

# Gut gegen Böse – Wenn das Bindegewebe Krebs bekämpft



Trotz großer Forschungsfortschritte stellt Krebs weltweit eine große individuelle und gesellschaftliche Belastung dar. Bislang können nur der Tumor selber bekämpft und das Immunsystem zur Krebsbekämpfung aktiviert werden. Das Tumor umgebende Bindegewebe jedoch spielt bisher keine Rolle, obwohl es als vielversprechend für neue Krebstherapien gilt. Der Mangel an Grundlagenwissen über Bindegewebszellen (Fibroblasten) behinderte bislang die Entwicklung effektiver neuer Therapien. In meiner Forschung habe ich ein krebsartunabhängiges Klassifizierungssystem für Krebs-assoziierte Fibroblasten (KAF) entwickelt und gezeigt, dass die patientenspezifische Verteilung verschiedener KAFs einen signifikanten Einfluss auf Prognose und Therapieerfolg hat. Indem sie aufzeigt, welche KAFs gezielt bekämpft werden können hat meine Forschung einen entscheidenden Beitrag zur Präzisionsmedizin geleistet, denn die Bindegewebstherapie hat das Potential zum nächsten Meilenstein in der Krebstherapie zu werden.

Lena Cords promovierte an der Universität Zürich im Fachgebiet System Biologie.

## Lena Cords

Deutscher Studienpreis  
1. Preis Sektion Natur- und  
Technikwissenschaften

Der vorliegende Beitrag wurde beim Deutschen Studienpreis 2024 mit dem 1. Preis in der Sektion Natur- und Technikwissenschaften ausgezeichnet. Er beruht auf der 2023 an Universität Zürich und ETH Zürich eingereichten Dissertation „Single-Cell Analysis of Cancer-Associated Fibroblast Heterogeneity with a Focus on Spatial Distribution and Clinical Implications“ von Dr. Lena Cords.

## **Gut gegen Böse Wenn das Bindegewebe Krebs bekämpft**

Krebs ist eine die Gesellschaft stark belastende Volkskrankheit. Schätzungen zufolge wird jeder zweite Mensch in seinem Leben an Krebs erkranken. Über 20 Millionen Menschen erhalten heutzutage weltweit jährlich eine Krebsdiagnose, davon circa eine halbe Million in Deutschland. Trotz großer wissenschaftlicher Fortschritte in der Erforschung und Therapie von Krebs bleibt Krebs noch zu häufig eine tödliche Erkrankung mit weltweit geschätzt über 10 Millionen Krebstoten jedes Jahr. Brustkrebs und Lungenkrebs sind dabei sowohl die häufigsten als auch die tödlichsten Krebsarten. Neue Therapien wie die Immuntherapie, bei der das Immunsystem im Kampf gegen den Tumor mobilisiert wird, haben bei manchen Krebsarten, wie dem schwarzen Hautkrebs (Melanom), sehr guten Erfolg und die Heilungschance dort stark verbessert. Dennoch sprechen leider nicht alle Krebsarten so gut auf die Immuntherapie an, und viele Patienten können heute immer noch nicht für ihre Krebsart gezielt behandelt werden, was sich in der oftmals schlechten Prognose widerspiegelt.

In den letzten Jahren ist die sogenannte Tumormikroumgebung (TMU) in den Vordergrund der Krebsforschung gerückt und gilt als Schlüssel für die Entwicklung neuer Therapien. In der Vergangenheit hat man Krebs, oder einen Tumor, hauptsächlich als von einer einzelnen Zelle ausgehend entartetes Wachstum gesehen. Alle anderen umliegenden Zellen, die TMU, wurden weitestgehend ignoriert. Vereinfacht gesagt besteht die TMU aus drei verschiedenen Zellarten, den Tumor-, Immun- und Bindegewebszellen, die alle gleichwertig wichtig sind für eine funktionelle TMU. Lange Zeit wurde vor allem erforscht, wie man Tumorzellen mittels Medikamenten, wie Chemotherapie oder Bestrahlung, bestmöglich abtöten kann. Diese Therapien sind bereits sehr effektiv, führen jedoch leider nicht bei allen Krebspatienten zur vollständigen Heilung. Mittlerweile weiß man, dass neben den Krebszellen auch alle umliegenden Nicht-Krebszellen in der TMU die Heilungschancen beeinflussen. Diese Erkenntnis führte zu der Entwicklung der Immuntherapie, bei der man unter anderem vom Kampf gegen den Tumor erschöpfte Immunzellen wieder aktiviert. So können die Immunzellen der TMU den Tumor aktiv weiter bekämpfen.

Es werden also bereits zwei der drei Zellarten der TMU für die Bekämpfung von Krebs genutzt. Das Bindegewebe kann in der Krebstherapie bisher allerdings noch nicht gezielt angesprochen werden.

Das Bindegewebe ist vielen vor allem dadurch bekannt, dass es zu Cellulite oder Dehnungsstreifen führt, wenn es zu schwach ist. Trotz dieser unerwünschten Nebeneffekte erfüllt es als essenzielles Stützgewebe überlebenswichtige Funktionen im Körper. Es stützt und schützt sämtliche Organe und sorgt so für die reibungslose Funktion eines jeden Organs. Jedes Organ ist dabei höchst verschieden in Form, Funktion und Anspruch an seine Umgebung. Das bedeutet, dass das Bindegewebe höchst flexibel und anpassungsfähig sein muss, um das jeweilige optimale Wohlfühlklima für die einzelnen Organe zu schaffen. Die Anpassung an die speziellen Anforderungen der Organe wird durch Fibroblasten sichergestellt. Als Hauptzellen des Bindegewebes sind sie im ständigen Austausch mit allen umliegenden Zellen der Organe. Sie produzieren außerdem die extrazelluläre Matrix, das heißt den nicht zellulären Teil des Bindegewebes, der aus langkettigen Proteinen wie Kollagenen besteht und so zum Beispiel die Festigkeit des Bindegewebes reguliert.

Die erste offizielle Beschreibung von Fibroblasten als Hauptzelle des Bindegewebes wird dem deutschen Pathologen Rudolf Virchow in seinem 1858 veröffentlichten Lehrbuch „Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebe“ zugesprochen.<sup>1</sup> Er beschrieb sie als längliche Zellen mit spindelförmigem Aussehen. Etwa 20 Jahre später wurden sie von dem Schweizer Pathologen Ernst Ziegler auf den heute offiziellen Namen Fibroblasten getauft.<sup>2</sup> Heute, über 150 Jahre nach ihrer ersten Beschreibung, wissen wir jedoch immer noch erstaunlich wenig über diese überlebenswichtigen Zellen. Dies betrifft sowohl ihre vielfältigen Funktionen in gesunden Organen, vor allem aber auch in krankhaft veränderten Geweben, wie es bei Tumoren und Krebs der Fall ist. Wir wissen jedoch, dass Fibroblasten aufgrund ihrer vielfältigen und verschiedenen unterstützenden Aufgaben in den unterschiedlichen Gewebearten des Körpers sehr plastische Zellen sind. Das heißt, dass sie sich genau auf die Bedürfnisse der von ihnen zu unterstützenden Zellen und Organe anpassen können, wobei es immer ihr Ziel ist, den Status quo bestmöglich zu erhalten und wiederherzustellen. Bei einer Wunde zum Beispiel werden die umliegenden Fibroblasten aktiviert und vermehren sich, um so die Wundschließung voranzutreiben. Sobald die Wundheilung abgeschlossen ist, werden die aktivierten Fibroblasten wieder deaktiviert, und überzählige Fibroblasten werden durch gezielten Zelltod eliminiert.

Tumore wurden in der Vergangenheit auch als „Wunden, die nicht heilen“ beschrieben.<sup>3</sup> Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich genau wie bei der Wundheilung aktivierte Fibroblasten in der TMU befinden. Die bösartigen Tumor- oder

Krebszellen sind, genauso wie gesunde Zellen, im ständigen Austausch mit den sie umgebenden Fibroblasten. In diesem Zusammenhang werden alle Fibroblasten in der Umgebung von Tumoren (Tumormikroumgebung, TMU) auch Krebs-assoziierte Fibroblasten (KAF) genannt. In Anbetracht ihrer Funktion eine bestmögliche Gewebeerneuerung zu erschaffen, wurde lange Zeit angenommen, dass KAFs hauptsächlich das Tumorstadium unterstützen. So wurde zum Beispiel gezeigt, dass Tumorzellen KAFs aktiv zu ihrem Vorteil umprogrammieren können, sodass diese mittels aerober Glykolyse verstärkt Laktat produzieren, welches dann von den Tumorzellen aufgenommen wird und so zu ihrer Vermehrung und Langlebigkeit beiträgt. Die Hypothese, dass KAFs einzig das Tumorstadium fördern, wurde jedoch bald widerlegt. So wurde bereits gezeigt, dass KAFs auch einen tumorunterdrückenden Effekt und so einen positiven Einfluss auf die Patientenprognose haben können.<sup>4</sup>

Die KAF-Forschung ist in den letzten zehn Jahren in den Vordergrund der Krebsforschung gerückt. Durch die Entwicklung von neuartigen Methoden wie zum Beispiel das single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq, zu Deutsch: Einzelzell-RNA-Sequenzierung) ist das Forschungsgebiet regelrecht explodiert. Beim scRNA-seq wird für jede Zelle analysiert, welche Gene aktiv sind und wie stark diese Aktivierung ist. Je nach Typ und Funktion einer jeden Zelle sind jeweils unterschiedliche Gene aktiv. Dadurch ist es möglich, verschiedene Zelltypen anhand ihrer Genaktivität zu unterscheiden. Jedes Gen enthält die Bauanleitung für ein spezielles Protein. Daher kann man Zellen auch anhand der Proteine identifizieren, die sich in oder auf der Zelle befinden. Ein Gen oder ein Protein, das spezifisch nur von einer Zellart hergestellt wird, kann folglich zur Identifizierung dieser verwendet werden, man spricht dann von einem sogenannten Biomarker. Fast alle Zellarten lassen sich durch einen oder mehrere solcher Biomarker beschreiben, und auch für die Zelltypen innerhalb einer Zellart gibt es jeweils zusätzliche eigene Biomarker. Nur für Fibroblasten gibt es bislang keinen eindeutigen Biomarker, was ihre Erforschung kompliziert macht. Häufig werden sie daher durch die Abwesenheit von Biomarkern für andere Zellarten identifiziert. Ein weiteres Problem bei der Erforschung von KAFs ist ihre Anzahl im Gewebe. Sie sind nicht so vielzählig wie andere Zellarten, zum Beispiel Immun- oder Krebszellen, wodurch seltenere KAF-Typen schnell übersehen werden können. Diese Probleme werden durch scRNA-seq weitestgehend umgangen, da für jede Zelle die Genaktivität aller circa 20.000 Gene gemessen wird. So können KAFs sowie seltene KAF-Typen durch ein negatives Ausschlussverfahren relativ einfach identifiziert werden. Durch die weitverbreitete Anwendung von scRNA-seq wurden in kurzer Zeit viele verschiedene KAF-Typen mit unterschiedlichen Biomarkern identifiziert und jeweils von den Forschenden benannt. Da ein allgemeingültiges Klassifizierungssystem oder Schema, wie es bei anderen Zellarten der Fall ist, für die Benennung von KAFs fehlt, herrscht große Uneinigkeit zwischen den Forschenden



bezüglich KAF (Typ) definierender Biomarker und der Benennung der einzelnen KAF-Typen. Man könnte die aktuelle Situation als chaotisch bezeichnen, denn oftmals werden gleich benannte KAF-Typen durch unterschiedliche Biomarker identifiziert, und andersherum wurden Biomarker gleiche KAF-Typen anders benannt. Das macht den Vergleich von Studienergebnissen schwierig bis unmöglich und damit auch die Erforschung von KAFs zur Entwicklung von neuen Krebstherapien.

Im Jahr 2020 trafen sich führende Fibroblasten-Forscher, um einen Konsens bezüglich des aktuellen Standes der KAF-Forschung zu finden.<sup>5</sup> Sie einigten sich darauf, dass KAFs ein höchst vielfältiger, das heißt heterogener, Zelltyp sind und ein Klassifizierungssystem dringend benötigt wird, um ihre Funktionen besser erforschen zu können. Uneinigkeit herrschte vor allem über die verschiedenen KAF-Typen und ihre Funktionen und ob diese sich zwischen verschiedenen Organen und Krebsarten unterscheiden. Allerdings wurde KAFs ein hohes Potenzial als Ziel für neuartige Krebstherapien bescheinigt, obwohl die Erforschung von KAFs als schwierig anzusehen ist.

Vor dem Hintergrund der Vermutung, dass die Mehrzahl der Fibroblasten einen positiven Einfluss auf das Tumorwachstum hat, wurden bereits verschiedene Studien durchgeführt, um KAFs zu Therapiezielen zu eliminieren. In Mausmodellen konnte das Tumorwachstum so teilweise verringert werden, teilweise wurde aber auch ein schnelleres Tumorwachstum beobachtet.<sup>6-11</sup> Klinische Studien waren bisher ebenso wenig erfolgreich.<sup>12</sup> Diese Studien zielten jedoch nicht auf einen bestimmten KAF-Typen ab, sondern es wurden nahezu alle Fibroblasten eliminiert, das heißt sowohl die guten als auch die bösen. Dies mag einer der Gründe für das Fehlschlagen der Studien sein. Dies zeigt nochmals, wie wichtig die Etablierung eines KAF-Klassifizierungssystems ist, auf dessen Basis man gezielt die tumorunterstützenden KAFs eliminieren und die tumorunterdrückenden KAFs unterstützen kann, um so den Krebs zu besiegen.

Meine Doktorarbeit war in zwei aufeinander aufbauende Teile unterteilt. Zunächst habe ich ein allgemeingültiges Klassifizierungssystem für KAFs aufgestellt und dann darauf aufbauend den Effekt von verschiedenen KAF-Typen auf die TMU und das Überleben von Patienten mit Lungenkrebs, dem tödlichsten Krebs weltweit, analysiert.

Um ein allgemeingültiges KAF-Klassifizierungssystem aufzustellen, habe ich zunächst über 16.000 KAFs von 14 Brustkrebspatienten mithilfe von scRNA-seq analysiert. So habe ich neun verschiedene KAF-Typen in Brustkrebs identifizieren können, die jeweils durch zwei bis drei Biomarker definiert werden. Die Genaktivität der verschiedenen KAF-Typen gab außerdem einen Hinweis auf jeweils höchst unterschiedliche Funktionen der KAF-Typen. So konnte ich den KAFs verschiedene

Funktionen zuordnen, wie die Unterstützung von Blutgefäßen, die Herstellung von Kollagenen, das Fördern von Entzündungsreaktionen und die Unterstützung von Krebszellen. Die jeweilige Funktion spiegelt sich in meiner gewählten Namensgebung der KAFs wider, um ein sich möglichst selbsterklärendes Klassifikationssystem zu erstellen.

Ein Nachteil von scRNA-seq ist, dass die Zellen für die Analyse aus dem Gewebe herausgenommen werden müssen. Die Information, wo sich die Zellen im Gewebe befinden und welchen Strukturen und Nachbarzellen sie angegliedert sind, geht so verloren. Diese Information ist jedoch wichtig, um die TMU und die Kommunikation der Zellen untereinander besser zu verstehen. Basierend auf den KAF-Typ identifizierten Biomarkern, habe ich daher für 12 der 14 mit scRNA-seq analysierten Patientenproben auf zusätzlichem Gewebe das hochauflösende und multimodale bildgebende Verfahren „Imaging Mass Cytometry“ angewendet. So konnte ich gleichzeitig alle KAF-Typen sowie verschiedene Tumor- und Immunzellen im Gewebe abbilden und ihr Zusammenspiel analysieren. Durch diese Analyse konnte ich zeigen, dass alle neun KAF-Typen an jeweils einem für sie spezifischen Ort in der TMU vorzufinden sind und ihre Funktion durch diesen vorgegeben ist. Mit diesen Ergebnissen erstellte ich zunächst ein Klassifizierungssystem für Brustkrebs KAFs.

Den größten Wert hat ein Klassifizierungssystem, das unabhängig von der Krebsart gültig ist. Um dies für mein Klassifizierungssystem zu überprüfen, habe ich öffentlich zugängliche scRNA-seq Daten von anderen Krebsarten, unter anderem Darm-, Lungen- und Pankreaskrebs, analysiert. So konnte ich nachweisen, dass mein auf Brustkrebs basierendes KAF-Klassifizierungssystem auch für andere Krebsarten gilt und überall die gleichen KAFs gefunden werden können. Diese Ergebnisse aus dem ersten Teil meiner Doktorarbeit wurden im Journal *Nature Communications* veröffentlicht und erlauben es nun, verschiedene Studien und KAF-Typen miteinander zu vergleichen und zielgerichtete Forschung zu betreiben, um die genauen Effekte und Funktionen von KAFs zu untersuchen.<sup>13</sup> Für diese Studie habe ich frisches Patientenmaterial verwendet, weshalb keine klinischen Daten wie Überlebensdaten vorhanden waren, um den Einfluss von KAFs auf die Patientenprognose zu analysieren. Jedoch bildet sie die Grundlage, um zum Beispiel den Einfluss von KAFs auf das Patientenüberleben oder Tumorwachstum zu analysieren, potenzielle Ziele für neuartige Krebstherapien zu definieren und in der Zukunft Patienten therapieren zu können, denen bisher mit den herkömmlichen Therapien nicht geholfen werden kann.

Im zweiten Teil meiner Doktorarbeit habe ich mein Klassifizierungssystem für die Analyse einer großen Kohorte von Lungenkrebspatienten verwendet. Lungenkrebs ist weltweit die tödlichste Krebsart mit über 1,8 Millionen Krebstoten allein im

Jahr 2020.<sup>14</sup> Bislang gibt es jedoch kaum spezifische Therapiemöglichkeiten. Um den Patienten helfen zu können, müssen wir daher dringend die TMU und alle dort vorherrschenden Prozesse und Mechanismen besser verstehen, um so neue Ansätze für Therapien entwickeln zu können.

In meiner kürzlich im Journal *Cancer Cell* veröffentlichten Studie (Kapitel 2 meiner Doktorarbeit) habe ich durch Einbettung in Paraffin erhaltenes Gewebe von über 1.000 Lungenkrebspatienten wiederum mithilfe von „Imaging Mass Cytometry“ analysiert.<sup>15</sup> So konnte ich über 6 Millionen Einzelzellen (Fibroblasten, Krebs- und Immunzellen) in ihrer natürlichen räumlichen Umgebung analysieren. Alle Patienten wurden für einen Zeitraum von über 15 Jahren nachbeobachtet, wodurch die Kohorte bestens geeignet war, um den Effekt von KAFs auf die Patientenprognose zu analysieren.

Nachdem ich in meinem vorherigen Projekt bereits die generelle Anwendbarkeit meines Klassifizierungssystems gezeigt hatte, war es nicht erstaunlich, alle definierten KAF-Typen auch in dieser Kohorte zu finden. Zusätzlich konnte ich zeigen, dass auch ihre spezifische räumliche Anordnung zwischen Brust- und Lungenkrebs gleich ist, was die Allgemeingültigkeit des Klassifizierungssystems auch in der räumlichen Komponente weiter unterstützt.

Mithilfe meines KAF-Klassifizierungssystems konnte ich zeigen, dass KAF-Typen einen signifikanten Einfluss auf das Patienten-Überleben und allgemeine Prognose haben. Der Einfluss eines einzelnen KAF-Typs auf die Patientenprognose kann dabei entweder positiv oder negativ ausfallen, das heißt, dass es in der Tat sowohl tumorunterstützende als auch unterdrückende KAFs gibt.

Die verschiedenen KAF-Typen waren auch mit verschiedenen zellulären Zusammensetzungen der TMU assoziiert. Generell war ersichtlich, dass tumorunterdrückende KAFs mit einem vermehrten Einwandern von Immunzellen und somit einer verstärkten Entzündungsreaktion gegenüber dem Tumor korrelieren. Die TMU tumorunterstützender KAFs zeigt jedoch kaum Entzündungsreaktionen auf, dafür aber einen starken Sauerstoffmangel und schnell wachsende Tumorzellen. Die verschiedenen KAFs üben ihre pro- und antitumorgerichteten Funktionen durch verschiedene Mechanismen aus. So können neben Gefäßen angesiedelte tumorunterdrückende KAFs das Einwandern von Immunzellen aus den Gefäßen in die TMU erleichtern. Ich konnte auch nachweisen, dass tumorunterdrückende KAFs zum Teil direkt an den Tumor angegliedert sind und die eingewanderten Immunzellen direkt an den Rand des Tumors locken, damit diese den Tumor dort gezielt und effektiv bekämpfen können. Auch ein tumorunterstützender KAF-Typ sitzt direkt neben den Tumorzellen. Die von mir tumour-like (tumorähnliche) genannten KAFs werden vermutlich durch Tumorzellen umprogrammiert, damit sie für den Tumor

zusätzliche Energie produzieren. Die dafür benötigten Stoffwechselprozesse sind normalerweise vor allem in Tumorzellen aktiv, weshalb ich sie tumorähnlich genannt habe. Durch diesen Energievorteil wird das Tumorwachstum stark gefördert. Außerdem konnte ich zeigen, dass tumorähnliche KAFs die Resistenz gegenüber Chemotherapie unterstützen und auch die Metastasenbildung fördern. Sind bei der Diagnose bereits Metastasen vorhanden, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten länger als fünf Jahre überleben, auf 5,5%.<sup>16</sup> Tumorähnliche KAFs stellen daher ein ideales therapeutisches Ziel dar, um das Tumorwachstum einzuschränken, die Wirkung von Chemotherapie zu erhöhen und die Metastasenbildung einzuschränken.

Kollagen produzierende, von mir „Matrix KAF“ genannte KAFs unterstützen indirekt ebenfalls den Tumor. Ich konnte nachweisen, dass eine hohe Dichte von Matrix-KAFs im Tumorbindegewebe zu einer starken Abkapselung des Tumors führt und so aktiv Immunzellen daran gehindert werden, den Tumor zu erreichen. Somit stellen auch Matrix-KAFs ein ideales neuartiges Ziel für die Krebstherapie dar. Denkbar wäre es zum Beispiel, diese Abkapselung aufzulösen, damit Immunzellen und andere Therapeutika den Tumor besser erreichen können.

Aber nicht nur tumorunterstützende KAFs könnten als potenzielle Ziele für Krebsmedikamente dienen. Genauso, wie es sinnvoll erscheint, die „bösen“ KAFs zu eliminieren, ist es denkbar, die „guten“ KAFs zu unterstützen, um die tumorunterdrückenden Eigenschaften zu verstärken und so den Tumor zu bekämpfen. Gerade hier wäre es denkbar, eine solche entzündungsfördernde Therapie mit Immuntherapie zu kombinieren, um die spezifisch gegen den Krebs gerichtete Immunantwort möglichst stark zu aktivieren.

Meine Forschung hat sowohl einen starken Einfluss auf die Krebs-assoziierte Fibroblasten Forschung als auch auf die Krebstherapie der Zukunft und somit auch eine hohe Relevanz für die Gesellschaft.<sup>17</sup> Durch die Entwicklung eines allgemeingültigen Klassifizierungssystems im ersten Teil meiner Doktorarbeit wurde der Grundstein für den systematischen Vergleich von KAF-Studienergebnissen und die vereinfachte experimentelle Analyse der exakten Funktionen verschiedener KAF-Typen gelegt. Im zweiten Teil meiner Doktorarbeit konnte ich die Nützlichkeit des Klassifizierungssystems unter Beweis stellen und zeigen, dass in Lungenkrebs, dem tödlichsten Krebs weltweit, verschiedene KAF-Typen den Tumor entweder unterdrücken oder unterstützen und so einen starken Einfluss auf die Patientenprognose haben. Durch meine Forschung konnte ich eine Vielzahl von neuen Therapiemöglichkeiten aufzeigen, was gerade bei bisher kaum therapierbaren Krebsarten einen großen Fortschritt bedeutet. Dies birgt die Hoffnung, dass in Zukunft



Krebspatienten mit Lungenkrebs oder auch einer anderen Krebsart keine so schlechte Prognose mehr erhalten und dank gezielter Therapie noch lange weiterleben können.

Nicht zuletzt habe ich außerdem die Hoffnung, dass das bisher stark unterschätzte und zum Teil belächelte Bindegewebe eines Tages durch seine aktive Rolle in der Bekämpfung und Heilung von Krebs in aller Munde sein wird.

## Literaturverzeichnis

1. Virchow, R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. *Verlag von August Hirschfeld, Berlin*. (1858).
2. Ziegler, E. *Lehrbuch Der Allgemeinen Und Speciellen Pathologischen Anatomie Und Pathogenese v. 1, Pt. 1, 1881*. (G. Fischer, 1881).
3. Dvorak, H. F. Tumors: Wounds That Do Not Heal. *New England Journal of Medicine* **315**, 1650–1659 (1986).
4. Kalluri, R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*. Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73> (2016).
5. Sahai, E. *et al.* A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nature Reviews Cancer*. Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1> (2020).
6. Sherman, M. H. *et al.* Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell* **159**, (2014).
7. Loeffler, M., Krüger, J. A., Niethammer, A. G. & Reisfeld, R. A. Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake. *Journal of Clinical Investigation* **116**, (2006).
8. Wen, Y. *et al.* Immunotherapy targeting fibroblast activation protein inhibits tumor growth and increases survival in a murine colon cancer model. *Cancer Sci* **101**, (2010).
9. Bughda, R., Dimou, P., D'Souza, R. R. & Klampatsa, A. Fibroblast Activation Protein (FAP)-Targeted CAR-T Cells: Launching an Attack on Tumor Stroma. *Immunotargets Ther* **Volume 10**, (2021).
10. Shahvali, S., Rahiman, N., Jaafari, M. R. & Arabi, L. Targeting fibroblast activation protein (FAP): advances in CAR-T cell, antibody, and vaccine in cancer immunotherapy. *Drug Deliv Transl Res* 1–16 (2023).
11. Chen, Y. *et al.* Type I collagen deletion in  $\alpha$ SMA<sup>+</sup> myofibroblasts augments immune suppression and accelerates progression of pancreatic cancer. *Cancer Cell* **39**, (2021).
12. Brünker, P. *et al.* RG7386, a novel tetravalent FAP-DR5 antibody, effectively triggers FAP-dependent, avidity-driven DR5 hyperclustering and tumor cell apoptosis. *Mol Cancer Ther* **15**, (2016).
13. Cords, L. *et al.* Cancer-associated fibroblast classification in single-cell and spatial proteomics data. *Nat Commun* **14**, (2023).
14. Sung, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* **71**, 209–249 (2021).
15. Cords, L. *et al.* Cancer-associated fibroblast phenotypes are associated with patient outcome in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell* (2024).
16. Garon, E. B. *et al.* Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *Journal of Clinical Oncology* **37**, 2518 (2019).
17. Papavassiliou, K. A., Adamopoulos, C. & Papavassiliou, A. G. Many faces, many places: delving deeper into CAF heterogeneity in NSCLC. *Trends Cancer* (2024).