

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Сагакянц А.Б.¹, Франциянц Е.М.¹, Златник Е.Ю.¹, Ульянова Е.П.¹, Бондаренко Е.С.¹,
Шульгина О.Г.¹, Самойленко Н.С.¹, Дашков А.В.¹, Каймакчи Д.О.¹**

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: asagak@rambler.ru*

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) – особая функциональная группа клеток в гетерогенной опухолевой популяции, обуславливающая как поддержание и рост опухоли, процессы метастазирования, так и устойчивость к различным химиотерапевтическим препаратам. В настоящий момент существуют определенные трудности с выделением ОСК, их характеристикой с использованием фенотипических маркеров, что обуславливается изменением последних не только в процессе развития опухоли, но и при выделении данных клеток из организма. Актуальным является поиск наиболее специфичных маркеров ОСК для отдельных типов опухолей. Остаются вопросы о всестороннем изучении динамики структурной и функциональной организации ниш ОСК, роли отдельных их компонентов, в частности иммунокомпетентных клеток, иных структурно-функциональных элементов соединительной ткани, в поддержании свойств данных ОСК и определении дальнейшего их поведения. Исходя из приводимых свойств ОСК в настоящий момент предлагаются новые подходы к созданию биотерапевтических препаратов, действие которых, однако, не является однозначным и требует дальнейшего изучения. Рассмотрению биологических свойств опухолевых стволовых клеток, механизмов их возникновения и некоторым современным подходам к созданию новых препаратов посвящена данная работа.

Ключевые слова: опухолевые стволовые клетки, рак, мезенхимальные стволовые клетки, биотерапевтические препараты.

BIOLOGICAL PROPERTIES AND SOME CLINICAL ASPECTS OF TUMOR STEM CELLS: MODERN CONDITION OF THE PROBLEM

**Sagakyants A.B.¹, Franziyantz E.M.¹, Zlatnik E.Yu.¹, Ulyanova E.P.¹, Bondarenko E.S.¹,
Shulgina O.G.¹, Samoilenko N.S.¹, Dashkov A.V.¹, Kaymakchi D.O.¹**

¹*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: asagak@rambler.ru*

Tumor stem cells (OSK) – a special functional group of cells in a heterogeneous tumor population, which causes both maintenance and growth of the tumor, metastatic processes, and resistance to various chemotherapeutic drugs. At the moment, there are certain difficulties with the allocation of OSK, their characteristics using phenotypic markers, which is caused by a change in the latter not only in the process of tumor development, but also in the isolation of these cells from the body. Actual is the search for the most specific OSK markers for individual types of tumors. Questions remain for a comprehensive study of the dynamics of OSK niches, the role of its different components, such as the immunocompetent cells, other structural and functional elements of connective tissue in maintaining the properties of OSK data and determining their further behavior. Based on the reducible properties of OSK, new approaches are now being proposed to the development of biotherapeutic drugs, the effect of which, however, is not unambiguous and requires further study. Consideration of the biological properties of tumor stem cells, mechanisms of their origin and some modern approaches to the creation of new drugs is devoted to this work.

Keywords: tumor stem cells, cancer, mesenchymal stem cells, biotherapeutic drugs.

Накопленные к данному времени сведения указывают на то, что опухоль является сложным образованием, состоящим из клеточных популяций, отличающихся между собой степенью дифференцировки, что в свою очередь является основой внутриопухолевой гетерогенности [1]. Механизмы неоднородности морфологической организации и генотипического/эпигенетического статусов, вариабельность экспрессии различного рода

маркеров отдельными группами клеток в пределах опухоли пока не раскрыты. Однако наиболее вероятными причинами отмеченных особенностей опухоли являются выраженные генетические (эпигенетические) нарушения в клетках, а также влияние разнообразных факторов опухолевого микроокружения [2].

Отдельным типом в данной структуре является группа трансформированных клеток, обладающих рядом общих с нормальными стволовыми клетками свойствами (самоподдержание и пролиферация), – **опухолевые стволовые клетки** (ОСК, cancer stem cells). Эта группа клеток обладает способностью формировать опухоль (асимметричность деления) и поддерживать ее рост, а также ответственна за высокую резистентность опухоли к различным способам терапии за счет наличия систем, обуславливающих детоксикацию, выведение токсических веществ (например, ABC-транспортеров).

После открытия ОСК в 1994 году, хотя сама концепция была сформирована еще в 1970-х годах, у пациентов с острым миелоидным лейкозом они были выявлены и в различных солидных опухолях [3]. Отличительными чертами ОСК являются их немногочисленность (по разным данным количество этих клеток варьирует от 0,0001 до 1% [3]) и определенная нестабильность с возможностью перехода в другие популяции клеток и обратно.

Целью данной работы является описание ряда биологических свойств опухолевых стволовых клеток, определяющих прогрессию опухоли, процессы метастазирования, а также обзор современных подходов к биотерапии опухолей.

Общие свойства ОСК

Опухолевые стволовые клетки имеют ряд свойств, которые отличают их от других трансформированных клеток данной опухоли, но общих с нормальными стволовыми клетками [4]:

- способность к *асимметричному делению*, в результате которого образуются «самообновленная» ОСК и дочерняя клетка, фенотипически отличающаяся от родительской, потомки которой и формируют основную часть клеток опухоли;
- способность формировать опухоль при введении модельным животным, в то время как основная масса трансформированных, опухолевых клеток такой способностью не обладает [5, 6];
- активность систем, ответственных за детоксикацию/выведение токсичных для клетки веществ и, следовательно, определяющих химио- и радиостойчивость [7].

Маркеры ОСК и способы их получения

Существуют определенные проблемы с *выделением* этой группы клеток для дальнейшего их исследования. ОСК характеризуются наличием определенного фенотипа,

отражающего уникальный набор для каждого типа опухолей экспрессирующихся в клетках генов, что находит отражение в наличии определенных маркеров, позволяющих идентифицировать их [8]. Наиболее распространенные маркеры представлены в таблице.

Как правило, с этой целью принято использовать несколько маркеров. В большинстве случаев в ОСК работают гены, кодирующие поверхностные маркеры, аналогичные соматическим стволовым клеткам данной ткани [9].

Маркерами ОСК могут выступать белки с разнообразными функциями:

- адгезивные белки (CD44, CD133, CD15, CD166, EpCAM);
- активаторы сигнальных путей (CD24, CD90);
- рецепторы цитокинов (CD117, CXCR4).

Следует, однако, отметить, что профиль поверхностных маркеров, их качественные и количественные характеристики могут значительно изменяться под действием различных экзогенных и эндогенных факторов. Это приводит к тому, что фенотип ОСК будет отличаться не только между разными пациентами, но и в пределах одной опухоли. Кроме того, показано, что фенотипически верифицированные ОСК не всегда обладают опухольобразующей способностью в экспериментах с ксенотрансплантатами, а такой способностью часто обладают клетки без фенотипа ОСК [10]. Для решения подобной проблемы ряд исследователей предлагают использовать такие характеристик этих клеток, которые в большей степени определяют состояние их стволовости (табл. 1). Наиболее часто в качестве таковых маркеров используют белки семейства ALDH (альдегид-дегидрогеназы), ABC-транспортеры (ATFbinding cassette transporters), Bmi-1, факторы транскрипции Nanog, Sox-2, Oct-4, Lin-28.

Для выделения ОСК для последующего их исследования используют два основных подхода:

- флюоресцентно-активируемый сортинг клеток;
- магнитную сепарацию.

В связи с малочисленностью ОСК в биологическом материале разрабатываются определенные процедуры, которые направлены на увеличение числа искомым типов клеток. В частности, эффективной оказалась инкубация клеточной популяции с определенными красителями, например Hoechst 33342 [9] ОСК, характеризующимися высокой активностью систем детоксикации, способных вывести краситель наружу, а в остальных клетках краситель останется, что и позволит отделить их от других компонентов системы.

В качестве верификации выделенных ОСК, в отличие от других трансформированных клеток, выступает их способность индуцировать в ходе ксеногенной трансплантации в иммуносупрессивных животных генетически, гистологически и морфологически

идентичную «материнской» опухоль [5, 6].

Маркеры опухолевых стволовых клеток в разных типах опухолей

Тип опухоли	Поверхностные маркеры	Другие маркеры
Рак яичников	CD44+, CD117+, CD133+ [11]	ALDH1, Lin-28, Oct-4 [11, 25]
Рак предстательной железы	CD44+, $\alpha 2\beta 1^{high}$, CD133+ [12]	Oct-4, Sox-2 [12, 26]
Рак легких	CD133+, CD44+ [13]	ALDH1, Nanog, Oct-4 [27, 28, 29]
Рак молочной железы	ESA+, CD44+, CD24+ [14]	ALDH1, Oct-4 [30]
Рак поджелудочной железы	ESA+, CD44+, CD24+ [15]	Oct-4, Sox-2, Nanog [31, 32]
Рак толстой кишки	CD44+, EpCAM+, CD166+, CD133+ [16]	ALDH1 [16]
Рак прямой кишки	ESA+, CD133+, CD166+, CD44+, CD24+ [17, 18]	
Рак желудка	CD44+ [19]	
Рак печени	ESA+, CD133+, CD90+, CD44+, CD24+ [20]	
Опухоли головы и шеи	CD44+, CD24+ [21]	
Опухоли головного мозга	CD133+ [22]	
Лейкозы	CD34+, CD38+, CCL-1+, CD77+, CD96+, TIM3, CD32+, CD25+, CD71-, CD90-, HLA-DR-, CD117-, CD123+ [21, 23, 24]	ALDH1 [33]

Несмотря на предпринятые к настоящему времени усилия, универсальный маркер, позволяющий получать моногенную популяцию ОСК, не найден.

Трудоемкость выделения ОСК и быстрая спонтанная их дифференцировка *in vitro* часто являются ограничивающими факторами работы с данной клеточной популяцией.

Возникновение ОСК

Общепринятых концепций относительно механизмов появления ОСК в настоящий момент нет. Согласно одной из концепций (*иерархическая модель*) ОСК возникают из нормальных тканевых стволовых клеток в результате трансформирующих мутаций, изменяющих саморегуляцию пролиферации [34, 35]. Данный вариант происхождения ОСК показан для онкогематологических заболеваний, в то время как в случае с солидными опухолями возникает целый ряд проблем с доказательством такой возможности [10].

Интерес представляет предположение, согласно которому в случае с опухолями

кишечника можно выделить две субпопуляции ОСК: первая – «*тканевые, резидентные опухолевые стволовые клетки*» обуславливают развитие и поддержание исходной опухоли, вторая – «*мигрирующие стволовые клетки*», способные перемещаться в циркуляторном русле и ответственные за метастазирование [10]. Согласно данной гипотезе даже в системе ОСК существует определенная гетерогенность, иерархичность.

В последнее время, однако, сформирована другая гипотеза (*стохастическая модель*), в соответствии с которой иерархическая структура «дифференцировок» среди опухолевых клеток не постоянная, а возможны взаимные переходы между отдельными типами клеток, что в конечном итоге приводит к возникновению ОСК. Указанные переходы могут быть вероятностными, обуславливаясь воздействием различных факторов, при этом особую роль приобретает микроокружение трансформированных клеток [10]. Фактически формирование фенотипа ОСК может являться частичной дедифференцировкой опухолевых клеток. Полагают, что данный процесс происходит при эпителиально-мезенхимальном переходе, который в обычных условиях является высококонсервативным процессом, реализуемым в ходе эмбриогенеза [9].

Фактом, обращающим на себя внимание, является то, что даже после избирательного удаления ОСК среди опухолевых клеток могут появляться клетки со свойствами ОСК [4]. Можно предполагать, что в каждой опухоли существует механизм, обуславливающий поддержание строго определенного количества ОСК, в основе которого лежит возможность частичной трансдифференцировки неопластических клеток [36].

Микроокружение ОСК

ОСК солидных опухолей находятся в постоянном взаимодействии со своим микроокружением, или нишей, гетерогенные компоненты которой посредством межклеточных взаимодействий и секретируемых молекул (цитокинов) участвуют в поддержании фенотипических особенностей ОСК и их биологических свойств.

Ниша ОСК, как и опухоли, – сложное, динамическое образование, включающее собственно опухолевые клетки, ОСК, мезенхимальные стволовые клетки (МСК), эндотелий, клетки иммунной системы, фибробластоподобные клетки стромы, а также разнообразные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [10]. Особую роль в формировании ниши играют МСК.

В обычных условиях для стромы органов и тканей доминирующей клеточной популяцией являются фибробласты, которые секретируют компоненты ЭЦМ, формирующие естественный барьер на пути распространения опухолевых клеток. При развитии опухоли, однако, могут создаться условия, в которых ЭЦМ будет поддерживать развитие опухоли и способствовать ему. В этом случае нормальные фибробласты и миофибробласты

трансформируются в «опухоль-ассоциированные фибробласты», cancer-associated fibroblast (CAFs), продуцирующие целый ряд белков (коллаген, фибронектин и др.), модифицирующих архитектуру ЭЦМ. В ответ на это опухолевые клетки изменяют свою морфологию, приобретают способность к инвазии и метастазированию [10].

В данном процессе особую роль играют МСК, имеющиеся в данной ткани либо привлекаемые из других органов (например, из костного мозга) и поступающие из циркуляции. Известно, что МСК имеют склонность к миграции в поврежденные ткани или органы, перемещаясь по концентрационному градиенту хемокинов/цитокинов, образующемуся в ткани. Попав в поврежденный орган, МСК секретируют различные факторы, запускающие репарационные процессы, что в случае развития опухоли может способствовать росту последней [36]. Показана трансформация циркуляторных МСК из костного мозга, жировой ткани, тканевой и опухолевой стромы в CAFs [36].

Отмечена способность МСК и опухолевых клеток (ОК) к своеобразному общению посредством экзосом. Выделяемые ОК экзосомы способны изменять направление дифференцировки МСК, в то время как в обратном случае наблюдается появление гетерогенных факторов, способствующих росту и развитию опухоли, – модуляция роста сосудов, изменение метаболизма, запуск иных механизмов [37, 38, 39].

Особый интерес представляет тот факт, что на МСК формируют два отдельных субтипа, в зависимости от экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR). Первый тип характеризуется преимущественной экспрессией TLR4, это МСК 1-го типа, с провоспалительным фенотипом, способные ингибировать рост опухоли и метастазирование. Второй тип МСК отличается экспрессией TLR3 – МСК 2-го типа, с классическим иммуносупрессивным фенотипом, способствующие росту опухоли и ее метастазированию [40].

Развитие воспалительной реакции с привлечением в опухоль макрофагов, продуцирующих ИЛ-6, эпидермальный фактор роста EGF-8 и иное, способствует увеличению доли ОСК [10, 36].

Опухоль-ассоциированные фибробласты могут продуцировать ряд цитокинов (VEGF, HGF и др.), активировать сигнальные пути Wnt, Notch, вызывая переход опухолевых клеток в «стволовое» состояние [41-43]. В работах ряда исследователей отмечается, что маркеры ОСК являются прямыми мишенями сигнальных путей (например, для Wnt-сигнального пути таковыми мишенями являются CD44, CD24, CD133, гены ABC-транспортеров, EpCAM) [41]. Показано, что гиперэкспрессия Wnt-сигнального пути сопровождается онкотрансформацией, увеличивая вероятность эпителиально-мезенхимального перехода [41].

Показано, что важнейшую роль в поддержании фенотипа ОСК играет гипоксия, в

условиях которой в клетках активируются молекулы семейства NIF, запускающие экспрессию генов целого ряда транскрипционных факторов (Oct 4, Sox, Nanog), характерных для эмбриональных стволовых клеток, что влияет на фенотипические характеристики и свойства ОСК [43].

Таким образом, в условиях тесного взаимодействия с гетерогенными компонентами ниши, связанную с запуском аутокринных/паракринных сигнальных каскадов (Wnt, Notch, Hedgehog), TGF- β и рецепторзависимых тирозинкиназ (например, c-met, egf, pdgf), формируются возможность поддержания ОСК, запуск дедифференцировки трансформированных клеток [4, 9, 10].

ОСК и поиск новых подходов к лечению опухолей

С клинической точки зрения ОСК являются ответственными за развитие опухолевого роста, его диссеминацию по организму, образование рецидивов, явление устойчивости к проводимой химио- и радиотерапии.

Кроме того, эта популяция клеток ответственна за угнетение иммунного ответа, снижение свойств соматических стволовых клеток, образование своеобразных ниш, обуславливающих поддержание ОСК как в активно пролиферирующем, так и в латентном состоянии.

Общеизвестно, что действие большинства противоопухолевых препаратов направлено на устранение активно делящихся трансформированных клеток, но практически не затрагивает ОСК ввиду их биологических свойств [9]. Тем не менее, по мнению ряда исследователей, можно выделить несколько наиболее перспективных подходов для поиска препаратов, действие которых нацелено на ОСК.

Первым из них является скрининг библиотек существующих препаратов, действие которых направлено на ОСК, или стволовых клеток, близких к опухолевым. Всесторонний анализ свойств этих веществ целесообразно проводить с использованием не только «классических» экспериментальных подходов, но и методов биоинформационного анализа [9].

Второй группой методов может выступать поиск способов воздействия на сигнальные пути, поверхностные маркеры или нишу, специфические для ОСК. Например, показано, что антитела к CD133, конъюгированные с цитостатическими химическими структурами, повреждали CD133-положительные ОСК гепатоцеллюлярной карциномы HepB3 как *in vitro*, так и *in vivo* [44]. Антитела к CD44 обладали способностью снижать количество стволовых клеток, воздействуя при этом на клетки ниши ОСК острого миелоидного лейкоза [44].

Третьим подходом может выступать иммунотерапия, объединяющая различные подходы к модуляции иммунной системы онкологического больного: создание различных по

составу и принципам реализации эффекта противораковых вакцин, использование специфичных к опухолевым антигенам цитотоксических Т-лимфоцитов, блокировка иммунных «чекпоинтов». В этой же группе методов следует рассматривать и создание Т-лимфоцитов с высокоспецифическими химерными антиген-распознающими рецепторами к целевым антигенам (CAR, chimeric antigen receptor) [45].

Таким образом, наиболее перспективными направлениями научного поиска и создания новых перспективных, эффективных вариантов терапии опухолей являются те, которые не только нацелены на непосредственное устранение клеток с фенотипом ОСК, но и блокируют пути, приводящие к возникновению и поддержанию этих клеток. При этом биологические особенности опухолевых стволовых клеток изучены далеко не полностью и новые открытия на этом пути будут связаны с совместной работой специалистов фундаментального и прикладного профилей.

Список литературы

1. Tirino V., Desiderio V., Paino F. et al. Human primary bone sarcomas contain CD133⁺ cancer stem cells displaying high tumorigenicity in vivo // *FASEB J.* –2011; 25: P. 2022–2030.
2. Геращенко Т.С., Денисов Е.В., Литвяков Н.В., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Цыганов М.М., Перельмутер В.М., Чердынцева Н.В. Внутриопухолевая гетерогенность: Природа и биологическое значение // *Биохимия*, 2013. – Т. 78. – Вып. 11. – С. 1531–1549.
3. Meacham C. E., Morrison S. J. Tumor heterogeneity and cancer cell plasticity // *Nature.* – 2013. – № 501. – P. 328–337.
4. Фармаковская М.Д., Хромова Н.В., Рыбко В.А., Копнин П.Б. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в регуляции свойств раковых стволовых клеток солидных опухолей // *Российский биотерапевтический журнал*, 2015. – № 4. – Т. 14. – С. 4–8.
5. O'Brien C., Kreso A., Jamieson H.M. Cancer stem cells and self-renewal // *Clinical Cancer Research.* – 2010. – 47. – P. 1478–93.
6. Shackleton M. Normal stem cells and cancer stem cells: similar and different // *Seminars in Cancer Biology.* – 2010. – 20. – P. 85–92.
7. Dando I., Cordani M., Dalla Pozza E. et al. Antioxidant Mechanisms and ROS-Related MicroRNAs in Cancer Stem Cells // *Oxidative Medicine and Cell Longevity.* – 2015. – 2015. – P. 425708.
8. Shackleton M. Normal stem cells and cancer stem cells: similar and different // *Seminars in Cancer Biology.* – 2010. – 20. – P. 85–92.
9. Мингалеева Р.Н., Мифтахова Р.Р., Ризванов А.А. Стволовые опухолевые клетки: 20

лет позади// Гены и клетки, 2015. – Т. 10. – № 2. – С. 11–15.

10. Papaccio F., Paino F., Regad T., Papaccio G., Desiderio B., Tirino V. Concise Review: Cancer Cells, Cancer Stem Cells, and Mesenchymal Stem Cells: Influence in Cancer Development// Stem Cells Translational medicine, 2017. – 6: P. 2115–2125.

11. Ma W., Ma J., Xu J. et al. Lin28 regulates BMP4 and functions with Oct4 to affect ovarian tumor microenvironment // Cell Cycle, 2013. – 12(1): P. 88–97.

12. Linn D.E., Yang X., Sun F. et al. A role for Oct4 in tumor initiation of drug-resistant prostate cancer cells // Genes & Cancer, 2010. – 1(9): P. 908–916.

13. Alamgeer M., Peacock C.D., Matsui W. et al. Cancer stem cells in lung cancer: Evidence and controversies // Respiriology, 2013. – 18(5): P. 757–764.

14. Chen K., Huang Y.-H., Chen J.-I. Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges // Acta Pharmacol. Sin., 2013. – 34(6): P. 732–40.

15. Li L., Hao X., Qin J. et al. Antibody against CD44s inhibits pancreatic tumor initiation and postirradiation recurrence in mice // Gastroenterology, 2014. – 146(4): P. 1108–1118.

16. Huang E.H., Hynes M.F., Zhang T. et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis // Cancer Res., 2009. – 69(8): P. 3382–9.

17. Vaiopoulos A.G., Kostakis I.D., Koutsilieris M., Papavassiliou A.G. Colorectal cancer stem cells // Stem Cells, 2012. – 30(3): P. 363–371.

18. Cherciu I., Barbalan A., Pirici D. et al. Stem cells, colorectal cancer and cancer stem cell markers correlations // Curr. Health Sci. J., 2014. – 40(3): P. 153–161.

19. Yue Zhao, Fei Feng, Zhou Y-N. Stem cells in gastric cancer // World J. Gastroenterol., 2015. – 21(1): P. 112–123.

20. Yamashita T., Wang X.W. Cancer stem cells in the development of liver cancer // J. Clin. Invest., 2013. – 123(5): P. 1911–1918.

21. Han J., Fujisawa T., Husain S.R., Puri R.K. Identification and characterization of cancer stem cells in human head and neck squamous cell carcinoma // BMC Cancer, 2014. – 14: P. 173.

22. Лисяный Н.И., Лисяный А.Н. Стволовые опухолевые клетки злокачественных глиальных опухолей мозга // Онкология, 2010. – 12(3): С. 229–233.

23. Jan M., Chao M.P., Cha A.C. et al. Prospective separation of normal and leukemic stem cells based on differential expression of TIM3, a human acute myeloid leukemia stem cell marker // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011. – 108(12): P. 5009–5014.

24. Saito Y., Kitamura H., Hijikata A., Tomizawa-Murasawa M. et al. Identification of therapeutic targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells // Sci. Transl. Med., 2010. – 2(17): P. 17–19.

25. Penumatsa K., Edassery S.L., Barua A. et al. Differential expression of aldehyde dehydrogenase 1a1 (ALDH1) in normal ovary and serous ovarian tumors // *J. Ovarian. Res.*, 2010. – 3(28): p. 28.
26. Rybak A.P., Tang D., SOX2 plays a critical role in EGFR-mediated self-renewal of human prostate cancer stem-like cells // *Cell Signal*, 2013.- 25(12): P. 2734-42.
27. Chiou S.H., Wang M.L., Chou Y.T. et al. Coexpression of Oct4 and Nanog enhances malignancy in lung adenocarcinoma by inducing cancer stem cell-like properties and epithelial-mesenchymal transdifferentiation // *Cancer Res.*, 2010. – 70(24): P. 10433-44.
28. Jiang F., Qiu Q., Khanna A. et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated marker in lung cancer // *Mol. Cancer Res.*, 2009. – 7(3): P. 330-8.
29. Ucar D., Cogle C.R., Zucali J.R. et al. Aldehyde dehydrogenase activity as a functional marker for lung cancer // *Chem. Biol. Interact.*, 2009. – 178(1-3): P. 48-55.
30. Liu C.G., Lu Y., Wang B.B. et al. Clinical implications of stem cell gene Oct-4 expression in breast cancer // *Ann Surg.*, 2011. – 253(6): P. 1165-71.
31. Herreros-Villanueva M., Zhang J.S., Koenig, A. et al. SOX2 promotes dedifferentiation and imparts stem cell-like features to pancreatic cancer cells // *Oncogenesis*, 2013.- 2: e61.
32. Lu Y., Zhu H., Shan H. et al. Knockdown of Oct4 and Nanog expression inhibits the stemness of pancreatic cancer cells // *Cancer Lett.*, 2013. – 340(1): P. 113-23.
33. Zhou W., Yang Y., Gu Z. et al. ALDH1 activity identifies tumorinitiating cells and links to chromosomal instability signatures in multiple myeloma // *Leukemia*, 2014. – 28(5): P. 1155-8.
34. Tirino V., Desiderio V., Paino F. et al. Human primary bone sarcomas contain CD133+ cancer stem cells displaying high tumorigenicity in vivo // *FASEB J.*, 2011. – 25: P. 2022–2030.
35. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation // *Cell*, 2011. – 144: P. 646–674.
36. Ridge S.M., Sullivan F.J., Glynn S.A. Mesenchymal stem cells: Key players in cancer progression // *Mol Cancer*, 2017. – 16: p. 31.
37. Bonuccelli G., Avnet S., Grisendi G. et al. Role of mesenchymal stem cells in osteosarcoma and metabolic reprogramming of tumour cells // *Oncotarget*, 2014. – 5: P. 7575–7588.
38. Konala V.B.R., Mamidi M.K., Bhonde R. et al. The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: A new paradigm for cell-free regeneration // *Cytotherapy*, 2016. – 18: P. 13–24.
39. Chowdhury R., Webber J.P., Gurney M. et al. Exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and proinvasive myofibroblasts // *Oncotarget*, 2015. – 6: P. 715–731.
40. Waterman R.S., Tomchuck S.L., Henkle S.L. et al. A new mesenchymal stem cell (MSC)

paradigm: Polarization into a proinflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype // PLoS One, 2010.- 5: e10088.

41. Kim Y., Kahn M. The role of the Wnt signaling pathway in cancer stem cells: prospects for drug development // Res. Repor. Biochem., 2014.- 4: P. 1–12.

42. Scheel C., Eaton E.N., Li S. et al. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast // Cell, 2011. – 145(6): P. 926–40.

43. Heddleston J.M., Li Z., McLendon R.E. et al. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype // Cell. Cycle, 2009. – 8(20): P. 3274–84.

44. Kono K., Current status of cancer immunotherapy // J. Stem Cells Regen. Med., 2014.- 10(1): P. 8–13.

45. Kochenderfer J.N., Yu Z., Frasher D. et al. Adoptive transfer of syngeneic T-cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells // Blood, 2010. – 116(19): P. 3875-86.