang J, Li Y, Lu Z, Huang J, Sun S, et al. Cisplatin-activated PAI-1 secretion in the cancer-associated fibroblasts with paracrine effects promoting esophageal squamous cell carcinoma progression and causing chemoresistance. *Cell Death Dis.* 2018;9(7):759. doi: 10.1038/s41419-018-0808-2.
87. Qiao Y, Zhang C, Li A, Wang D, Luo Z, Ping Y, et al. IL6 derived from cancer-associated fibroblasts promotes chemoresistance via CXCR7 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene.* 2018;37(7):873–83. doi: 10.1038/onc.2017.387.
88. Tang YA, Chen YF, Bao Y, Mahara S, Yatim SMJM, Oguz G, et al. Hypoxic tumor microenvironment activates GLI2 via HIF-1 $\alpha$  and TGF- $\beta$ 2 to promote chemoresistance in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(26):E5990–E5999. doi: 10.1073/pnas.1801348115.



## IMPRESUM

### Trendovi u molekularnoj biologiji, 2022.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,  
Univerzitet u Beogradu**

Urednik

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Uređivački odbor

Dr **Jelena Begović**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Dužanka Savić Pavićević**, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,  
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja  
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Dizajn i izrada korica

**Ivan Strahinić**

Štampa

**Curent Print**, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

**Godišnje**

Tiraž

**100 primeraka**



**Autori**

Aleksandar Cingel.....	238
Ana Branković.....	63
Ana Djordjević.....	63
Branislava Medić Brkić.....	15
Dragana Srebro.....	15
Dunja Drakulić.....	168
Dusan Keckarević.....	51, 275
Goran Brajušković.....	63
Gordana Matić.....	8
Ilona Đorić.....	75
Ivana Guševac Stojanović.....	168
Jelena Martinović.....	186
Jelena Perić.....	143
Jovana Despotović.....	90
Katarina Savić Vujović.....	15
Katarina Zeljić.....	223
Mariana Stanišić.....	255
Marijana B. Živković.....	104
Marina Zarić Kontić.....	186
Milena Trajković.....	238
Milena Ugrin.....	32
Milica Keckarević Marković.....	51, 275
Milica Popović.....	63
Miljana Kecmanović.....	51, 275
Neda Đorđević.....	206
Nevena Banjac.....	223
Nikola Jovanović.....	125
Predrag Vujović.....	155
Sladjana Jevremović.....	238
Slavica Ninković.....	223
Sonja Šelemetjev.....	75
Sonja Vučković.....	15
Suzana Matijašević-Joković.....	63
Tamara Dakić.....	155
Tatjana Mitrović.....	125
Tijana Išić Denčić.....	75
Zorana Dobrijević.....	63

CIP - Каталогизacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

577.2

**TRENDOVI u molekularnoj biologiji** = Trends in  
Molecular Biology. - 2022, br. 2 (sep.)- . - Beograd :  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,  
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.  
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji  
COBISS.SR-ID 45105929