

ОСОБЕННОСТИ ТРАНСКРИПТОМНОГО ПРОФИЛЯ FAP⁺-КЛЕТОК В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВА. Ю. Калинин, И. А. Пацкан, М. М. Штадельман, Е. С. Григорьева , Л. А. Таширева

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Понимание подтип-специфичной вариабельности функциональных программ FAP⁺ опухоль-ассоциированных фибробластов (ОАФ) является фундаментальным для разработки эффективных терапевтических стратегий, нацеленных на стромальные мишени. Целью работы было идентифицировать подтип-специфичные сигнальные пути, маркеры и молекулярные особенности FAP⁺ ОАФ. Исследовали образцы тканей, полученные от 15 пациенток с раком молочной железы (РМЖ). С помощью пространственного транскриптомного анализа продемонстрировано, что FAP⁺ ОАФ при люминальном РМЖ проявляют фенотип, характеризующийся организацией внеклеточного матрикса (GO:0030198, FDR q-value = 0,0307) и экспрессией генов, ассоциированных с метастазированием (*COL10A1*, *MMP13*, *CXCL14*, *TSPAN8*). В отличие от этого, FAP⁺ ОАФ при тройном негативном раке демонстрируют выраженный иммуномодуляторный фенотип со сверхэкспрессией генов иммуносупрессии (*CD36*, *PLA2G2A*, *CHI3L1*) и обогащением сигнальных путей иммунного ответа (иммунный ответ (GO:0006955, FDR q-value = 7,85e-17), ответ на воспаление (GO:0006954, FDR q-value = 2,79e-11), регуляция продукции цитокинов (GO:0001817, FDR q-value = 3,39e-10)). Идентифицированы также подтип-специфичные сигнатуры генов радиорезистентности: люминальные А- и Б-подтипы, показана активация путей репарации ДНК (*IGF1R*, *ERBB3*, *CRIP1*), в то время как тройные негативные опухоли демонстрируют обогащение маркеров эпителиально-мезенхимального перехода и стволовости (*ZEB2*, *NOTCH4*, *FOXM1*). Эти данные подчеркивают, что FAP⁺-фибробласты не являются однородной популяцией, а функционально специализируются в зависимости от подтипа опухоли, выступая в качестве архитекторов стромы при люминальном раке и регуляторов иммунного ответа при тройном негативном РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевое микроокружение, фибробласты, пространственная транскриптомика

Финансирование: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 25-65-00021).

Вклад авторов: А. Ю. Калинин — написание и оформление статьи; И. А. Пацкан — биоинформатический анализ; М. М. Штадельман — сбор и анализ данных; Е. С. Григорьева — интерпретация полученных данных; Л. А. Таширева — интерпретация полученных данных, разработка концепции. Все авторы участвовали в финальном редактировании статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (Протокол № 3 от 25 августа 2020 г.). Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (1964 г.) и ее поправками (1975 и 1983 гг.). Все пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

 **Для корреспонденции:** Евгения Сергеевна Григорьева
Переулок Кооперативный, д. 7, г. Томск, 634009, Россия; grigoryeva.es@gmail.com

Статья получена: 10.09.2025 **Статья принята к печати:** 08.10.2025 **Опубликована онлайн:** 16.10.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.046

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

TRANSCRIPTOMIC FEATURES OF FAP⁺ CELLS ACROSS MOLECULAR SUBTYPES OF BREAST CANCERKalinchuk AYU, Patskan IA, Stadelman MM, Grigorieva ES , Tashireva LA

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Understanding subtype-specific variability of functional programs in FAP⁺ tumor-associated fibroblasts (TAFs) is fundamental for developing effective therapeutic strategies targeting stromal components. The aim of this study was to identify subtype-specific signaling pathways, markers, and molecular features of FAP⁺ TAFs. Using spatial transcriptomic analysis, we demonstrated that FAP⁺ TAFs in luminal breast cancer exhibit a phenotype characterized by extracellular matrix organization (GO:0030198, FDR q-value = 0.0307) and expression of genes associated with metastasis (*COL10A1*, *MMP13*, *CXCL14*, *TSPAN8*). In contrast, FAP⁺ TAFs in triple-negative breast cancer display a pronounced immunomodulatory phenotype with overexpression of immunosuppressive genes (*CD36*, *PLA2G2A*, *CHI3L1*) and enrichment of immune response-related pathways (immune response (GO:0006955, FDR q-value = 7.85e-17), inflammatory response (GO:0006954, FDR q-value = 2.79e-11), regulation of cytokine production (GO:0001817, FDR q-value = 3.39e-10)). We also identified subtype-specific gene signatures related to radioresistance: luminal A and B subtypes showed activation of DNA repair pathways (*IGF1R*, *ERBB3*, *CRIP1*), while triple-negative tumors demonstrated enrichment of epithelial-mesenchymal transition and stemness markers (*ZEB2*, *NOTCH4*, *FOXM1*). These findings emphasize that FAP⁺ fibroblasts are not a homogeneous population but functionally specialize depending on tumor subtype — acting as stromal architects in luminal breast cancer and as regulators of immune response in triple-negative breast cancer.

Keywords: breast cancer, tumor microenvironment, fibroblasts, spatial transcriptomics

Funding: this work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 25-65-00021).

Author contribution: Kalinchuk AYU — writing and formatting; Patskan IA — bioinformatic analysis; Shtadelman MM — data collection and analysis; Grigoryeva ES — interpretation of results; Tashireva LA — interpretation of results, concept development. All authors participated in the final editing of the article.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Ethics Committee of the Tomsk National Research Medical Center of Oncology (Protocol No. 3 dated August 25, 2020). The work was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration (1964) and its amendments (1975 and 1983). All patients provided written informed consent to participate in the study.

 **Correspondence should be addressed:** Evgeniya S. Grigoryeva
Koperativny Lane, str. 7, Tomsk, 634009, Russia; grigoryeva.es@gmail.com

Received: 10.09.2025 **Accepted:** 08.10.2025 **Published online:** 16.10.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.046

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Гетерогенность рака молочной железы (РМЖ) определяется не только разнообразием опухолевых клеток, но и сложным клеточным составом микроокружения опухоли [1]. Одними из ключевых клеток в микроокружении являются фибробласты — активные участники онкогенеза. Они ремоделируют внеклеточный матрикс [2], опосредуют иммуносупрессию, в частности, создавая физический барьер для иммунокомпетентных клеток [3], секретируют провоспалительные цитокины и факторы роста, которые непосредственно стимулируют пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез [4, 5]. Среди различных субпопуляций опухоль-ассоциированных фибробластов (ОАФ) особый интерес представляют фибробласты, экспрессирующие белок активации фибробластов альфа (fibroblast activation protein alpha, FAP), ввиду их исключительной роли в этих процессах. При некоторых карциномах высокий уровень экспрессии FAP является универсальным маркером агрессивной опухолевой стромы и достоверно ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [6], однако при раке молочной железы его значение противоречиво. Как известно, молекулярный подтип рака молочной железы имеет весомое прогностическое значение, в том числе за счет особенностей микроокружения, характерных для каждого из них. Исследования с использованием ингибитора FAP, конъюгированного с технецием-99m (^{99m}Tc -iFAP), указывают на то, что экспрессия FAP значимо коррелирует с определенными молекулярными подтипами РМЖ. Так, была выявлена сильная положительная корреляция между значениями накопления препарата в первичной опухоли и их молекулярными подтипами [7]. Авторы исследования особенно отметили, что подтипы HER2^+ и люминальный В HER2^+ демонстрировали наивысшие соотношения накопления, что предполагает более выраженную экспрессию FAP, связанную со столь агрессивными фенотипами. Связь экспрессии FAP с клиническими параметрами подтверждается и в другой работе, авторы которой обнаружили, что экспрессия FAP локализуется в строме опухоли и может быть гетерогенной в зависимости от различных характеристик опухоли, однако различия доли клеток с экспрессией FAP между молекулярными подтипами не достигали уровня статистической значимости [8]. Есть сообщение, что определенные субпопуляции ОАФ, обогащенные экспрессией FAP, связаны с подтипом тройного негативного РМЖ [9]. Последующие исследования подтвердили, что фибробласты при РМЖ представляют собой гетерогенную популяцию. Было показано, что люминальный А-подтип

характеризовался большим количеством кластеров, содержащих ОАФ, секретирующих цитокины, в том числе $\text{TGF}\beta$, а также ОАФ, ассоциированных с внеклеточным матриксом. Напротив, в подтипах Lum В и HER2^+ и триплексиальном обнаруживались кластеры, содержащие АФО, ассоциированные с заживлением ран [10]. При люминальном РМЖ более высокие уровни FAP были ассоциированы с отдаленными рецидивами [11]. Тем не менее на сегодняшний день нет прямых данных сравнения транскриптомного профиля FAP^+ клеток между подтипами.

В то же время ключевой вопрос о том, в какой степени транскриптомный ландшафт и, как следствие, функциональная программа FAP^+ -клеток варьируют между основными молекулярными подтипами РМЖ остается открытым. Понимание этих подтип-специфических различий имеет критически важное значение для разработки новых терапевтических стратегий. На сегодняшний день терапия, нацеленная на FAP, представляет собой одно из перспективных направлений в онкологии. Высокая и специфичная экспрессия FAP на стромальных клетках внутри опухоли в сочетании с его практически полным отсутствием в здоровых тканях делает этот белок идеальной мишенью для создания высокоселективных препаратов. Активно разрабатываются и проходят клинические исследования различные терапевтические модальности, нацеленные на FAP, включая CAR-T-клетки, биспецифичные антитела, конъюгаты антител и лекарственных веществ (ADC) и радиофармацевтические препараты, доставляющие цитотоксические агенты непосредственно в строму [6]. Успех этих инновационных подходов напрямую зависит от глубокого понимания биологии мишени. Гетерогенность FAP^+ -клеток среди подтипов РМЖ может приводить к неодинаковой эффективности препаратов, что диктует необходимость их стратификации. В данном исследовании мы провели сравнительный анализ транскриптомных профилей FAP^+ -клеток, ассоциированных с люминальным и тройным негативным подтипами РМЖ. Нашей целью было идентифицировать подтип-специфичные сигнальные пути, маркеры и молекулярные особенности этой популяции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование были включены образцы тканей, полученные от 15 пациенток. Критерии включения:

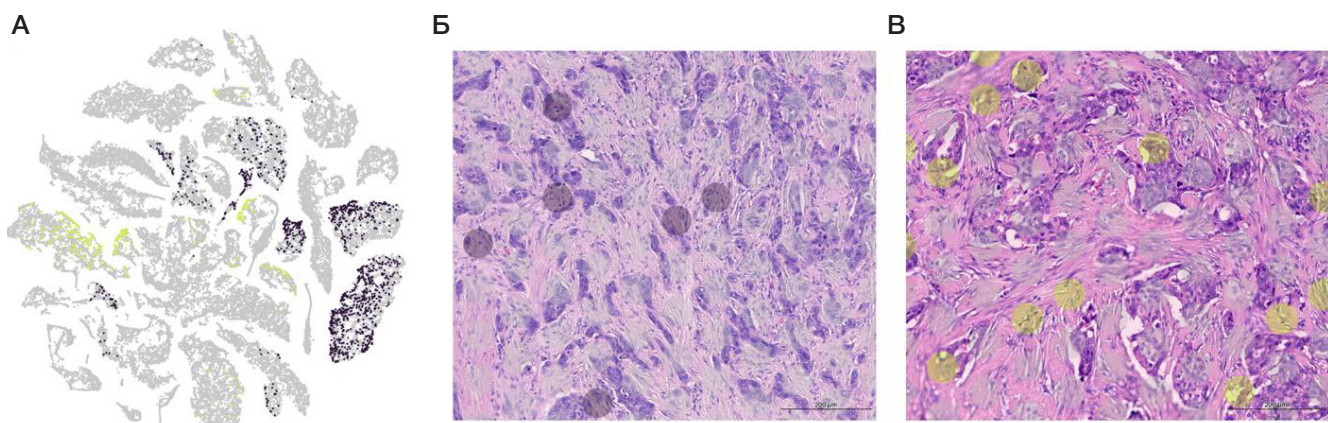


Рис. 1. А. Кластеры FAP^+ -регионов у люминальных (синий цвет) и тройных негативных (желтый цвет) пациентов, полученные посредством объединения данных в программном обеспечении Space Ranger v1.3. Б. Срез ткани опухоли люминального подтипа с выделенными FAP^+ -регионами (синий цвет). В. Срез ткани опухоли тройного негативного подтипа с выделенными FAP^+ -регионами (желтый цвет).

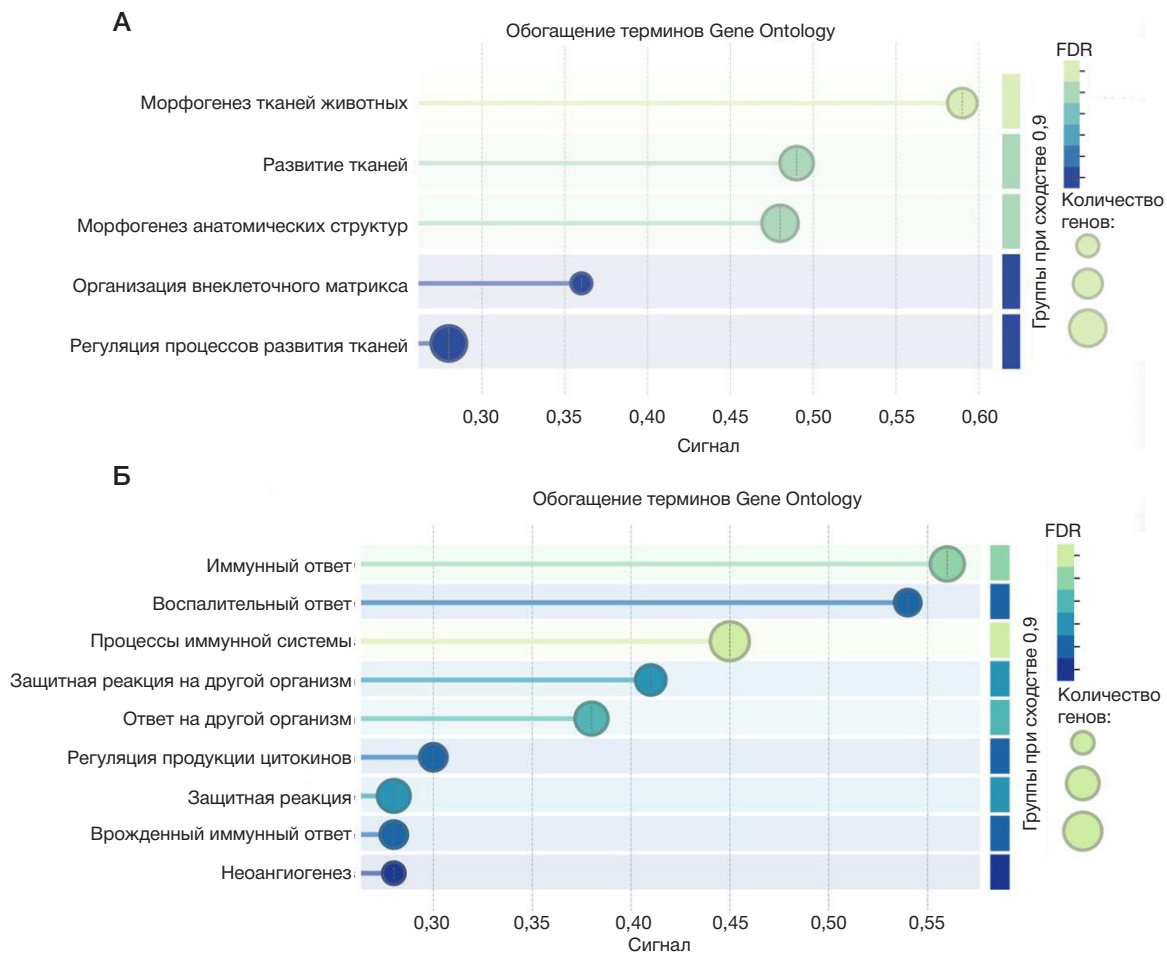


Рис. 2. Значимые сигнальные пути, активированные в FAP⁺-областях люминальных (А) и тройных негативных (Б) опухолей молочной железы. FDR — коэффициент ложных срабатываний

морфологически подтвержденный люминальный A/B ($n = 7$) и тройной негативный ($n = 8$) РМЖ. Критерии исключения: наличие HER2-позитивных подтипов. Для проведения пространственного транскриптомного анализа использовали срезы тканей, полученных в ходе трипан-биопсии или при хирургическом вмешательстве до проведения лечения, фиксированные в формалине и залитых в парафин. Данные секвенирования срезов тканей РМЖ, использованные в данной публикации, доступны в базе данных GEO под номером доступа GSE242311. Подробные описания подготовки гистологических образцов, создания библиотеки и секвенирования с использованием платформы 10X Visium можно найти в оригинальных статьях [12, 13].

Биоинформатический анализ данных

Первичная обработка исходных данных в формате FASTQ была выполнена с использованием программного обеспечения Space Ranger v1.3 (10x Genomics, Плезантон, Калифорния, США) со стандартными параметрами. Выравнивание файлов FASTQ проводили относительно референсного генома человека (GRCh38). Агрегацию срезов тканей для последующей ручной аннотации выполняли с использованием функции "spaceranger aggr". Ручную аннотацию срезов проводили в программе Loupe Browser v8.1.2 (10x Genomics, Плезантон, Калифорния, США), и она включала идентификацию регионов с уровнем экспрессии FAP выше 3, которые анализировали отдельно

для пациентов с люминальным и трижды негативным раком (рис. 1).

Каждый отобранный регион был оценен врачом-патологоанатомом для подтверждения наличия фибробластов. Регионы, не содержащие фибробласты, вручную исключали из кластера. Анализ дифференциальной экспрессии генов между аннотированными кластерами проводили с использованием встроенных инструментов Loupe Browser v8.1.2 (10x Genomics, Плезантон, Калифорния, США). Гены с $\log$ fold change (LFC) $> 0,58$ и скорректированными p -значениями (FDR) $< 0,05$ считали дифференциально экспрессированными. Для визуализации аннотированных клеточных кластеров в пространстве пониженной размерности применяли метод t -SNE с использованием встроенных инструментов Loupe Browser. Анализ обогащения функциональных путей проводили с использованием онлайн-ресурса STRING [14] на основе базы данных Gene Ontology [15] с применением списков дифференциально экспрессированных генов, ранжированных по уровню экспрессии и скорректированным p -значениям (FDR q -value), полученным из анализа дифференциальной экспрессии. Биологические процессы с FDR q -value $< 0,05$ считали значимыми. Дополнительный анализ выполняли в среде R (<https://www.R-project.org/>) с использованием пакета Seurat (v5.0.0) [16]. Каждый из 15 образцов был преобразован в объект Seurat с помощью команды "Load10X_Spatial" и затем объединен в единый объект с использованием функции "merge". Предобработка данных

включала в себя фильтрацию регионов с параметрами "nCount_Spatial" > 500 и "nFeature_Spatial" > 200. Результаты ручной аннотации, экспортированные из Loupe Browser v8.1.2 в виде таблиц, были включены в раздел метаданных каждого соответствующего образца.

Для генерации усредненных транскриптомных профилей из аннотированных FAP-позитивных регионов для каждого образца использовали функцию "AggregateExpression" из пакета Seurat (v5.0.0) с параметрами slot = "counts", normalization.method = "LogNormalize" и scale.factor = 10 000. В результате было получено 15 транскриптомных профилей, каждый из которых представлял усредненные уровни экспрессии всех регионов соответствующего образца. Эти профили были нормализованы с использованием масштабного фактора 10,000 и подвергнуты логарифмическому преобразованию. Для визуализации экспрессии сигнатур генов фибробластов и радиорезистентности в исследованных образцах были созданы тепловые карты в среде R (<https://www.R-project.org/>) с использованием пакетов pheatmap (v1.0.13) [17], RColorBrewer (v1.1-3) [18] и dplyr (vX.X.X) [19]. Визуализация тепловых карт включала этап Z-score стандартизации матрицы экспрессии целевых генов по строкам (генам). Данная биоинформатическая обработка позволила провести анализ дифференциальной экспрессии генов в двух группах образцов РМЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Биологические процессы, обогащенные в FAP⁺-областях люминальных и тройных негативных опухолей

Для понимания различий в биологических процессах между двумя кластерами люминальных и тройных негативных опухолей мы провели анализ обогащения сигнальных путей (pathway enrichment analysis), чтобы выявить обогащенные молекулярные процессы в транскрипционных данных. Были идентифицированы наиболее значимые пути из наборов данных Gene Ontology (рис. 2).

Проведенное исследование позволило выявить ключевые биологические процессы, активированные в FAP⁺-областях у пациентов с люминальным и тройным негативным РМЖ. FAP⁺-области у пациентов с люминальным РМЖ характеризовались активацией процессов морфогенеза (GO:0009887, FDR q-value = 0,00058), развития тканей (GO:0009888, FDR q-value = 0,0013) и организацией внеклеточного матрикса (GO:0030198, FDR q-value = 0,0307), в то время как у пациентов с тройным негативным раком преобладали иммунные сигнальные пути (иммунный ответ (GO:0006955, FDR q-value = 7,85e⁻¹⁷), ответ на воспаление (GO:0006954, FDR q-value = 2,79e⁻¹¹), регуляция продукции цитокинов (GO:0001817, FDR q-value = 3,39e⁻¹⁰)), а также ангиогенез (GO:0001525, FDR q-value = 7,83e⁻⁰⁸).

Маркеры фибробластов в FAP⁺-областях опухоли

Затем мы отобрали специфичные для фибробластов высокоэкспрессируемые и значимо обогащенные гены в двух группах пациентов с РМЖ. Эти гены были аннотированы как функционально важные в развитии рака (рис. 3).

В образцах люминального подтипа список генов с дифференциальной экспрессией включал *ASPN*, *COL10A1*, *COL2A1*, *OMD*, *DCN*, *MMP13*, *SERPINA1/SERPINA3*, *PLAT*, *LRR15*, *CXCL14*, *TSPAN8*, а в тройных негативных

опухолях — *MMP7*, *COL4A1*, *COL4A2*, *COL15A1*, *ENG*, *TGM2*, *SLC11A1*, *CHI3L1*, *PLA2G2A*, *FDCSP*, *CD36*.

Сигнатуры генов, связанные с резистентностью к лучевой терапии

Важная особенность FAP⁺-клеток — их радиочувствительность/резистентность, поскольку FAP является перспективным таргетом для радионуклидной терапии. В этой связи мы отобрали среди гиперэкспрессированных генов те, которые патогенетически связаны с радиорезистентностью по данным литературы, в двух группах пациентов с РМЖ (рис. 4).

Так, в люминальном раке была обнаружена экспрессия генов *IGF1R*, *ERBB3*, *GREB1*, *XBP1*, *SERPINA1 / SERPINA3*, *TIMP3*, *FASN*, *IL6ST*, *BCAM*, *CRIP1*. Тем временем в тройных негативных опухолях были гиперэкспрессированы гены *CD36*, *CX3CL1*, *A2M*, *MYBL2*, *NOTCH4*, *S100A8 / S100A9*, *TGM2*, *UBE2C*, *FOXO1*, *ZEB2*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный анализ позволил выявить фундаментальные различия в биологических функциях FAP⁺-клеток в микроокружении люминального и тройного негативного подтипов рака молочной железы. Эти данные не только подчеркивают гетерогенность стромы опухоли, но и имеют важное значение для разработки персонализированных терапевтических стратегий, в частности, для таргетной терапии с использованием FAP в качестве мишени.

Ключевым результатом нашего исследования является четкое разделение роли стромальных FAP⁺-клеток в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. В люминальном РМЖ FAP⁺-клетки демонстрируют выраженную активность процессов морфогенеза, развития тканей и организации внеклеточного матрикса и отсутствие экспрессии генов, ответственных за развитие воспалительных реакций. Это согласуется с идентифицированными генами, маркерами фибробластов, такими как *COL10A1*, *COL2A1*, *MMP13*, *CXCL14* и *TSPAN8*. В частности, высокая экспрессия *MMP13* в FAP⁺-клетках указывает на активное ремоделирование матрикса [20]. Среди обнаруженных генов необходимо отметить ассоциированные с химиорезистентностью РМЖ. Так, экспрессия *CXCL14* по данным механистических исследований является отличительным признаком фибробластов, усиливающих метастазирование и поддерживающих химиорезистентность [21], как и *TSPAN8*, экспрессируемого миофибробластами [22]. Такая стромальная ниша, вероятно, обеспечивает структурную поддержку опухоли, способствует ее прогрессии и резистентности к терапии, создавая жесткое десмопластическое микроокружение.

В тройном негативном РМЖ FAP⁺-клетки, напротив, проявляют ярко выраженный иммуномодулирующий и провоспалительный фенотип. Обогащение сигнальных путей, связанных с иммунным ответом и регуляцией цитокинов, а также гиперэкспрессия генов *CHI3L1*, *CD36* и *PLA2G2A* свидетельствует об активном взаимодействии с иммунными клетками микроокружения. Известно, что CD36⁺-фибробласты обладают мощным иммуносупрессорным эффектом [23] за счет подавления макрофагов, в то время как PLA2G2A⁺-фибробласты препятствуют эффектам CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов [24]. Показано, что фибробласты могут секретировать CHI3L1, что приводит к повышению IL8 и стимулирует ангиогенез

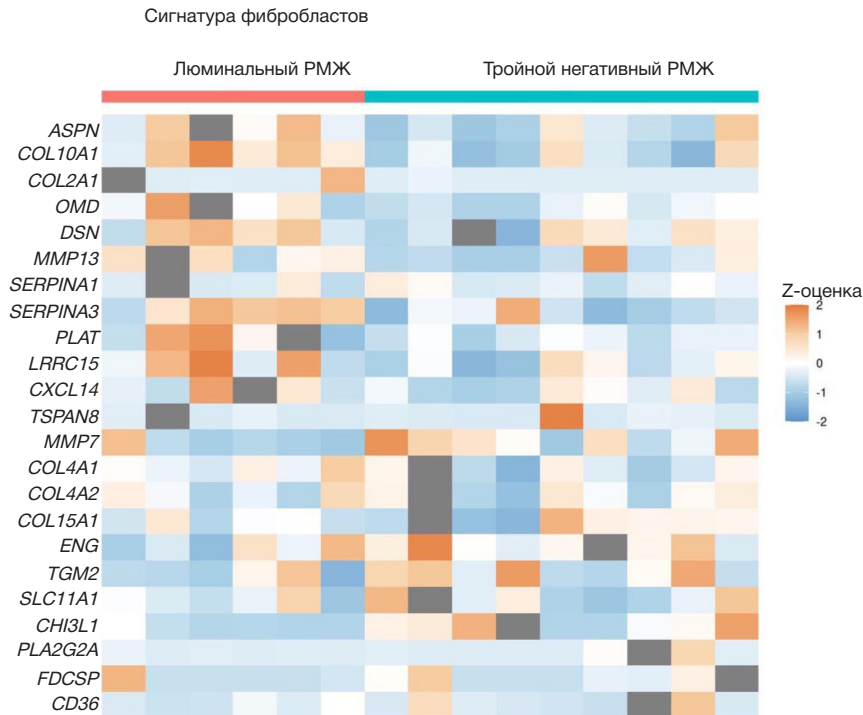


Рис. 3. Фибробласт-специфичные гены в FAP⁺-областях люминальных и тройных негативных опухолей молочной железы

[25]. Все это может способствовать формированию иммуносупрессивной среды, уклонению опухоли от иммунного надзора и поддержанию хронического воспаления. Таким образом, полученные данные указывают на существенные различия в молекулярных сигнатурах опухоль-ассоциированных фибробластов опухолей различных молекулярно-биологических подтипов.

Понимание радиочувствительности FAP⁺-клеток критически важно для разработки методов FAP-таргетной радионуклидной терапии. Наши данные выявили потенциальные предпосылки для функционирования различных механизмов радиорезистентности в двух подтипах. В люминальном подтипе выявленные гены указывают на активацию путей выживания и репарации.

IGF1R и ERBB3 — известные рецепторные тирозинкиназы, опосредующие радиорезистентность при злокачественных новообразованиях [26, 27]. Показано, что ген *SERPINA1* ассоциирован с радиорезистентностью при раке легкого [28], а ингибирование *FASN* улучшает результаты радиотерапии при раке молочной железы [29]. Еще один ген, *CRIP1*, способен взаимодействовать с BRCA2, усиливая репарацию ДНК на фоне химиотерапии [30]. Это позволяет предположить, что радиорезистентность в данном подтипе может опосредоваться через усиление репарации ДНК.

В тройном негативном раке профиль генов радиорезистентности более широк и связан с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) и стволовостью. *ZEB2* и *NOTCH4* — ключевые индукторы ЭМП, ассоциированного

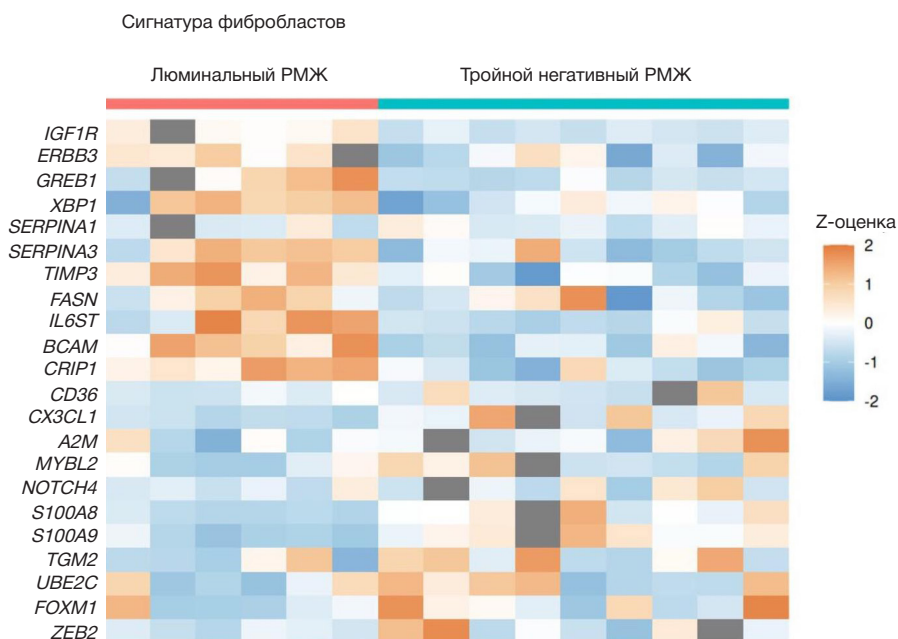


Рис. 4. Гены, ассоциированные с радиорезистентностью, в FAP⁺-областях люминальных и тройных негативных опухолей молочной железы

с устойчивостью к терапии [31–33]. *FOXM1* и *UBE2C* регулируют клеточный цикл и митоз, способствуя быстрому восстановлению популяции опухолевых клеток [34, 35]. Кроме того, усиленная репарация ДНК, зависящая от FoxO3a/FoxM1, может играть ключевую роль в сохранении устойчивых к гибели фибробластов после облучения [36]. TGM2 также связан с устойчивостью к радиотерапии [37]. Это указывает на то, что в тройном негативном РМЖ резистентность может быть связана с наличием популяции стволово-подобных опухолевых клеток с мезенхимными свойствами.

Наше исследование демонстрирует, что FAP⁺-фибробласты не являются однотипной популяцией, а функционально адаптируются к специфике молекулярного подтипа. В люминальном РМЖ они выступают как архитекторы стромы, в то время как в тройном негативном РМЖ — как иммунные регуляторы и промоторы ангиогенеза.

Выявление различных наборов генов, ассоциированных с радиорезистентностью, но не ограниченные ею, позволяет предположить, что можно ожидать случаи резистентности при FAP-таргетной радионуклидной терапии и заранее разрабатывать стратегии для ее преодоления.

ВЫВОДЫ

Исследование позволило обнаружить высокоспецифичные транскриптомные портреты FAP⁺-стромы люминального и тройного негативного молекулярных подтипов РМЖ. Полученные данные подчеркивают необходимость учета молекулярного подтипа опухоли при разработке строма-направленной терапии и открывают новые возможности для создания персонализированных комбинированных методов лечения, нацеленных на специфические механизмы устойчивости в микроокружении опухоли.

Литература

- Soongsathitanon J, Jamjuntra P, Sumransub N, Yangngam S, de la Fuente M, Landskron G, et al. Crosstalk between tumor-infiltrating immune cells and cancer-associated fibroblasts in tumor growth and immunosuppression of breast cancer. *J Immunol Res.* 2021; 2021: 8840066. DOI: 10.1155/2021/8840066.
- Ohlund D, Elyada E, Tuveson D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *J Exp Med.* 2014; 211 (8): 1503–23. DOI: 10.1084/jem.20140692.
- Liu T, Zhou L, Li D, Andl T, Zhang Y. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 7: 60. DOI: 10.3389/fcell.2019.00060.
- Ershaid N, Sharon Y, Doron H, Raz Y, Shani O, Cohen N, et al. Nlrp3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 4375. DOI: 10.1038/s41467-019-12370-8.
- Suh J, Kim DH, Lee YH, Jang JH, Suh YJ. Fibroblast growth factor-2, derived from cancer-associated fibroblasts, stimulates growth and progression of human breast cancer cells via Fgfr1 signaling. *Mol Carcinog.* 2020; 59 (9): 1028–40. DOI: 10.1002/mc.23233.
- 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.
- Vallejo-Armenta P, Ferro-Flores G, Santos-Cuevas C, García-Pérez FO, Casanova-Triviño P, Sandoval-Bonilla B, et al. [99mTc] Tc-iFAP/SPECT tumor stroma imaging: acquisition and analysis of clinical images in six different cancer entities. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(6):729. DOI: 10.3390/ph15060729.
- Tchou J, Zhang PJ, Bi Y, Satija C, Marjundar R, Stephen TL, et al. Fibroblast activation protein expression by stromal cells and tumor-associated macrophages in human breast cancer. *Hum Pathol.* 2013; 44 (11): 2549–57. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.016.
- Mohammed Ali DA, Salah H. Immunohistochemical study of fibroblast activation protein and α -smooth muscle actin expression and distribution in triple negative breast cancer. *Int J Cancer Biomed Res.* 2020; 4 (1): 27–34. DOI: 10.21608/jcbr.2020.26388.1020.
- Croizer H, Mhaidly R, Kieffer Y, et al. Deciphering the spatial landscape and plasticity of immunosuppressive fibroblasts in breast cancer. *Nat Commun.* 2024; 15: 2806. DOI: 10.1038/s41467-024-47068-z.
- Bonneau C, Eliès A, Kieffer Y, Bourachot B, Ladoire S, Pelon F, et al. A subset of activated fibroblasts is associated with distant relapse in early luminal breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020; 22 (1): 76. DOI: 10.1186/s13058-020-01311-9.
- Tashireva L, Grigoryeva E, Alifanov V, Iamshchikov P, Zavyalova M, Perelmuter V, et al. Spatial Heterogeneity of Integrins and Their Ligands in Primary Breast Tumors. *Discov Med.* 2023; 35 (178): 910–20. DOI: 10.24976/Discov.Med.202335178.86.
- Tashireva LA, Kalinchuk AY, Gerashchenko TS, Menyailo M, Khozyainova A, Denisov EV, Perelmuter VM, et al. Spatial Profile of Tumor Microenvironment in PD-L1-Negative and PD-L1-Positive Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (2): 1433. DOI: 10.3390/ijms24021433.
- Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryar F, Hachilif R, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51 (D1): D638–D646. DOI: 10.1093/nar/gkac1000.
- The Gene Ontology Consortium, et al. The Gene Ontology knowledgebase in 2023. *Genetics.* 2023; 224 (1): iyad031. DOI: 10.1093/genetics/iyad031.
- Hao Y, Stuart T, Kowalski MH, et al. Dictionary learning for integrative, multimodal and scalable single-cell analysis. *Nat Biotechnol.* 2024; 42 (2): 293–304. DOI: 10.1038/s41587-023-01767-y.
- Kolde R, et al. pheatmap: Pretty Heatmaps. R package version 1.0.13. 2025. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=pheatmap>.
- Neuwirth E, et al. RColorBrewer: ColorBrewer Palettes. R package version 1.1-3. 2022. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=RColorBrewer>.
- Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D, et al. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.1.4. 2025. Available from: <https://dplyr.tidyverse.org>.
- Sun X, Hu X. Unveiling matrix metalloproteinase 13's dynamic role in breast cancer: a link to physical changes and prognostic modulation. *Int J Mol Sci.* 2025; 26 (7): 3083. DOI: 10.3390/ijms26073083.
- Xu W, Yang H, Xu K, Zhu A, Hall SRR, Jia Y, et al. Transitional CXCL14+ cancer-associated fibroblasts enhance tumour metastasis and confer resistance to EGFR-TKIs, revealing therapeutic vulnerability to filgotinib in lung adenocarcinoma. *Clin Transl Med.* 2025; 15 (4): e70281. DOI: 10.1002/ctm2.70281.
- Fan G, Yu B, Tang L, Zhu R, Chen J, Zhu Y, et al. TSPAN8+ myofibroblastic cancer-associated fibroblasts promote chemoresistance in patients with breast cancer. *Sci Transl Med.* 2024; 16 (741): eadj5705. DOI: 10.1126/scitranslmed.adj5705.
- Zhu GQ, Tang Z, Huang R, et al. CD36+ cancer-associated fibroblasts provide immunosuppressive microenvironment for hepatocellular carcinoma via secretion of macrophage migration inhibitory factor. *Cell Discov.* 2023; 9: 25. DOI: 10.1038/s41421-023-00529-z.
- Ge W, Yue M, Lin R, Zhou T, Xu H, Wang Y, et al. PLA2G2A+ cancer-associated fibroblasts mediate pancreatic cancer immune escape via impeding antitumor immune response of CD8+ cytotoxic T cells. *Cancer Lett.* 2023; 558: 216095. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216095.
- Watanabe K, Shiga K, Maeda A, Harata S, Yanagita T, Suzuki T, et al. Chitinase 3-like 1 secreted from cancer-associated fibroblasts promotes tumor angiogenesis via interleukin-8 secretion in colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2022; 60 (1): 3. DOI: 10.3892/ijo.2021.5293.
- Simpson AD, Soo YWJ, Rieunier G, et al. Type 1 IGF receptor

associates with adverse outcome and cellular radioresistance in paediatric high-grade glioma. *Br J Cancer*. 2020; 122: 624–9. DOI: 10.1038/s41416-019-0677-1.

27. Chen Y, Lu A, Hu Z, Li J, Lu J. ERBB3 targeting: a promising approach to overcoming cancer therapeutic resistance. *Cancer Lett*. 2024; 599: 217146. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217146.
28. Huang W, Ding X. Serum biomarkers analyzed by LC-MS/MS as predictors for short outcome of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Neoplasma*. 2013; 60: 11–18.
29. Chen CI, Kuo DY, Chuang HY. FASN inhibition shows the potential for enhancing radiotherapy outcomes by targeting glycolysis, AKT, and ERK pathways in breast cancer. *Int J Radiat Biol*. 2025; 101 (3): 292–303. DOI: 10.1080/09553002.2024.2446585.
30. Sun H, Zhou R, Zheng Y, et al. CRIP1 cooperates with BRCA2 to drive the nuclear enrichment of RAD51 and to facilitate homologous repair upon DNA damage induced by chemotherapy. *Oncogene*. 2021; 40: 5342–55. DOI: 10.1038/s41388-021-01932-0.
31. Sánchez-Tilló E, Siles L, de Barrios O, Cuatrecasas M, Vaquero EC, Castells A, et al. Expanding roles of ZEB factors in tumorigenesis and tumor progression. *Am J Cancer Res*. 2011; 1 (7): 897–912.
32. Vandamme N, Denecker G, Bruneel K, et al. The EMT transcription factor ZEB2 promotes proliferation of primary and metastatic melanoma while suppressing an invasive, mesenchymal-like phenotype. *Cancer Res*. 2020; 80 (14): 2983–95. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2373.
33. Yahyanejad S, Theys J, Vooijs M. Targeting Notch to overcome radiation resistance. *Oncotarget*. 2016; 7(7): 7610–28. DOI: 10.18632/oncotarget.6714.
34. Xiu G, Sui X, Wang Y, Zhang Z. FOXM1 regulates radiosensitivity of lung cancer cell partly by upregulating KIF20A. *Eur J Pharmacol*. 2018; 833: 79–85. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.04.021.
35. Zhao M, Li J, Wang R, Mi L, Gu Y, Chen R, et al. Ubiquitination-binding enzyme 2C is associated with cancer development and prognosis and is a potential therapeutic target. *Onco Targets Ther*. 2024; 17: 1159–71. DOI: 10.2147/OTT.S485053.
36. Im J, Lawrence J, Seelig D, et al. FoxM1-dependent RAD51 and BRCA2 signaling protects idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts from radiation-induced cell death. *Cell Death Dis*. 2018; 9: 584. DOI: 10.1038/s41419-018-0652-4.
37. Sun C, Du Z, Yang W, Wang Q. Transglutaminase 2 nuclear localization enhances glioblastoma radiation resistance. *Discov Oncol*. 2025; 16 (1): 952. DOI: 10.1007/s12672-025-02599-9.

References

1. Soongsathitanon J, Jamjuntra P, Sumransub N, Yangngam S, de la Fuente M, Landskron G, et al. Crosstalk between tumor-infiltrating immune cells and cancer-associated fibroblasts in tumor growth and immunosuppression of breast cancer. *J Immunol Res*. 2021; 2021: 8840066. DOI: 10.1155/2021/8840066.
2. Ohlund D, Elyada E, Tuveson D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. *J Exp Med*. 2014; 211 (8): 1503–23. DOI: 10.1084/jem.20140692.
3. Liu T, Zhou L, Li D, Andl T, Zhang Y. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7: 60. DOI: 10.3389/fcell.2019.00060.
4. Ershaid N, Sharon Y, Doron H, Raz Y, Shani O, Cohen N, et al. Nlrp3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 4375. DOI: 10.1038/s41467-019-12370-8.
5. Suh J, Kim DH, Lee YH, Jang JH, Surh YJ. Fibroblast growth factor-2, derived from cancer-associated fibroblasts, stimulates growth and progression of human breast cancer cells via Fgfr1 signaling. *Mol Carcinog*. 2020; 59 (9): 1028–40. DOI: 10.1002/mc.23233.
6. 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.
7. Vallejo-Armenta P, Ferro-Flores G, Santos-Cuevas C, García-Pérez FO, Casanova-Triviño P, Sandoval-Bonilla B, et al. [99mTc] Tc-iFAP/SPECT tumor stroma imaging: acquisition and analysis of clinical images in six different cancer entities. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(6): 729. DOI: 10.3390/ph15060729.
8. Tchou J, Zhang PJ, Bi Y, Satija C, Marjundar R, Stephen TL, et al. Fibroblast activation protein expression by stromal cells and tumor-associated macrophages in human breast cancer. *Hum Pathol*. 2013; 44 (11): 2549–57. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.016.
9. Mohammed Ali DA, Salah H. Immunohistochemical study of fibroblast activation protein and α -smooth muscle actin expression and distribution in triple negative breast cancer. *Int J Cancer Biomed Res*. 2020; 4 (1): 27–34. DOI: 10.21608/jcbr.2020.26388.1020.
10. Croizer H, Mhaidly R, Kieffer Y, et al. Deciphering the spatial landscape and plasticity of immunosuppressive fibroblasts in breast cancer. *Nat Commun*. 2024; 15: 2806. DOI: 10.1038/s41467-024-47068-z.
11. Bonneau C, Eliès A, Kieffer Y, Bourachot B, Ladoire S, Pelon F, et al. A subset of activated fibroblasts is associated with distant relapse in early luminal breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020; 22 (1): 76. DOI: 10.1186/s13058-020-01311-9.
12. Tashireva L, Grigoryeva E, Alifanov V, Iamshchikov P, Zavyalova M, Perelmuter V, et al. Spatial Heterogeneity of Integrins and Their Ligands in Primary Breast Tumors. *Discov Med*. 2023; 35 (178): 910–20. DOI: 10.24976/Discov.Med.202335178.86.
13. Tashireva LA, Kalinchuk AY, Gerashchenko TS, Menyailo M, Khozyainova A, Denisov EV, Perelmuter VM, et al. Spatial Profile of Tumor Microenvironment in PD-L1-Negative and PD-L1-Positive Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (2): 1433. DOI: 10.3390/ijms24021433.
14. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryary F, Hachilif R, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res*. 2023; 51 (D1): D638–D646. DOI: 10.1093/nar/gkac1000.
15. The Gene Ontology Consortium, et al. The Gene Ontology knowledgebase in 2023. *Genetics*. 2023; 224 (1): iyad031. DOI: 10.1093/genetics/iyad031.
16. Hao Y, Stuart T, Kowalski MH, et al. Dictionary learning for integrative, multimodal and scalable single-cell analysis. *Nat Biotechnol*. 2024; 42 (2): 293–304. DOI: 10.1038/s41587-023-01767-y.
17. Kolde R, et al. pheatmap: Pretty Heatmaps. R package version 1.0.13. 2025. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=pheatmap>.
18. Neuwirth E, et al. RColorBrewer: ColorBrewer Palettes. R package version 1.1-3. 2022. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=RColorBrewer>.
19. Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D, et al. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.1.4. 2025. Available from: <https://dplyr.tidyverse.org>.
20. Sun X, Hu X. Unveiling matrix metalloproteinase 13's dynamic role in breast cancer: a link to physical changes and prognostic modulation. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (7): 3083. DOI: 10.3390/ijms26073083.
21. Xu W, Yang H, Xu K, Zhu A, Hall SRR, Jia Y, et al. Transitional CXCL14+ cancer-associated fibroblasts enhance tumour metastasis and confer resistance to EGFR-TKIs, revealing therapeutic vulnerability to filgotinib in lung adenocarcinoma. *Clin Transl Med*. 2025; 15 (4): e70281. DOI: 10.1002/ctm2.70281.
22. Fan G, Yu B, Tang L, Zhu R, Chen J, Zhu Y, et al. TSPAN8+ myofibroblastic cancer-associated fibroblasts promote chemoresistance in patients with breast cancer. *Sci Transl Med*. 2024; 16 (741): ead5705. DOI: 10.1126/scitranslmed.ad5705.
23. Zhu GQ, Tang Z, Huang R, et al. CD36+ cancer-associated fibroblasts provide immunosuppressive microenvironment for hepatocellular carcinoma via secretion of macrophage migration inhibitory factor. *Cell Discov*. 2023; 9: 25. DOI: 10.1038/s41421-023-00529-z.
24. Ge W, Yue M, Lin R, Zhou T, Xu H, Wang Y, et al. PLA2G2A+ cancer-associated fibroblasts mediate pancreatic cancer immune escape via impeding antitumor immune response of CD8+ cytotoxic T cells. *Cancer Lett*. 2023; 558: 216095. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216095.
25. Watanabe K, Shiga K, Maeda A, Harata S, Yanagita T, Suzuki T, et al. Chitinase 3-like 1 secreted from cancer-associated fibroblasts promotes tumor angiogenesis via interleukin-8 secretion in colorectal

- cancer. *Int J Oncol*. 2022; 60 (1): 3. DOI: 10.3892/ijo.2021.5293.
26. Simpson AD, Soo YWJ, Rieunier G, et al. Type 1 IGF receptor associates with adverse outcome and cellular radioresistance in paediatric high-grade glioma. *Br J Cancer*. 2020; 122: 624–9. DOI: 10.1038/s41416-019-0677-1.
 27. Chen Y, Lu A, Hu Z, Li J, Lu J. ERBB3 targeting: a promising approach to overcoming cancer therapeutic resistance. *Cancer Lett*. 2024; 599: 217146. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217146.
 28. Huang W, Ding X. Serum biomarkers analyzed by LC-MS/MS as predictors for short outcome of non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Neoplasma*. 2013; 60: 11–18.
 29. Chen CI, Kuo DY, Chuang HY. FASN inhibition shows the potential for enhancing radiotherapy outcomes by targeting glycolysis, AKT, and ERK pathways in breast cancer. *Int J Radiat Biol*. 2025; 101 (3): 292–303. DOI: 10.1080/09553002.2024.2446585.
 30. Sun H, Zhou R, Zheng Y, et al. CRIP1 cooperates with BRCA2 to drive the nuclear enrichment of RAD51 and to facilitate homologous repair upon DNA damage induced by chemotherapy. *Oncogene*. 2021; 40: 5342–55. DOI: 10.1038/s41388-021-01932-0.
 31. Sánchez-Tilló E, Siles L, de Barrios O, Cuatrecasas M, Vaquero EC, Castells A, et al. Expanding roles of ZEB factors in tumorigenesis and tumor progression. *Am J Cancer Res*. 2011; 1 (7): 897–912.
 32. Vandamme N, Denecker G, Bruneel K, et al. The EMT transcription factor ZEB2 promotes proliferation of primary and metastatic melanoma while suppressing an invasive, mesenchymal-like phenotype. *Cancer Res*. 2020; 80 (14): 2983–95. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2373.
 33. Yahyanejad S, Theys J, Vooijs M. Targeting Notch to overcome radiation resistance. *Oncotarget*. 2016; 7(7): 7610–28. DOI: 10.18632/oncotarget.6714.
 34. Xiu G, Sui X, Wang Y, Zhang Z. FOXM1 regulates radiosensitivity of lung cancer cell partly by upregulating KIF20A. *Eur J Pharmacol*. 2018; 833: 79–85. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.04.021.
 35. Zhao M, Li J, Wang R, Mi L, Gu Y, Chen R, et al. Ubiquitination-binding enzyme 2C is associated with cancer development and prognosis and is a potential therapeutic target. *Onco Targets Ther*. 2024; 17: 1159–71. DOI: 10.2147/OTT.S485053.
 36. Im J, Lawrence J, Seelig D, et al. FoxM1-dependent RAD51 and BRCA2 signaling protects idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts from radiation-induced cell death. *Cell Death Dis*. 2018; 9: 584. DOI: 10.1038/s41419-018-0652-4.
 37. Sun C, Du Z, Yang W, Wang Q. Transglutaminase 2 nuclear localization enhances glioblastoma radiation resistance. *Discov Oncol*. 2025; 16 (1): 952. DOI: 10.1007/s12672-025-02599-9.