

Научные обзоры



© БЫВАЛЬЦЕВ В. А., СТЕПАНОВ И. А., БЕЛЫХ Е. Г., ЯРУЛЛИНА А. И.

УДК 616.8-006

РОЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В. А. Бывальцев^{1,2,3,4,5}, И. А. Степанов¹, Е. Г. Белых⁴, А. И. Яруллина¹

¹ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. В. Малов, курс нейрохирургии, зав. – д. м. н., проф. В. А. Бывальцев;

²Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, гл. врач – к. м. н. Е. А. Семенищева;

³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д. м. н., проф. В. В. Шпрах; ⁴Иркутский научный центр хирургии и травматологии, и. о. директора – д. м. н., проф. В. А. Сороковиков; ⁵Институт ядерной физики СО РАН, и. о. директора – акад. РАН А. Н. Скринский.

Резюме. Несмотря на активное развитие клинических и лабораторных методов исследований в области нейроонкологии, глиомы по-прежнему остаются самыми распространенными и в то же время агрессивными первичными опухолями головного мозга у взрослых. Обнаружение опухолевых или раковых стволовых клеток изменило представления об онкогенезе и позволило предложить перспективные направления противоопухолевой терапии, направленной специфически на уничтожение опухолевых стволовых клеток. Считается, что данная популяция клеток подобна нормальным нейрональным стволовым клеткам и является причиной рецидивирования и повторного роста глиом высокой степени злокачественности. Опухолевые стволовые клетки экспрессируют белок CD133+, являющийся их специфическим маркером. Способность к миграции из опухоли и инфильтрации паренхимы мозга, высокая степень химио- и радиорезистентности, а также индуцирование пролиферации атипичных клеток у иммунодефицитных животных побуждает особый интерес к изучению опухолевых стволовых клеток и разработке новых подходов в терапии пациентов с глиомами головного мозга. **Ключевые слова:** глиома, опухолевая стволовая клетка, нейрональная стволовая клетка, CD133+ клетка, эмбриональная клетка.

THE ROLE OF TUMOR STEM CELLS IN THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL GLIOMAS

V. A. Byvaltsev^{1,2,3,4,5}, I. A. Stepanov¹, E. G. Belykh⁴, A. I. Yarullina⁴

¹Irkutsk State Medical University; ²Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd.; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education;

⁴Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; ⁵Budker Institute of Nuclear Physics;

⁶Novosibirsk State Medical University, Russia.

Abstract. In spite of the active development of clinical and laboratory researches in neurooncology, gliomas remain the most prevalent and at the same time aggressive primary brain tumors in adults. Detection of tumor or cancer stem cells has changed the understanding of the ontogenesis and allowed to offer prospective directions of anti-cancer therapy, specifically aimed at the destruction of tumor stem cells. It is considered that this cells population is similar to normal neuronal stem cells and is responsible for recurrence and regrowth of high-degree malignance gliomas. Tumor stem cells express a protein SD133+ which is their specific marker. The ability to migrate from the tumor and infiltrate the brain parenchyma, the high degree of chemo- and radioresistance, as well as inducing of proliferation of abnormal cells in immunodeficient animals induces a special interest in studying of tumor stem cells and the development of new approaches in the therapy of patients with cerebral gliomas.

Key words: glioma, tumor stem cell, neuronal stem cell, CD133+ cell, embryonic cell.

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении природы глиальных опухолей, уточнении механизмов контроля клеточной пролиферации, апоптоза, инвазии, ангиогенеза и процессов метастазирования. Новые данные получены при изучении клеточного состава

и структуры неоплазий, расшифровки ряда внутриклеточных каскадов, а также молекулярных процессов онкогенеза. Фундаментальные достижения в области нейроонкологии стали основой для разработки новых и усовершенствования существующих методов лечения,

таких как таргетная терапия молекулярного действия, тем не менее, результаты этого метода лечения на сегодняшний день остаются достаточно скромными.

Известно, что солидные опухоли, в том числе и опухоли головного мозга, гетерогенны по своей гистологической структуре и включают различные опухолевые клетки, строму, сосудистую сеть, воспалительные инфильтраты и др. Среди различных популяций клеток, присутствующих как при гемобластозах, так и в солидных опухолях, была выявлена небольшая субпопуляция клеток со свойствами стволовых, получившая название раковых, или опухолевых стволовых клеток (ОСК), что послужило основанием для создания новой опухолево-стволовой теории онкогенеза [3,7].

Проблема изучения ОСК представляется весьма перспективной. Известно, что современные методы лечения онкологических заболеваний ориентированы на элиминацию всей совокупности опухолевых клеток лишь до стадии видимого повторного роста [1]. Согласно опухолево-стволовой теории, за туморогенез отвечает лишь небольшой пул опухолевых клеток – ОСК [13,25]. Поэтому следует предположить, что после удаления опухоли может остаться небольшая популяция ОСК, что неизбежно приведет к рецидиву заболевания. Элиминация именно ОСК приведет к гибели оставшихся опухолевых клеток, а поэтому главной мишенью противоопухолевых препаратов должны быть именно ОСК. Чтобы реализовать это на практике, прежде всего необходимо научиться обнаруживать и выделять эти клетки, так как по морфологическим характеристикам идентифицировать их среди прочих опухолевых клеток достаточно сложно. В связи с этим необходимость поиска новых средств противоопухолевой терапии является крайне актуальной проблемой современной онкологии.

Цель настоящего обзора – анализ последних достижений в области изучения биологии и клеточного поведения ОСК, их роли в развитии глиом высокой степени злокачественности, а также перспектив противоопухолевой терапии направленной на уничтожение ОСК.

История изучения проблемы

Еще в 1960-х гг. ученые обнаружили, что клетки одной и той же опухоли отличаются между собой по способности давать начало новым опухолям. В 1967 г. F. Filkaw обнаружил, что у некоторых пациентов с хроническим миелолейкозом как злокачественные клетки, так и их дифференцированные потомки, не обладающие онкогенностью, происходят от одной родительской клетки. Было обнаружено, что небольшая субпопуляция опухолевых клеток исходно способна к активной пролиферации, самовоспроизведению и формированию новой опухоли *in vivo* [26]. Это наблюдение натолкнуло исследователя на мысль, что группа стволовых клеток, которые присутствуют в организме человека, может быть причиной возникновения хронического миелолейкоза. Данные этого исследования сыграли значительную роль в становлении концепции стволового происхождения онкогематологических заболеваний. Позже данная модель стала применяться и в отношении к солидным

злокачественным опухолям: раку молочной и предстательной желез, опухолям головного мозга. Тем не менее, подтвердить теорию в то время не представлялось возможным, поскольку технически не удавалось изолировать различные клеточные популяции одной опухоли по отдельности [41]. В 1971 г. исследовательская группа профессора С. Н. Park обнаружила, что в культуре миеломных клеток наблюдается значительная неоднородность пролиферативного потенциала. Объяснить этот феномен также не представлялось возможным. Предполагалось, что по случайности не все клетки в культуре могли размножаться одинаково, а может быть, ОСК, среди прочего, давали начало также и неонкогенным непролиферирующим клеткам.

В развитии концепции ОСК огромную роль сыграло появление проточной цитометрии – благодаря этой технологии стала возможной клеточная сортировка. Так, в 1990-х гг. был разработан тест способности самоподдержания клеточных популяций. Тестирование клеток человека стало возможно только после того, как I. Weisman создал метод, обеспечивающий рост нормальных стволовых клеток человека в организме мышей. Используя проточную цитометрию и упомянутую новую методику, J. Dick в 1994 г. приступил к идентификации ОСК при лейкозах. В 1997 г. он проводил эксперименты по переливанию мышам крови пациентов с острым миелоидным лейкозом. Заболевание развилось лишь у нескольких животных, и стало понятно, что не все лейкоэмические клетки способны вызывать заболевание в новом организме. Кроме того удалось изолировать эти клетки и, определив их антигенный профиль, идентифицировать ОСК при лейкозе [6]. Исследования J. Dick позволили сделать вывод о том, что при лейкозе в организме присутствует множество опухолевых клеток, но лишь некоторые из них являются стволовыми, то есть клетками-предшественниками злокачественной опухоли.

Аналогичные исследования проводила группа R. Jawnse. В 2003 г. исследователи идентифицировали популяцию ОСК у больных множественной миеломой [39]. В этом же году исследовательская группа из Мичиганского университета (США) выявила присутствие ОСК в солидных опухолях. Так, после перевивки мышам разных клеточных популяций злокачественной опухоли молочной железы человека обнаружено, что только одна из них привела к образованию опухоли, идентичной исходной. Исследование показало, что трансплантированные онкогенные клетки способны к самоподдержанию (по аналогии со стволовыми клетками) и к воспроизведению клеточных популяций, характерных для исходной опухоли [34]. Таким образом, сформировалось представление о том, что ОСК отличаются от основной массы клеток злокачественной опухоли тем, что могут самообновляться и производить другие типы клеток так же, как это делают нормальные стволовые клетки. Злокачественные стволовые клетки, по-видимому, появляются в результате сбоя в регуляторной системе поврежденных стволовых клеток или их прямых потомков. Эти дефекты в регуляции пролиферации и дифференцировке

стволовых клеток или их предшественников можно объяснить мутагенным действием внешних факторов, случайными ошибками при репликации. Затрагивая проблему роли мутаций в канцерогенезе, необходимо упомянуть, что в пользу теории происхождения злокачественной опухоли из ОСК также свидетельствует относительная immortalность последних. Со временем в геноме имеющих стволовых клеток увеличивается вероятность накопления мутаций, необходимых для злокачественной трансформации [7,36].

Роль ОСК в развитии глиом головного мозга

Особое место в современной нейроонкологии занимает изучение ОСК, выделенных из глиальных опухолей высокой степени злокачественности. Этот интерес обусловлен, во-первых, биологическими особенностями данной группы опухолей и, во-вторых, большой схожестью ОСК, выделенных из глиом, с нейрональными стволовыми клетками (НСК) эмбрионального или взрослого мозга.

Известно, что глиобластомы и анапластические астроцитомы являются одними из наиболее злокачественных опухолей головного мозга, при которых средняя продолжительность жизни больных колеблется от 1 до 3 лет в зависимости от степени анаплазии опухоли [1,16]. Клетки глиобластомы имеют высокую способность к инвазии окружающей мозговой ткани и миграции вдоль аксональных путей далеко от места роста, например, в контрлатеральное полушарие, вызывать рецидивы заболевания, несмотря на агрессивную комбинированную терапию [17]. Более того, инфильтративный характер роста часто ограничивает возможность радикальной резекции. Еще в 30-е годы XX в. W. Dahely [39] описывал повторные контрлатеральные глиальные опухоли даже после удаления целой гемисферы головного мозга. Радиотерапия и химиотерапия при глиобластомах дают ограниченный эффект в силу своей токсичности и снижения качества жизни, а также устойчивости опухолевых клеток к этим методам лечения. И наконец, глиомы вызывают угнетение иммунных функций и индуцируют появление регуляторных иммуносупрессорных клеток в ткани опухоли [32].

Нормальные НСК, которые схожи с ОСК глиобластом к настоящему моменту уже достаточно хорошо изучены. НСК — это популяция клеток, которая экспрессирует белок нестин, маркер CD133+ и не окрашивается красителем Hoechst 33342, а также обладает способностью к образованию при культивировании так называемых побочных популяций [1,8]. Нормальные НСК при культивировании в условиях присутствия факторов роста и отсутствия сыворотки образуют в течение 10-12 дней так называемые нейросферы — скопление незрелых стволовых клеток, способных к самовоспроизведению и пролиферации. При добавлении питательной сыворотки и дифференцировочных факторов эти клетки превращаются в прогениторные дифференцированные нервные клетки. Аналогичные клетки с подобными свойствами были выделены из мультиформных глиобластом, эпендимом и медуллобластом [7,18]. Первые работы по данной проблематике показали,

что недифференцированные ОСК, присутствующие в глиобластомах, экспрессируют CD133+ на своей поверхности, подобно нормальным НСК. Кроме того, выделенная из глиобластом очищенная CD133+ популяция ОСК способна индуцировать опухоль у иммунодефицитных мышей, тогда как популяция CD133- клеток не вызывала опухолевого роста у иммунодефицитных животных [10,33].

Ряд исследований выявил, что стволовые клетки, как мезенхимальные, так и нервные, имеют тропизм к опухолям и способны мигрировать из контрлатерального полушария в опухоль. Этот тропизм связан с определенными цитокиновыми рецепторными комбинациями [12]. Молекулярные основы тропизма стволовых клеток к опухоли еще не до конца изучены, но уже указано на важность хемоаттрактантов семейства SCF/K-kit, HGF/C-Met, MCP-1/CCR2, экспрессируемых на НСК и определяющих направленную миграцию стволовых клеток в опухоль. Миграция НСК зависит от C-Met и фосфоинозитид 3-киназного сигнального пути стволовых клеток [20].

В свою очередь, глиомы высокой степени злокачественности в большом количестве выделяют ангиогенные цитокины, IL-8, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), нейротрофин-3, которые привлекают мезенхимальные стволовые клетки [19,28]. Помимо этого, такие молекулы адгезии, как V-1- и V-2-интетрин и L-селектин, играют роль как в мобилизации, так и в накоплении мезенхимальных стволовых клеток в глиоме. В процессе миграции стволовых клеток в опухоль принимают участие матриксные металлопротеиназы (MMP), такие как MMP-2 и мембранно-связанная MMP-14 (MT1-MMP) [14,30]. В стволовых клетках синтезируется хемокиновый рецептор CXCR-4, а его лиганд SDF-1a экспрессируется на активированных астроцитах, эндотелиальных и опухолевых клетках, что приводит к их взаимодействию и способствует миграции и проникновению стволовых клеток в паренхиму опухоли. Если же ингибировать этот рецептор, то такой миграции в опухоль не отмечается [15]. Антагонисты CXCR-4 подавляют миграцию стволовых клеток как в глиобластомах, так и медуллобластомах. Этот механизм взаимодействия CXCR-4/SDF-1a характерен не только для глиом, но и для внеголовных опухолей. В частности, блокада CXCR-4-рецептора на клетках рака легкого приводила к торможению метастазирования в головной мозг [35,43].

Таким образом, уже известно достаточно много различных молекулярных механизмов, которые участвуют в процессах миграции нормальных стволовых (как нервных, так и мезенхимальных) клеток в ткань опухоли мозга. Многие из этих механизмов характерны и для ОСК, выделенных из глиом головного мозга. Разработана технология выделения ОСК из глиальных опухолей высокой степени злокачественности. Изучены такие их свойства, как высокая инвазивность, устойчивость к химио- и лучевой терапии, способность к миграции на большое расстояние в мозговую паренхиму. Сегодня еще не до конца изучены природа ОСК и их происхождение. Предполагается,

что эти клетки возникли либо из нормальных стволовых и прогениторных нервных клеток в силу мутации последних, либо путем дедифференцировки зрелых глиальных клеток под действием спонтанных мутаций и канцерогенов. Таким образом, обе гипотезы происхождения ОСК имеют право на существование.

Роль эмбриональных стволовых клеток в глиомогенезе

В последнее время накапливается все больше информации о туморогенных свойствах эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). Так, показано, что подкожное введение ЭСК иммунодефицитным сингенным или аллогенным мышам вызывает развитие у них тератом в 95% случаев [11]. Это является доказательством того, что стволовые клетки и без мутаций могут вызывать опухолевый рост. Последнее формирует проблемы и круг спорных вопросов, касающихся потенциального использования клеточной терапии стволовыми клетками в регенеративной медицине.

Трансплантация крысам с болезнью Паркинсона дифференцированных *in vitro* ЭСК в дофаминергические клетки предшественники не вызвала развития тератом, несмотря на введение циклоспорина [20]. Однако, в более поздних работах было продемонстрировано, что и дифференцированные *in vitro* предшественники при трансплантации мышам на фоне введения циклоспорина индуцировали развитие тератом у небольшой части животных (у 2 из 15) [31]. В экспериментах с ксенотрансплантацией человеческих ЭСК крысам с патологией центральной нервной системы установлено, что иммуносупрессия необходима для лучшей интеграции, но при этом повышается риск образования опухолей. Эта проблема к настоящему времени изучена еще недостаточно. Тератомы могут возникать при введении ЭСК или их прогениторных клеток и в других тканях, включая печень, миокард [37]. В то же время имеются работы, в которых доказано, что предварительная дифференцировка ЭСК *in vitro* может предупреждать или снижать риск развития тератом [41]. Благодаря этому возникла гипотеза, что трансплантация ЭСК в иммуносупрессивный аллогенный организм ведет к развитию опухоли, тогда как дифференцировка ЭСК *in vitro* снижает туморогенность трансплантата.

В более поздней работе S.E. Dressel et al. [12] установлено, что способность дифференцированных прогениторов вызывать тератому связана с тем, что среди этих клеток присутствует до 10% недифференцированных ЭСК, за счет которых происходит индукция опухоли. Показано, что и ЭСК, и дифференцированные нейрональные прогениторы в дозе $1 \cdot 10^6$ клеток в 95% случаев вызывают тератомы у сингенных, но не у несингенных животных. В то же время, если ЭСК вводить иммуносупрессивным животным (после введения циклоспорина), животным с генетическим или приобретенным дефектом иммунной системы, то наблюдается рост тератом. Наличие минимальных различий в экспрессии HLA-антигенов достаточно для запуска иммунных реакций, которые тормозят развитие тератом. Угнетение иммунной системы или ее дефект

блокирует развитие реакций отторжения, что приводит к формированию тератом [42]. Тем не менее полной ясности в этом вопросе пока еще нет. Приведенные выше данные доказывают, что ЭСК, которые обладают тотипотентными свойствами, способны вызывать развитие опухолей без дополнительного мутагенного на них воздействия. В то же время для тканеспецифических стволовых клеток, например гематогенных или нейрогенных, по-видимому, необходимо определенное онкогенное воздействие, которое приводило бы к превращению их в ОСК.

Регуляция жизненного цикла ОСК

Доказано, что ОСК экспрессируют CD133-молекулу – промиелин-1, которая относится к разряду молекул адгезии [11]. Стоит отметить, что белок промиелин-1 активно синтезируется и дифференцированными клетками нашего организма [25]. По своей природе промиелин-1 представляет собой трансмембранный гликопротеин, расположенный в апикальной части цитоплазматической мембраны и выполняющий ряд таких важнейших функций, как: дифференцировка фоторецепторных компонентов сетчатки глаза и эпителиоцитов почечных канальцев, регуляция клеточной пролиферации и апоптоза за счет действия на МАРК- и Акт-внутриклеточные сигнальные пути. Клеточная часть промиелина-1 связана с молекулами кадгерина-1 и актиновыми микрофиламентами, что доказывает участие данного гликопротеина в адгезии и направленном движении клеток [5]. Кроме того, в ОСК экспрессируется онкоген *c-Myc*, необходимый для поддержания пролиферативного потенциала этих клеток. Блокада гена или полное его выключение приводит к снижению пролиферации ОСК, остановке клеток на фазе G0/G1, с последующим апоптозом. В других (нестволовых) опухолевых глиальных клетках блокада гена *c-Myc* не влияет на пролиферативный потенциал. Снижение уровня *c-Myc*-белка приводит к нарушению образования нейросфер из CD133+ клеток и неспособности последних индуцировать рост опухоли человека у мышей при введении ОСК. Эти данные позволили авторам утверждать, что *c-Myc* является одним из регуляторов пролиферации и выживания ОСК [38].

CD133+ ОСК присутствуют и в опухолевых клеточных линиях, например в клеточной линии медуллобластом. Введение клеток этой линии nude-мышам с дефектным клеточным иммунитетом приводило к развитию CD133+ медуллобластомы, а факторы роста (эпидермальный (EGF) и эндотелия сосудов (VEGF)) стимулировали увеличение количества CD133+ клеток в культуре, а также усиливали экспрессию MMP, в частности, MT-1MMP, что приводило к более быстрому росту опухоли при введении животным этих активированных клеток [44]. Помимо MMP, на активность ОСК влияет экспрессия молекул адгезии L-ICAM, которые выявляются на CD133+ клетках. Подавление экспрессии этих молекул приводило к апоптозу и торможению роста опухоли [27]. Авторы считают, что L-ICAM связана с транскрипционными факторами *olig2* и *p21*,

которые регулируют пролиферацию клеток, и рекомендуют использовать L-ICAM как мишень для терапии глиальных опухолей головного мозга [28,35].

Содержание в опухоли ОСК может зависеть от многих условий, в том числе от гипоксии; усиление гипоксии или нарушение функции митохондрий химическим путем способствовало увеличению количества CD133+ клеток [24,27]. Авторы считают, что, регулируя гипоксию ткани опухоли или корригируя митохондриальную дисфункцию, можно достигнуть снижения уровня CD133+ клеток в опухоли, а следовательно — снижения их агрессивности и возможности возникновения рецидивов [33].

Перспективы противоопухолевой терапии, направленной на уничтожение ОСК

Достижения последних лет в области молекулярной биологии позволили открыть новые методы таргетной терапии, направленные на уничтожение популяции ОСК. Несмотря на некоторые общие свойства ОСК и нормальных соматических стволовых клеток или клеток-предшественниц, ОСК все же значительно отличаются от последних на молекулярно-генетическом уровне. Изучение определенных видов внутриклеточной сигнализации, которые обеспечивают метаболизм и процессы жизнедеятельности ОСК, поможет разработать новые стратегии лечения пациентов с глиомами головного мозга. Рассмотрим лишь некоторые внутриклеточные каскады, обеспечивающие связь ядра ОСК с внешним микроокружением.

RTK-Akt внутриклеточный сигнальный путь

Семейство рецепторных тирозинкиназ (RTK) участвует в передаче внутриклеточного сигнала с поверхности цитоплазматической мембраны к ядру клетки. Посредством RTK свои эффекты оказывают большое количество онкогенных факторов клеточного роста (эпидермальный, тромбоцитарный факторы роста, основной фактор роста фибробластов и др.), обеспечивающие развитие как нормальных, так и ОСК [12]. Среди множества RTK-зависимых внутриклеточных каскадов, наиболее важным и изученным путем сигнализации в ОСК глиом головного мозга — является фосфоинозитид 3-киназа (PI3K)/Akt-путь, через который свое действие оказывает эпидермальный фактор роста (EGF). Доказано, что ОСК глиом высокой степени злокачественности, таких как глиобластома, экспрессируют на своей мембране специфический вариант рецептора эпидермального фактора роста III (EGFRvIII), посредством которого происходит постоянная внутриклеточная сигнализация по Akt-пути — что характерно для ОСК [24]. Исследования на генно-инженерных глиальных клетках показали, что повышенная экспрессия EGFRvIII приводит в формированию опухолевой ткани [24]. Опыты с применением ингибиторов Akt-сигнального пути с помощью специальных фармакологических агентов (SH-6 или LY294002) продемонстрировали многообещающие результаты. Так, при добавлении указанных агентов в культуру ОСК глиомы отмечается нарушение миграции и инвазии, снижение способности ОСК формировать нейросферы, а также индуцируются процессы апоптоза в ОСК [9,29].

WNT/ β -катенин внутриклеточный путь

WNT/ β -катенин — внутриклеточный путь, которому также придается важнейшее значение в патогенезе глиальных опухолей головного мозга. У данного внутриклеточного каскада обнаружены мутации гена APC (adenomatous polyposis coli) и E-кадгерина. Показано, что для глиом низкой степени злокачественности, в отличие от глиом более высокой степени злокачественности, характерна делеция APC [2]. Однако, утрата гена белка E-кадгерина и накопление в ядре опухолевых клеток присущи большинству злокачественных форм глиальных опухолей. Ген APC в клетке регулирует активность WNT/ β -катенинового каскада и тем самым выполняет туморсупрессорную функцию, а E-кадгерин в свою очередь значительно снижает опухолевую инвазию и рост [17]. Нарушение данной регуляции ген — белок в ОСК, приводит к неадекватной активации WNT/ β -катенин пути и безудержной пролиферации последних с формированием опухолевой ткани.

Hedgehog- и Notch- внутриклеточные каскады

Немаловажным клеточным сигнальным путем является Hh-путь (hedgehog), имеющий в своем арсенале большое количество генов. Гены Hh-пути отвечают за такие важнейшие клеточные процессы, как рост и пролиферация, ангиогенез, матричное ремоделирование и поддержание гомеостаза в ОСК [31]. Работа Hh-пути выглядит следующим образом. Hh-гены экспрессируют белки, подавляющие активность гена PTCH. В свою очередь ген PTCH активизирует работу трансмембранного СМО-белка, что приводит к реализации клеточного сигнала и синтезу GLI-транскрипционных факторов (GLI1, GLI2 и GLI3). Notch-внутриклеточный каскад представляет собой основной путь передачи сигналов от цитоплазматической мембраны к клеточному ядру с помощью целого ряда белков (Notch1-4). Экспрессия HES1 обнаружена практически во всех типах глиальных опухолей и часто сопряжена с коэкспрессией Jagged-лиганда, Notch1 и Notch2 [23]. Современные стратегии таргетной терапии зачастую направлены на блокирование одного сигнального пути. Однако, опухолевый рост представляет собой сложный ансамбль взаимодействий онкогенных факторов клеточного роста и сигнальных путей, а потому перспективным направлением таргетной терапии является разработка агентов, блокирующих несколько внутриклеточных каскадов.

ОСК (CD133+) малочувствительны к современным химиопрепаратам, применяемым в терапии глиом, в частности, к темозоломиду. Только сублетальные дозы препарата индуцировали апоптоз и ингибировали пролиферацию ОСК. Устойчивость к темозоломиду объясняется наличием метилглутамин-ДНК-метилтрансферазы, которая подавляет его действие [5]. Сопоставление содержания данного фермента в ОСК больных с глиобластомами и клинической эффективности темозоломида показало — чем выше уровень фермента в организме пациента, тем ниже активность темозоломида [43]. Облучение глиальной опухоли в терапевтическом диапазоне не влияет на ОСК,

и более того – имеются данные, что облучение низкими дозами усиливает агрессивность и резистентность опухолевых клеток за счет 10-20-кратного увеличения содержания белка сурвивина, ответственного за устойчивость к химио- и лучевой терапии [13,44]. Важное значение для ОСК, помимо молекулы промиллина-1, имеет экспрессия и других белковых агентов, в частности белка нестина, характерного для стволовых нервных клеток и ранних прогениторных клеточных популяций.

Следует упомянуть результаты изучения 2 групп мультиформных глиобластом, содержащих либо много, либо мало CD133+ клеток в опухоли, согласно которым эти варианты опухоли имели идентичную, характерную для этих глиобластом гистологическую картину. Однако клетки глиобластом, в которых CD133+ клеток было мало, имели более высокий пролиферативный и ангиогенный потенциал, чем опухоли, в которых этих клеток было много [42]. Авторы исследований пришли к заключению, что вопреки многочисленным исследованиям есть основание полагать, что CD133– клетки глиобластом также способны индуцировать рост опухоли. Причина таких противоречий в результатах пока что не ясна, возможно, присутствуют и другие иницирующие рост опухоли клетки, которые не экспрессируют CD133+ маркер.

Химиорезистентность клеток глиом считается одной из причин их прогрессивного роста. Последними исследованиями доказано, что ОСК резистентны к современным таргетным препаратам [34]. Известно много механизмов устойчивости опухолевых клеток к химиопрепаратам. Одним из механизмов химиорезистентности при глиомах может быть повышенная экспрессия молекул-транспортеров, которые выталкивают из клетки токсические агенты [25]. SP-клетки, первоначально описанные как первичные примитивные CD133+ ОСК, имеют свойство выталкивать из клетки липофильный краситель Hoechst 33342, что также является проявлением химиорезистентности [19,40]. В то же время нормальные СК чувствительны к химиотерапевтическим агентам [32,44]. Применение BCNU, цисплатина или цитарабина вызывало у мышей повреждение физиологических мест расположения стволовых клеток, так называемых «нейрогенных ниш» (субвентрикулярная зона третьего желудочка, зубчатая извилина гиппокампа, мозолистое тело). Уязвимость НСК и их прогениторов к химиотерапевтическим средствам является одним из отличий нормальных стволовых клеток и ОСК.

Гетерогенность глиобластом и пластичность ОСК

В настоящее время, большинство исследований в области противоопухолевой терапии глиом высокой степени злокачественности направлены на уничтожение популяции ОСК. При этом эффективность терапии всецело будет зависеть от так называемой «стволовости» опухолевой ткани, которая определяется генетическими, эпигенетическими механизмами, ее микроокружением, а также интерконверсией опухолевых клеток в ОСК [18]. Благодаря указанным свойствам глиобластомы приобретают устойчивость

к различным методам лучевой и химиотерапии. Доказано, что опухолевые клетки при действии неблагоприятных факторов внешнего микроокружения (чаще гипоксия), способны приобретать свойства клеточной пластичности, которая заключается в их дедифференцировке и последующему приобретению фенотипа ОСК [22,38]. Существующие модели глиобластом также наглядно демонстрируют пластичность опухолевых клеток и их способность приобретать свойства ОСК под действием различных факторов микроокружения. Это означает, что многие клетки опухоли, в зависимости от степени их «стволовости» способны выступать в роли ОСК и, как следствие, быть источником опухолевой прогрессии глиобластом [7, 45].

Как известно, ОСК глиом обладают устойчивостью к различным методам противоопухолевой терапии. Auffinger и соавт. в своем исследовании на клеточной линии глиобластомы описали механизмы устойчивости к химиотерапии (темозолomid) опухолевой ткани [4]. При введении терапевтических доз темозоломида в опухоль, в течение 3 месяцев популяция ОСК как *in vitro*, так и *in vivo* увеличилась в несколько раз. С помощью генетического анализа ткани опухоли ученые доказали, что увеличение количества ОСК происходит за счет интерконверсии опухолевых клеток глиобластомы с высокой степенью «стволовости», которые начинают активно экспрессировать клеточные маркеры ОСК: CD133, Sox2, Oct4 и нестин. Кроме того, именно новообразованные ОСК служат источником роста и прогрессии глиобластомы [21].

Таким образом, теория об ОСК имеет не только теоретическое значение для понимания патогенеза глиом, она представляет новые подходы, новую стратегию в терапии глиальных опухолей, которая должна строиться на учете различий между нормальными и опухолевыми стволовыми клетками, клеточных сигнальных путей ОСК, механизмов интерконверсии опухолевых клеток в ОСК, особенностей синтеза белковых маркеров, что в конечном итоге должно приводить к гибели ОСК и сохранению НСК организма, необходимых для восстановления неврологического дефицита. Эти воздействия должны быть направлены на различные процессы, связанные с индукцией ОСК опухолей мозга.

Следовательно, теория ОСК является весьма перспективной для онкологии, в частности для нейроонкологии. Она позволяет углубить знания о природе опухолей и объясняет причины неэффективности различных методов лечения при глиобластомах, особенности их быстрого инвазивного роста, рецидивирования и резистентностью к химио- и лучевой терапии. Если, например, ОСК, вышедшие из первичного очага опухоли, посредством терапевтических агентов превратить в дифференцированную популяцию клеток, которая не сможет мигрировать в отдаленные от опухоли участки мозга, то такие клетки не смогут вызывать продолженный рост или рецидив опухоли. Прививка ОСК, выделенных из опухоли, иммунодефицитным животным является лабораторной моделью для изучения свойств ОСК, а так же эффективности различных методов лечения. Подробное изучение молекулярных механизмов

нарушения процессов дифференцировки и пролиферации ОСК, а также их антигенных свойств позволит определить новые перспективные подходы в лечении глиобластом.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

Литература

1. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лошаков В.А., Кривошапкин А.Л., Корниенко В.Н., Шишкина Л.В. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2006. – № 2. – С. 3-11.
2. Adachi K., Mirzadeh Z., Sakaguchi M., Yamashita T., Nikolcheva T., Gotoh Y., Karriah Y., Osland T. Beta-catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25. – P. 2827-2836.
3. Al-Hajj M., Becker M.W., Wicha M., Denonville F., Kesler T. Therapeutic implications of cancer stem cells // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2004. – Vol. 14. – P. 43-47.
4. Auffinger N., Modrek A., Placantonakis D., Skandalakis U., Whitesnow R. Glioblastoma stem cells: molecular characteristics and therapeutic implications // *World J. Stem. Cells*. – 2014. – Vol. 6. – P. 230-238.
5. Beier D., Rohrl S., Pillai D.R., Pfiffer A. Temozolomide preferentially depletes cancer stem cells in glioblastoma // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, № 14. – P. 5706-5715.
6. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3. – P. 730-734.
7. Chaffer C.L., Brueckmann P., Scheel O., Hendriks M. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 108. – P. 7950-7955.
8. Chaichana K.L., McGirt M.J., Frazier J., Nouer M. Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection // *J. Neurooncol.* – 2008. – Vol. 89, № 2. – P. 219-224.
9. Choe G., Horvath S., Cloughesy T.F., Crosby K., Seligson D., Palotie A., Balotelli T. Analysis of the phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway in glioblastoma patients in vivo // *Cancer Res.* – 2010 – Vol. 63. – P. 2742-2746.
10. Daou M.C., Smith T.W., Litofsky N.S., Hsieh C.C., Ross A.H. Doublecortin is preferentially expressed in invasive human brain tumors // *Acta Neuropathol.* – 2005. – Vol. 110. – P. 472-480.
11. Dietrich J., Imitola J., Kesari S. Mechanisms of disease: the role of stem cells in the biology and treatment of gliomas // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. 393-404.
12. Dressel S.E., Najbauer J., Johnston H.F., Rmitter K., De Rossi H. Neural stem cell targeting of glioma is dependent on phosphoinositide 3-kinase signaling // *Stem Cells*. – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 1575-1586.
13. Eramo A., Lotti F., Sette G., Magnusson E. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population // *Cell Death Differ.* – 2008. – Vol. 15. – P. 504-514.
14. Gallinoro R., Neymar E., Komisky U., Fred K. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 64. – P. 711-721.
15. Gleeson J.G., Allen K.M., Fox J.W., Lamperti E.D., Berkovic S., Scheffer I., Cooper E.C., Dobyns W.B., Minnerath S.R., Ross M.E, Walsh C.A. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human Xlinked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein // *Cell*. – 1998. – Vol. 92. – P. 63-72.
16. Griffero F., Daga A., Marubbi D., Capra M.C., Melotti A., Pattarozzi A. Different response of human glioma tumor-initiating cells to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 7138-7148.
17. Grigoryan T., Wend P., Klaus A., Birchmeier W. Deciphering the function of canonical Wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice // *Genes Dev.* – 2011. – Vol. 22. – P. 308-341.
18. Heesanen O., Demko A., Zucarello D., Thornton J. Neural stem cell migration toward gliomas in vitro // *Neuro Oncol.* – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 476-484.
19. Hemmati H.D., Nakano I., Lazareff J.A. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 100, № 25. – P. 178-183.
20. Holland E.C. Glioblastoma multiforme: the terminator // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 97, № 12. – P. 42-44.
21. Marjanovi N.D., Weinberg Y.U., Chaffer C.L. Cell plasticity and heterogeneity in cancer // *Clin. Chem.* – 2013. – Vol. 59. – P.168-179.
22. McGirt M.J., Chaichana K.L., Attenello F.J., Ott R. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 63, № 4. – P. 700-705.
23. Mizutani K., Yoon K., Dang L., Tokunaga A., Gaiano N. Differential Notch signalling distinguishes neural stem cells from intermediate progenitors // *Nature*. – 2009. – Vol. 449. – P. 351-355.
24. Moscatello D.K., Holgado-Madruga M., Emler D.R., Montgomery R.B., Wong A.J. Constitutive activation of phosphatidylinositol 3-kinase by a naturally occurring mutant epidermal growth factor receptor // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 273. – P. 200-206.
25. Pesonen H., Pitkkamaki R., Johnson T. Applying the principles of stem-cell biology to cancer // *Nat. Rev. Cancer*. – 2003. – Vol. 3. – P. 895-902.
26. Reyes J., McDavid C.J., Price M.F., Budaj P. Stem cells, cancer and cancer stem cells // *Nature*. – 2011. – Vol. 414. – P. 105-111.
27. Ribertsoni L., Kennedy D.G., Pizarro C., Kahn Y., Lahm P., Phoeller R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells // *Nature*. – 2014. – Vol. 445. – P. 111-115.

28. Rich J.N., Hans C., Jones B., Iversen E.S., McLendon R.E., Rasheed B.K., Dobra A., Dressman H.K., Bigner D.D., Nevins J.R., West M. Gene expression profiling and genetic markers in glioblastoma survival // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 4051-4058.
29. Schweinsteiger B.O., Przylecki W., Yang W., Ollson A., Petruzalek J. Brain tumor tropism of transplanted human neural stem cells is induced by vascular endothelial growth factor // *Neoplasia.* – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. 623-629.
30. Serfozo P., Schlarman M.S., Pierret C., Kunitz K., Ekman-Larsson J. Selective migration of neuralized embryonic stem cells to stem cell factor and media conditioned by glioma cell lines // *Cancer Cell Int.* – 2006. – Vol. 6. – P. 234-238.
31. Shahi M.H., Lorente A., Castresana J.S. Hedgehog signalling in medulloblastoma, glioblastoma and neuroblastoma // *Oncol. Rep.* – 2013. – Vol. 19. – P. 681-688.
32. Singarah S.K., Clarke I.D., Terasaki M., Pak K., Johnson T. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 63. – P. 21-28.
33. Singh S.K., Hawkins C., Clarke I.D., Gonzales H. Identification of human brain tumour initiating cells // *Nature.* – 2004. – Vol. 432. – P. 396-400.
34. Suetsugu A., Nagaki M., Aoki H., Shimitsu K., Takoguchi R. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 351. – P. 820-824.
35. Sumann L., Killorn J., Fisher M. Neuronally expressed stem cell factor induces neural stem cell migration to areas of brain injury // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 113, № 9. – P. 1364-1374.
36. Tang N.G., Park C.Y., Ailles L.E., Oularsson H., Tokurk V. The cancer stem cell hypothesis: a work in progress // *Lab Invest.* – 2006. – Vol. 86. – P. 1203-1207.
37. Tang N.G., Patvarol L., Redertos H., Menez P. Prostate cancer stem/progenitor cells: Identification, characterization, and implications // *Mol. Carcinog.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1-14.
38. Turris S.M., Lin S.H., Logothetis C.J. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 3, № 8. – P. 508-513.
39. Wang J.C., Lapidot T., Terravainen U., Salmela T., Koivu M. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukaemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. – P. 2406-2414.
40. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 5. – P. 492-507.
41. Wicha M.S., Liu S., Dontu G. Cancer stem cells: an old idea – a paradigm shift // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 1883-1890.
42. Widderstorm D., Hopkins W., Eichel F., McDavid C., Roehell G. MCP-1 induces migration of adult neural stem cells // *Eur. J. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 83, № 8. – P. 381-387.
43. Xu F., Zhu J.H. Malignant gliomas and neuronal stem cells // *Neurosci Bull.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 261-277.
44. Yang X.H., Wu Q.L., Yu X.B., Xu C.X., Ma B.F., Zhang X.M., Li S.N., Lahn B.T., Xiang A.P. Nestin expression in different tumours and its relevance to malignant grade // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61. – P. 467-473.
45. Zucker E., Röhl R., Pillai D., Samii M., Loui R. Cancer stem cells plasticity // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 78. – P. 5706-5715.

References

1. Konovalov A.N., Potapov A.A., Loshakov V.A., Krivoshapkin A.L., Kornienko V.N., Shishkina L.V. The standards, guidelines and options in the treatment of glial brain tumors in adults // *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko.* – 2006. – № 2. – P. 3-11.
2. Adachi K., Mirzadeh Z., Sakaguchi M., Yamashita T., Nikolcheva T., Gotoh Y., Karriah Y., Osland T. Beta-catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone // *Stem Cells.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2827-2836.
3. Al-Hajj M., Becker M.W., Wicha M., Denonville F., Kesler T. Therapeutic implications of cancer stem cells // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2004. – Vol. 14. – P. 43-47.
4. Auffinger N., Modrek A., Placantonakis D., Skandalakis U., Whitesnow R. Glioblastoma stem cells: molecular characteristics and therapeutic implications // *World J. Stem. Cells.* – 2014. – Vol. 6. – P. 230-238.
5. Beier D., Rohrl S., Pillai D.R., Pfiffer A. Temozolomide preferentially depletes cancer stem cells in glioblastoma // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, № 14. – P. 5706-5715.
6. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell // *Nat Med.* – 1997. – Vol. 3. – P. 730-734.
7. Chaffer C.L., Brueckmann P., Scheel O., Hendriks M. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 108. – P. 7950-7955.
8. Chaichana K.L., McGirt M.J., Frazier J., Nouer M. Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection // *J. Neurooncol.* – 2008. – Vol. 89, № 2. – P. 219-224.
9. Choe G., Horvath S., Cloughesy T.F., Crosby K., Seligson D., Palotie A., Balotelli T. Analysis of the phosphatidylinositol 3'-kinase signaling pathway in glioblastoma patients in vivo // *Cancer Res.* – 2010 – Vol. 63. – P. 2742-2746.
10. Daou M.C., Smith T.W., Litofsky N.S., Hsieh C.C., Ross A.H. Doublecortin is preferentially expressed in invasive human brain tumors // *Acta Neuropathol.* – 2005. – Vol. 110. – P. 472-480.
11. Dietrich J., Imitola J., Kesari S. Mechanisms of disease: the role of stem cells in the biology and treatment of gliomas // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. 393-404.
12. Dressel S.E., Najbauer J., Johnston H.F., Rmitter K., De Rossi H. Neural stem cell targeting of glioma is dependent on phosphoinositide 3-kinase signaling // *Stem Cells.* – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 1575-1586.

13. Eramo A., Lotti F., Sette G., Magnusson E. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population // *Cell Death Differ.* – 2008. – Vol. 15. – P. 504-514.
14. Gallinoro R., Neymar E., Komisky U., Fred K. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 64. – P. 711–721.
15. Gleeson J.G., Allen K.M., Fox J.W., Lamperti E.D., Berkovic S., Scheffer I., Cooper E.C., Dobyns W.B., Minnerath S.R., Ross M.E., Walsh C.A. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human Xlinked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein // *Cell.* – 1998. – Vol. 92. – P. 63-72.
16. Griffero F., Daga A., Marubbi D., Capra M.C., Melotti A., Pattarozzi A. Different response of human glioma tumor-initiating cells to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 7138-7148.
17. Grigoryan T., Wend P., Klaus A., Birchmeier W. Deciphering the function of canonical Wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice // *Genes Dev.* – 2011. – Vol. 22. – P. 308-341.
18. Heesanen O., Demko A., Zucarello D., Thornton J. Neural stem cell migration toward gliomas in vitro // *Neuro Oncol.* – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 476-484.
19. Hemmati H.D., Nakano I., Lazareff J.A. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 100, № 25. – P. 178-183.
20. Holland E.C. Glioblastoma multiforme: the terminator // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 97, № 12. – P. 42-44.
21. Marjanovi N.D., Weinberg Y.U., Chaffer C.L. Cell plasticity and heterogeneity in cancer // *Clin. Chem.* – 2013. – Vol. 59. – P. 168-179.
22. McGirt M.J., Chaichana K.L., Attenello F.J., Ott R. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 63, № 4. – P. 700-705.
23. Mizutani K., Yoon K., Dang L., Tokunaga A., Gaiano N. Differential Notch signalling distinguishes neural stem cells from intermediate progenitors // *Nature.* – 2009. – Vol. 449. – P. 351-355.
24. Moscatello D.K., Holgado-Madruga M., Emler D.R., Montgomery R.B., Wong A.J. Constitutive activation of phosphatidylinositol 3-kinase by a naturally occurring mutant epidermal growth factor receptor // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 273. – P. 200-206.
25. Pesonen H., Pitkkamaki R., Johnson T. Applying the principles of stem-cell biology to cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – Vol. 3. – P. 895-902.
26. Reyes J., McDavid C.J., Price M.F., Budaj P. Stem cells, cancer and cancer stem cells // *Nature.* – 2011. – Vol. 414. – P. 105-111.
27. Ribertsoni L., Kennedy D.G., Pizarro C., Kahn Y., Lahm P., Phoeller R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells // *Nature.* – 2014. – Vol. 445. – P. 111-115.
28. Rich J.N., Hans C., Jones B., Iversen E.S., McLendon R.E., Rasheed B.K., Dobra A., Dressman H.K., Bigner D.D., Nevins J.R., West M. Gene expression profiling and genetic markers in glioblastoma survival // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 4051-4058.
29. Schweinsteiger B.O., Przylecki W., Yang W., Ollson A., Petruzalek J. Brain tumor tropism of transplanted human neural stem cells is induced by vascular endothelial growth factor // *Neoplasia.* – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. 623-629.
30. Serfozo P., Schlarman M.S., Pierret C., Kunitz K., Ekman-Larsson J. Selective migration of neuralized embryonic stem cells to stem cell factor and media conditioned by glioma cell lines // *Cancer Cell Int.* – 2006. – Vol. 6. – P. 234-238.
31. Shahi M.H., Lorente A., Castresana J.S. Hedgehog signalling in medulloblastoma, glioblastoma and neuroblastoma // *Oncol. Rep.* – 2013. – Vol. 19. – P. 681-688.
32. Singarah S.K., Clarke I.D., Terasaki M., Pak K., Johnson T. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 63. – P. 21-28.
33. Singh S.K., Hawkins C., Clarke I.D., Gonzales H. Identification of human brain tumour initiating cells // *Nature.* – 2004. – Vol. 432. – P. 396-400.
34. Suetsugu A., Nagaki M., Aoki H., Shimitsu K., Takoguchi R. Characterization of CD133+ hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 351. – P. 820-824.
35. Sumann L., Killorn J., Fisher M. Neuronally expressed stem cell factor induces neural stem cell migration to areas of brain injury // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 113, № 9. – P. 1364-1374.
36. Tang N.G., Park C.Y., Ailles L.E., Oularsson H., Tokurk V. The cancer stem cell hypothesis: a work in progress // *Lab Invest.* – 2006. – Vol. 86. – P. 1203-1207.
37. Tang N.G., Patvarol L., Redertos H., Menez P. Prostate cancer stem/progenitor cells: Identification, characterization, and implications // *Mol. Carcinog.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1-14.
38. Turriss S.M., Lin S.H., Logothetis C.J. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 3, № 8. – P. 508-513.
39. Wang J.C., Lapidot T., Terravainen U., Salmela T, Koivu M. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukaemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase // *Blood.* – 1998. – Vol. 91. – P. 2406-2414.
40. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 5. – P. 492-507.
41. Wicha M.S., Liu S., Dontu G. Cancer stem cells: an old idea – a paradigm shift // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 1883-1890.
42. Widderstorm D., Hopkins W., Eichel F., McDavid C., Roehell G. MCP-1 induces migration of adult neural stem cells // *Eur. J. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 83, № 8. – P. 381-387.
43. Xu F., Zhu J.H. Malignant gliomas and neuronal stem cells // *Neurosci Bull.* – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 261-277.

44. Yang X.H., Wu Q.L., Yu X.B., Xu C.X., Ma B.F., Zhang X.M., Li S.N., Lahn B.T., Xiang A.P. Nestin expression in different tumours and its relevance to malignant grade // J. Clin. Pathol. – 2008. – Vol. 61. – P. 467-473.

45. Zucker E., Röhrli R., Pillai D., Samii M., Loui R. Cancer stem cells plasticity // Cancer Res. – 2008. – Vol. 78. – P. 5706-5715.

Сведения об авторах

Бывальцев Вадим Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом нейрохирургии, ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет МЗ РФ, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», ведущий научный сотрудник лаборатории бор-нейтрон захватной терапии Института ядерной физики СО РАН, профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной академии последипломного образования, ведущий научный сотрудник Иркутского научного центра травматологии и хирургии.

Адрес: 664082, г. Иркутск, ул. Боткина г. 10; тел. 8(3952)638528; e-mail: byval75vadim@yandex.ru.

Степанов Иван Андреевич – аспирант курса нейрохирургии, ГБОУ ВПО Иркутского государственного медицинского университета МЗ РФ.

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, г. 14; тел. 8(3952) 638528; e-mail: edmoilers@mail.ru.

Бельх Евгений Георгиевич – младший научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии

Адрес: 664082, г. Иркутск, ул. Боткина г.10; тел. 8 (3952)638528; e-mail: e.belykh@yandex.ru.

Ярулина Анна Исмагиловна – аспирант курса нейрохирургии, ГБОУ ВПО Иркутского государственного медицинского университета МЗ РФ.

Адрес: 664082, г. Иркутск, ул. Боткина 10; тел. 8 (3952)638528; e-mail: yarullinaai@yahoo.com.

Authors

Byvaltsev Vadim Anatolyevich – Dr. Med. Sc., Professor, Head of the Neurosurgery Course of the Irkutsk State Medical University, the Chief Neurosurgeon of the Health Department of «Russian Railways», Leading Researcher at the Laboratory of boron-neutron capture therapy, Institute of Nuclear Physics SB RAS, Professor of the Department of Traumatology, Orthopaedics and Neurosurgery, Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, Leading Researcher of the Irkutsk Scientific Center of Traumatology and Surgery.

Address: 10, Botkin Str., 664082, Irkutsk, RF; Phone 8 (3952) 638528; e-mail: byval75vadim@yandex.ru.

Stepanov Ivan Andreevich – Graduate Student of the Course of Neurosurgery, Irkutsk State Medical University.

Address: 14, Krasnoe Vosstanie Str., Irkutsk, 664003, RF; Phone 8 (3952) 638528; e-mail: edmoilers@mail.ru.

Belykh Evgeniy Georgievich – Jr. Researcher, Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology.

Address: 10, Botkin Str., Irkutsk, 664082, RF; Phone 8 (3952) 638528; e-mail: e.belykh@yandex.ru.

Yarullina Anna Ismagilovna – Graduate Student of the Course of Neurosurgery, Irkutsk State Medical University.

Address: 10, Botkin Str., Irkutsk, 664082, RF; Phone 8 (3952) 638528; e-mail: yarullinaai@yahoo.com.

© КОМАРОВА М. А., НАРОДОВ А. А., ЗАМАЙ Т. Н.

УДК 577.29

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АПТАМЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М. А. Комарова^{1,2}, А. А. Народов^{1,2}, Т. Н. Замай²

¹ Красноярский научный центр СО РАН, председатель президиума – академик РАН В. Ф. Шабанов; лаборатория биоманнитных материалов и биосенсоров, руководитель – д. ф.-м. н., проф. П. Д. Ким;

² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов, лаборатория биомолекулярных и медицинских технологий, руководитель – д. б. н. А. С. Замай.

Резюме. В статье представлен обзор селекции аптамеров к клеткам глиомы головного мозга. Показаны примеры их практического применения для создания средств диагностики и терапии злокачественных новообразований. Сделан вывод о том, что аптамеры являются перспективными биофармацевтическими препаратами и на их основе возможно создание средств диагностики, терапии и адресной доставки диагностических и терапевтических средств к опухолевым клеткам головного мозга.

Ключевые слова: глиома головного мозга, аптамеры, диагностика, терапия.

PERSPECTIVES OF APTAMERS USING IN THE DIAGNOSTICS AND THERAPY OF THE CEREBRAL MALIGNANT NEOPLASMS

M. A. Komarova^{1,2}, A. A. Narodov^{1,2}, T. N. Zamay²

¹Krasnoyarsk scientific center RAS, ²Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. The article provides an overview of the aptamers selection to cells of the cerebral glioma. It were showed the examples of their practical applying for the creating the diagnostics and therapy tools for malignant tumors. It was concluded that aptamers are perspective biopharmaceuticals and on its basis it is possible to provide means of diagnosis, therapy and targeted delivery of diagnostic and therapeutic agents to tumor cells in the brain.

Key words: cerebral glioma, aptamers, diagnostics, therapy.