

Д.Ф. Глузман, А.А. Фильченков, Т.С. Ивановская

Молекулярные маркеры поверхностных мембран для идентификации популяций стволовых клеток опухолей (систематический обзор)

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Современные представления о стволовых клетках опухолей (СКО) можно рассматривать как инновационную концепцию в изучении природы опухолевого роста с возможностью широкого применения в клинической онкологии. В настоящем обзоре проведен анализ нынешнего состояния и перспективных направлений поиска молекулярных маркеров, предназначенных для идентификации и выделения СКО. Рассматриваются комбинации маркеров, рекомендованных для изучения фенотипа СКО при глиобластоме, нейробластоме, плоскоклеточном раке головы и шеи, меланоме, гепатоцеллюлярном раке, мелкоклеточном раке легкого, раке желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, щитовидной железы, молочной железы, шейки матки, яичника, почки, предстательной железы, мочевого пузыря и остеогенной саркоме. Приведены известные к настоящему времени данные о генах, кодирующих маркерные молекулы СКО, их локализации на хромосомах и молекулярной массе соответствующих маркеров. Представлена краткая информация о молекулярных и функциональных особенностях 35 наиболее перспективных поверхностных маркеров СКО, включая 26 антигенов клеток человека, вошедших в кластеры дифференцировки (Cluster of Differentiation; CD). Дана также характеристика двух внутриклеточных белков — альдегиддегидрогеназы-1 и нестина, определение которых может быть использовано для выявления СКО. Оценивается возможность участия феномена эпителиально-мезенхимального перехода в образовании популяции СКО. Обсуждается проблема разработки методов таргетной терапии, направленной на эрадикацию СКО и не вызывающей повреждений нормальных стволовых клеток соответствующих органов и тканей.

Ключевые слова: биомаркеры солидных опухолей, микроРНК, внутриопухолевая гетерогенность, эпителиально-мезенхимальный переход, таргетная терапия, обзор

Введение

Сторонники двух основных моделей канцерогенеза (стохастической и иерархической) по-разному объясняют фенотипическую и функциональную гетерогенность клеточного состава опухоли. Согласно первой модели, все клетки новообразования обладают равным потенциалом — способностью к самоподдержанию, возможностью вступать в митотический цикл и инициировать развитие опухоли. В отличие от этого, иерархическая модель предполагает, что вызывать возникновение того или иного новообразования может лишь небольшая популяция неопластических клеток, получивших название стволовых клеток опухоли (СКО). Иницирующие развитие и прогрессию опухоли СКО дают начало более дифференцированным клеткам-потомкам, составляющим основную массу новообразования и определяющим внутриопухолевую гетерогенность. В соответствии с принятой в 2006 г. на рабочем совещании Американской ассоциации исследований рака (AACR) формулировкой, СКО рассматривается как «такая клетка в опухоли, которая обладает способностью к самообновлению и генерированию гетерогенных линий опухолевых клеток, составляющих массу опухоли» [1].

СКО характеризуются наличием на поверхностных мембранах специфических антигенов, устойчивостью к терапевтическим воздействиям. Убедительные доказательства в пользу наличия СКО удалось получить благодаря разработке способов гетеротрансплантации неопластических клеток мышам с выраженным комбинированным иммунодефицитом, созданию гибридной технологии получения моноклональных антител (MkAb) к широкому спектру дифференцировочных антигенов клеток человека и внедрению метода проточной цитометрии, позволившему автоматически осуществлять сортировку клеток, основываясь на наличии на их поверхности уникальных молекулярных маркеров [2–4].

Первые несомненные доказательства существования СКО были получены при изучении острых миелоидных лейкозов [5]. В последующие 10 лет СКО были выделены из основной

массы опухолевых клеток и охарактеризованы путем изучения их функциональных свойств, экспрессии специфических маркеров на поверхностных мембранах при раке молочной железы (2003 г.), опухолях головного мозга (2004 г.), множественной миеломе (2004 г.), раке легкого (2005 г.), предстательной железы (2005 г.), поджелудочной железы (2007 г.), толстого кишечника (2007 г.), печени (2008 г.), меланоме (2008 г.) [6, 7].

Идентификация СКО, составляющих во многих случаях незначительную часть всех клеточных элементов новообразования, но имеющих критическое значение для инициации злокачественного роста, возникновения рецидивов и метастазов, открывает новую эпоху в изучении биологии опухолей, имеет перспективы для более глубокого понимания механизмов канцерогенеза и разработки принципиально новой стратегии целевой (таргетной) терапии онкологических больных.

Происхождение стволовых клеток опухолей

СКО, способные к самообновлению и обладающие высокой пролиферативной активностью,

возникают в результате аккумуляции генетических изменений (мутаций онкогенов, генов-супрессоров, генов, ответственных за репарацию повреждений ДНК), эпигенетических нарушений (аномальное метилирование, модификация гистонов и др.) преимущественно в стволовых клетках соответствующих органов и тканей [8, 9]. При этом они в значительной степени сохраняют фенотипические признаки исходных нормальных стволовых клеток или их ближайших потомков — частично дифференцированных клеток-предшественников с ограниченным пролиферативным потенциалом.

Указанные функции СКО, содержащих различные молекулы адгезии, регулируются клеточными и внеклеточными факторами микроокружения, так называемыми тканевыми нишами. К числу наиболее изученных из них относятся стромальные клетки костного мозга, крипты в слизистой оболочке желудка и кишечника, гипоталамус в головном мозге. В контроле содержания СКО в составе новообразований различной локализации и гистогенеза принимают участие сигнальные системы и некоторые недавно открытые регуляторы активности (экспрессии) генов, такие как микроРНК.

Таблица 1. Молекулярные маркеры, используемые для идентификации и выделения стволовых клеток солидных опухолей

Тип опухоли	Маркеры*	Источник литературы
Глиобластома	CD133 ⁺ , A2B5 ⁺ , нестин ⁺ , CD15 ⁺ , CD44 ⁺ , ALDH1 ⁺	[10–12]
Нейробластома	CD117 ⁺ , CD114 ⁺ , CD133 ⁺ , нестин ⁺ , CD44 ⁺ , CD24 ⁺ , ALDH1 ⁺ , LGR5 ⁺ , CD338 ⁺	[13–14]
Плоскоклеточный рак головы и шеи	CD24 ⁺ , CD29 ⁺ , CD10 ⁺ , CD271 ⁺ , CD44 ⁺ , CD98 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD133 ⁺ , нестин ⁺ , MET ⁺	[15–17]
Рак щитовидной железы	CD13 ⁺ , CD15 ⁺ , CD24 ⁺ , CD44 ⁺ , CD90 ⁺ , CD117 ⁺ , CD133 ⁺ , CD166 ⁺ , CD326 ⁺ , ALDH1 ⁺ , LGR5 ⁺	[18, 19]
Меланома	ABCB5 ⁺ , CD133 ⁺ , CD20 ⁺ , CD271 ⁺ , ABCA1 ⁺	[20–22]
Мелкоклеточный рак легкого	CD133 ⁺ , CD44 ⁺ , CD90 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD338 ⁺	[23, 24]
Рак желудка	CD44 ⁺ , CD90 ⁺ , LGR5 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD133 ⁺ , CD71 ⁺ , CD326 ⁺ , нестин ⁺	[25–27]
Рак толстой и прямой кишки	CD44 ⁺ , CD44v6 ⁺ , CD49f ⁺ , CD133 ⁺ , CD166 ⁺ , CD326 ⁺ , CD10 ⁺ , ALDH1 ⁺	[28, 29]
Рак поджелудочной железы	CD133 ⁺ , CD24 ⁺ , CD44 ⁺ , CD326 ⁺ , MET ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD243 ⁺ , нестин ⁺ , CD338 ⁺ , CD184 ⁺ , LGR5 ⁺	[30–32]
Гепатоцеллюлярный рак	CD326 ⁺ , CD133 ⁺ , CD90 ⁺ , CD44 ⁺ , CD13 ⁺ , CD117 ⁺ , CD338 ⁺ , ALDH1 ⁺	[33, 34]
Рак молочной железы	CD24 ^{-/low} , CD29 ⁺ , CD44 ⁺ , CD326 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD49f ⁺ , нестин ⁺ , CDH3 ⁺	[35–37]
Рак шейки матки	CD338 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD133 ⁺ , CD49f ⁺ , CD166 ⁺ , CD49b/CD29 (α ₂ β ₁ -интергрин) ⁺ , TACSTD2 ⁺ , CD117 ⁺ , LGR5 ⁺	[38, 39]
Рак яичника	CD24 ⁺ , CD44 ⁺ , CD117 ⁺ , CD133 ⁺ , ROR1 ⁺ , CD326 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD338 ⁺ , CDw293 ⁺ , нестин ⁺ , CD184 ⁺	[40–42]
Рак почки	CD133 ⁺ , CD105 ⁺ , CD44 ⁺ , CD24 ⁺ , ALDH1 ⁺ , ABCB5 ⁺	[43, 44]
Рак предстательной железы	CD338 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD44 ⁺ , CD49f ⁺ , CD133 ⁺ , CD166 ⁺ , CD49b/CD29 (α ₂ β ₁ -интергрин) ⁺ , нестин ⁺ , TACSTD2 ⁺	[44–47]
Рак мочевого пузыря	CD44 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD47 ⁺ , CD49 ⁺ , CD274 ⁺	[44, 48, 49]
Остеогенная саркома	CD24 ⁺ , CD44 ⁺ , ALDH1 ⁺ , CD117 ⁺ , CD133 ⁺ , CD271 ⁺ , ABCA5 ⁺ , CD338 ⁺ , нестин ⁺ , CD293 ⁺ , CD184 ⁺	[50–52]

* Группы маркеров СКО для каждого типа опухолей сформированы в произвольном порядке
 Сокращения: A2B5 – эпитоп, распознающийся антителами A2B5, принадлежит к семейству сиалоганглиозидов; ABCA1/5 – ATP binding cassette subfamily A member 1/5 (1-й и 5-й члены подсемейства А АТФ-связывающих кассетных транспортеров); ABCB5 – ATP binding cassette subfamily B member 5 (5-1 член подсемейства В АТФ-связывающих кассетных транспортеров); ALDH1 – aldehyde dehydrogenase 1 (альдегиддегидрогеназа-1); CDH3 – cadherin 3 (кадгерин-3); LGR5 – leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5 (сопряженный с G-белком рецептор 5-го типа, содержащий богатые лейцином повторы); ROR1 – receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1 (рецептор семейства ROR с тирозин-специфической киназной активностью); TACSTD2 (TROP2) – tumor associated calcium signal transducer 2 (ассоциированный с опухолью трансдуктор кальциевых сигналов 2-го типа)

Молекулярные маркеры стволовых клеток различных новообразований

Для идентификации СКО (табл. 1) используется определение антигенов поверхностных мембран, в том числе входящих в кластеры дифференцировки (Cluster of Differentiation; CD), которые были установлены на 11 Международных рабочих совещаниях по изучению дифференцировочных антигенов клеток человека (последнее совещание состоялось в 2014 г. в Воллонгонге, Австралия) [53, 54].

Маркерами СКО разных типов солидных опухолей могут служить представители надсемейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров, надсемейства иммуноглобулинов, надсемейства протеинкиназ, семейства интегринов, семейства пептидаз, семейства молекул адгезии эпителиальных клеток, семейства рецепторов гиалуроновой кислоты, надсемейства рецепторов сопряженных с G-белком, и ряда других семейств. В табл. 2 представлено распределение известных в настоящее время молекулярных маркеров СКО с учетом их принадлежности к основным надсемействам/семействам белков поверхностных мембран клеток.

Как можно убедиться, маркерами, которые наиболее часто используются для выявления СКО, являются антигены CD133, CD44, CD24, CD326, а также внутриклеточный белок ALDH1. Согласно результатам, которые касаются идентификации СКО представленных 17 ти-

пов солидных новообразований, положительный эффект достигается при применении молекулярных маркеров CD44, CD133, ALDH1, CD24 и CD326 — соответственно при 16, 15, 15, 8 и 7 типах новообразований (см. табл. 1). Достаточно часто в качестве маркеров также эффективно используются нестин (9 форм солидных опухолей), антигены CD338 (при 8 нозологических формах опухолей), CD117 (6 типов опухолей), CD49f и LGR5 (5 форм солидных опухолей). Если говорить об использовании различных комбинаций из числа известных маркеров, то положительный эффект при идентификации отдельных типов СКО достигается при следующих сочетаниях маркерных белков: 1) CD24⁺, CD44⁺, CD133⁺, ALDH1⁺; 2) CD44⁺, CD133⁺, ALDH1⁺, CD338⁺; 3) CD44⁺, CD133⁺, ALDH1⁺, CD326⁺; 4) CD44⁺, ALDH1⁺, CD117⁺, CD133⁺; 5) CD117⁺, CD133⁺, ALDH1⁺, CD338⁺; 6) CD24⁺, CD44⁺, CD133⁺, ALDH1⁺, CD338⁺; 7) CD117⁺, CD133⁺, CD44⁺, ALDH1⁺, CD338⁺. Важно отметить, что для выявления СКО при онкогематологических заболеваниях используются преимущественно другие антигены и их комбинации [55].

Подавляющее большинство представленных в табл. 1 молекулярных маркеров, определяющих фенотип СКО, представлено белками, экспрессирующимися на поверхностных мембранах клеток, и только два маркера — альдегиддегидрогеназа-1 (ALDH1) и нестин — внутриклеточными белками.

Таблица 2. Распределение маркеров стволовых клеток солидных опухолей по основным надсемействам (семействам) мембранных белков

Надсемейство/семейство	Маркер(ы)	Число маркеров
Надсемейство АТФ-связывающих кассетных транспортеров	ABCA1, ABCA5, ABCB5, CD243, CD338	5
Надсемейство иммуноглобулинов	CD47, CD90, CD166, CD274	4
Надсемейство протеинкиназ	MET, CD117, CDw293	3
Семейство интегринов	CD29, CD49b, CD49f	3
Семейство пептидаз	CD10, CD13	2
Семейство молекул адгезии эпителиальных клеток	TACSTD2, CD326	2
Семейство рецепторов гиалуроновой кислоты	CD44, CD44v6	2
Надсемейство рецепторов, сопряженных с G-белком	LGR5, CD184	2
Семейство рецепторов цитокинов	CD114	1
Надсемейство кадгеринов	CDH3	1
Семейство ROR рецепторов поверхностных мембран	ROR1	1
Семейство белков с 4 трансмембранными доменами	CD20	1
Семейство сиаломуцинов	CD24	1
Семейство рецепторов трансферрина	CD71	1
Семейство транспортеров растворенных веществ	CD98	1
Семейство рецепторов TGF-β	CD105	1
Семейство промиелинов	CD133	1
Надсемейство рецепторов TNF	CD271	1

Сокращения: TGF-β — transforming growth factor beta (трансформирующий фактор роста β); TNF — tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)

Таблица 3. Молекулярно-биологическая и функциональная характеристики маркеров стволовых клеток солидных опухолей*

Маркер	Название гена	Хромосомная локализация	Мол. масса, кД**	Функция
ABCA1	<i>ABCA1</i>	9q31.1	254,302	Регулятор выхода из клеток фосфатидилхолина; способствует образованию ЛВП
ABCA5	<i>ABCA5</i>	17q24.3	186,508	Возможно участие в процессинге аутолизосом
ABCB5	<i>ABCB5</i>	7p21.1	138,641	Регулятор дифференцировки клеток; играет роль в формировании МЛУ
ALDH1	<i>ALDH1A1</i>	9q21.13	54,862	Цитоплазматический фермент, участвующий в биосинтезе ретиноевой кислоты; способен проявлять широкую специфичность и окислять альдегиды <i>in vivo</i>
CDH3	<i>CDH3</i>	16q22.1	91,418	Взаимодействие с молекулой Р-кадгерина на других клетках определяет гетерогенный состав опухоли
LGR5	<i>LGR5</i>	12q21.1	99,998	Рецептор для спондинов R-типа; участвует в поддержании состава стволовых клеток кишечника в период постэмбрионального развития
c-MET	<i>MET</i>	7q31.2	155,541	Рецептор HGF; в период эмбрионального развития участвует в гаструляции и миграции клеток мышечной ткани, предшественников нейронов, ангиогенезе; у взрослого человека играет роль в заживлении ран, регенерации органов, дифференцировке и пролиферации кровяных клеток
ROR1	<i>ROR1</i>	1p31.3	104,283	Рецептор WNT5A; функция остается окончательно невыясненной
TACSTD2	<i>TACSTD2</i>	1p32.1	35,709	Может функционировать в качестве рецептора факторов роста; опосредует регуляторные сигналы Ca ²⁺
Нестин	<i>NES</i>	1q23.1	177,439	Участвует в формировании промежуточных филаментов; необходим для нормального развития мозга и пролиферации клеток-предшественников нейронов
Эпитоп A2B5	Гликофин-голипид			Стимулирует пролиферацию, миграцию и клоногенный рост клеток глиобластомы
CD10	<i>MME</i>	3q25.2	85,514	Эндопептидаза; участвует в протеолизе и инактивации опиоидных и других vasoактивных пептидов, -амилоида; проявляет активность эластазы
CD13	<i>ANPEP</i>	15q26.1	109,540	Экзопептидаза; в тонком кишечнике играет роль в расщеплении пептидов; участвует в процессинге пептидных гормонов, хемокинов и пептидов, связанных с молекулами ГКГС II класса; может играть роль в ангиогенезе; рецептор для содержащих NGR-мотив пептидов, которые распознают опухолевые клетки
CD15	Углеводная структура	–	–	Молекула клеточной адгезии; опосредует фагоцитоз и хемотаксис нейтрофилов
CD20	<i>MS4A1</i>	11q12.2	33,077	Регулятор активации и дифференцировки В-лимфоцитов; может участвовать в реализации иммунного ответа на Т-независимые антигены
CD24	<i>CD24</i>	6q21	8,083	Играет ключевую роль в дифференцировке различных типов клеток; модулирует активацию В-клеток; способствует антиген-зависимой пролиферации В-клеток и предотвращает их дифференцировку в плазматические клетки
CD29	<i>ITGB1</i>	10p11.22	88,415	Компонент интегриновых рецепторов (β ₁ -субъединица), регулирующих адгезию и миграцию клеток; может участвовать в адгезии, образовании опухолевыми клетками инвадоподий и в деградации внеклеточного матрикса, что способствует инвазии опухолевых клеток
CD44	<i>CD44</i> (Indian blood group)	11p13	81,538	Играет важную роль в межклеточных взаимодействиях, адгезии и миграции клеток, участвует в кроветворении, активации, рециркуляции и хоминге Т-лимфоцитов, воспалении, иммунном ответе на бактериальные агенты и метастазировании опухолевых клеток
CD44v6			76,705	Ко-рецептор тирозин-специфических киназ c-Met, MST1R и KDR; при раке толстой и прямой кишки CD44v6 ⁺ стволовые опухолевые клетки обладают большим инвазивным и метастатическим потенциалом
CD47	<i>CD47</i>	3q13.12	35,214	Модулирует активность интегринов; играет важную роль в межклеточном взаимодействии; стимулирует пролиферацию и активацию Т-клеток; при связывании с лигандом SIRP предотвращает созревание незрелых дендритных клеток и ингибирует продукцию цитокинов зрелыми дендритными клетками; способствует предупреждению преждевременной элиминации эритроцитов
CD49b	<i>ITGA2</i>	5q11.2	129,295	Компонент интегриновых рецепторов (α ₂ -субъединица), регулирующих межклеточную адгезию
CD49f	<i>ITGA6</i>	2q31.1	126,606	Компонент интегриновых рецепторов (α ₆ -субъединица), регулирующих межклеточную адгезию; α ₆ β ₄ -интегрин может стимулировать онкогенез
CD71	<i>TFRC</i>	3q29	84,871	Регулятор уровня железа в клетке; необходим для эритропоэза и развития нервной системы; стимулирует пролиферацию клеток
CD90	<i>THY1</i>	11q23.3	17,935	Участвует в клеточной адгезии и межклеточной коммуникации различных типов клеток; играет роль при синаптогенезе и других процессах в мозге

Маркер	Название гена	Хромосомная локализация	Мол. масса, кД**	Функция
CD98	<i>SLC3A2</i>	11q12.3	67,994	Регулятор синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках; участвует в переносе тиреоидных гормонов через плазматическую мембрану; осуществляет транспорт путресцина
CD105	<i>ENG</i>	9q34.11	70,578	Регулятор ангиогенеза; участвует в механизмах опухолевой прогрессии и метастазирования
CD114	<i>CSF3R</i>	1p34.3	92,156	Рецептор гранулоцитарного колониестимулирующего фактора; необходим для созревания гранулоцитов; регулятор пролиферации, дифференцировки и выживания клеток нейтрофильного ростка; может также участвовать в адгезии или процессе распознавания клеток
CD117	<i>KIT</i>	4q12	109,865	Регулятор выживания и пролиферации клеток, созревания, миграции и функционирования тучных клеток, поддержания субпопуляции стволовых клеток; участвует в кроветворении, гаметогенезе и меланогенезе; активация отмечается при раке легкого, меланоме и ряде онкологических заболеваний
CD133	<i>PROM1</i>	4p15.32	97,202	Регулятор пролиферации и дифференцировки клеток, их апоптоза; связывает холестерин в микродоменах холестеринсодержащих плазматических мембран; в клетках нейробластомы подавляет дифференцировку, зависимость от киназы RET
CD166	<i>ALCAM</i>	3q13.11	65,102	Молекула клеточной адгезии активированных лейкоцитов; способствует активации и пролиферации Т-клеток; обеспечивает приживание ГСК в костном мозге после трансплантации; ингибирует миграцию эндотелиальных клеток; необходим для формирования сети лимфатических сосудов; способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов
CD184	<i>CXCR4</i>	2q22.1	39,746	Рецептор хемокина CXCL12; регулятор миграции клеток, опосредует индуцированные ЛПС воспалительные реакции; участвует в кроветворении; играет существенную роль в васкуляризации органов ЖКТ
CD243	<i>ABCB1</i>	7q21.12	141,479	Отвечает за уменьшенное накопление лекарственных препаратов в опухолевых клетках с фенотипом МЛУ
CD271	<i>NGFR</i>	17q21.33	45,183	Рецептор NGF; регулятор инсулинзависимого поглощения глюкозы и активации генов циркадных ритмов; может способствовать как выживанию, так и гибели нервных клеток; после взаимодействия с NGF отмечается стимуляция роста клеток рака молочной железы
CD274	<i>CD274</i>	9p24.1	33,275	Лиганд ингибиторного рецептора PDCD1; играет роль в индукции и поддержании толерантности к аутоантигенам; модулирует порог активации Т-клеток и ограничивает эффекторную реакцию Т-клеток; PDCD1-опосредуемый путь снижения иммунного ответа используется опухолевыми клетками для ослабления противоопухолевого иммунитета
CDw293	<i>BMP7</i>	4q22.3	56,930	Рецептор BMP7 и GDF5; после связывания с GDF5 стимулирует дифференцировку хондроцитов
CD326	<i>EPCAM</i>	2p21	34,932	Участвует во взаимодействии между эпителиальными клетками кишечника и лимфоцитами, инфильтрирующими эпителий слизистых оболочек; регулятор пролиферации и дифференцировки ЭСК
CD338	<i>ABCG2</i>	4q22.1	72,314	Регулятор выхода из клеток ксенобиотиков; играет роль в формировании МЛУ

* Приведены адаптированные данные баз данных **NCBI** (National Center for Biotechnology Information; доступно по ссылке <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) и **UniProtKB** (The UniProt Knowledgebase; доступно по ссылке <https://www.uniprot.org/>);

** при наличии нескольких изоформ белка, представлены сведения о молекулярной массе полноразмерной («канонической») формы.

Сокращения: ГКГС – главный комплекс гистосовместимости; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛПС – липополисахарид; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ЭСК – эмбриональные стволовые клетки; BMP7 – bone morphogenetic protein 7 (костный морфогенетический белок 7); GDF5 (BMP14) – growth differentiation factor 5 (фактор роста и дифференцировки 5); HGF – hepatocyte growth factor (фактор роста гепатоцитов); KDR (VEGFR2) – kinase insert domain receptor (рецептор, содержащий киназный домен); MST1R (RON) – macrophage stimulating 1 ресептор (рецептор макрофаг-стимулирующего фактора 1-го типа); NGF – nerve growth factor (фактор роста нервов); PDCD1 – programmed cell death 1 (белок программируемой гибели клеток 1); RET – (rearranged during transfection) kinase; SIRP – signal regulatory protein alpha (сигнально-регуляторный белок альфа); WNT5A – Wnt family member 5A (белок 5A из семейства Wnt)

Альдегиддегидрогеназы относятся к надсемейству НАДФ-зависимых ферментов, активно участвующих в реакциях промежуточного обмена. В разных организмах они выполняют такие функции, как детоксикация и метаболизм альдегидов, защита от окислительного стресса, синтез химических компонентов клетки. У человека выявлено 19 различных генов альдегиддегидрогеназ, включая *ALDH1A1/A2/A3*, *ALDH1B1*, *ALDH1L1/L2*, *ALDH3A1/3A2*, *ALDH3B1/3B2*, *ALDH4A1*, *ALDH5A1*, *ALDH6A1*, *ALDH7A1*, *ALDH8A*, *ALDH9A1*, *ALDH16A1* и *ALDH18A1* [56]. Основная биологическая роль фермента ALDH1 (кодируется геном *ALDH1A1*), кото-

рый является одним из маркеров СКО, связана с окислением широкого спектра эндогенных и экзогенных альдегидов и участием в биосинтезе ретиноевой кислоты, γ -аминомасляной кислоты и бетаина, которые регулируют клеточный гомеостаз [57]. В ряде клинических исследований с помощью метода иммуногистохимии оценивалось прогностическое значение уровня экспрессии ALDH1. Например, K. Kida et al. на большом клиническом материале (653 больных инвазивным раком молочной железы) обнаружили, что содержание ALDH1 достоверно коррелирует с большим размером опухоли, образованием метастазов в лимфатических узлах, менее

продолжительными сроками безрецидивной и общей выживаемости [58]. Исследуя гистологические образцы от 83 больных с инвазивной протоковой карциномой молочной железы, Е.А. Маслюкова и соавт. [59] наблюдали прямую взаимосвязь между содержанием ALDH1, степенью дифференцировки опухоли, пролиферативным индексом Ki-67, временем до возникновения метастазов, а также общей выживаемостью больных. У больных раком толстого кишечника высокий уровень ALDH1 в образцах опухолевой ткани также связан с более низким показателем общей выживаемости по сравнению с ALDH1-большими (9 и 23 мес. соответственно) [60]. Высокая активность ALDH1 ассоциирована с устойчивостью онкологических больных к химиотерапии, что связывают с детоксикацией этим ферментом циклофосфамида, доксорубицина, цисплатина, дакарбазина и других противоопухолевых препаратов [57].

Нестин является членом VI класса семейства белков промежуточных филаментов и играет важную роль в процессах самообновления, пролиферации, дифференцировки и миграции СКО [61]. Нестин идентифицирован в клетках новообразований нейрогенного, эпителиального и мезенхимального происхождения (см. табл. 1). Он считается маркером опухолевых клеток с высоким инвазивным потенциалом и ассоциируется с активацией ангиогенеза, метастазированием опухолей и неблагоприятным прогнозом [62]. Так, иммуногистохимическое исследование образцов опухолевой ткани 153 больных немелкоклеточным раком легкого показало, что уровень продукции нестина достоверно связан со степенью дифференцировки опухоли, формированием метастазов в лимфатических узлах и общей выживаемостью больных [63]. А. Czekierdowski et al. [64] изучали содержание нестина в образцах опухолевой ткани 70 больных серозным раком яичника высокой степени злокачественности. Как оказалось, повышенный уровень нестина, который определялся в 23% случаев, ассоциирован с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости больных. В группу неблагоприятного прогноза отнесено 59,1% больных саркомой Юинга детей с высоким содержанием нестин-положительных опухолевых клеток [65].

В настоящее время адекватность диагностических исследований биоптатов опухолей с использованием иммуногистохимических методов и спектра гистогенетических маркеров не вызывает сомнений. Для верификации новообразований эпителиальной природы, соединительнотканного происхождения, различных форм лейкозов и лимфом широко применяются МкАт или поликлональные антитела к белкам промежуточных филаментов, ряду хорошо охарактери-

зованных тканеспецифических, органоспецифических и дифференцировочных антигенов.

На повестке дня стоит вопрос о возможности более широкого использования маркеров СКО, функциональная характеристика которых представлена в табл. 3, с целью диагностики первичных опухолей, метастазов и рецидивов. Не менее важной эта проблема является для разработки методов таргетной терапии, направленной на эрадикацию СКО и не вызывающей повреждений сохранившихся нормальных стволовых клеток.

Перечень молекулярных маркеров СКО солидных опухолей различной локализации и гистогенеза (см. табл. 1), составленный преимущественно на основании данных наиболее ранних публикаций и обзорных статей последних лет, не может считаться окончательным. Список их, несомненно, будет пополняться другими специфическими критериями по мере получения новых данных. Предстоит еще выяснить, какие из маркеров СКО для различных типов новообразований следует считать основными, а какие дополнительными. Очевидно также, что для определения принадлежности к СКО недостаточно применения одного или двух маркеров. Желательно одновременное использование комплекса или комбинации показателей, учитывая гетерогенность самой популяции СКО и постоянно происходящие в СКО спонтанные мутации, а также возможные повреждения структуры поверхностных мембран при действии терапевтических факторов.

На данном этапе исследователям еще предстоит преодолеть ряд трудностей, связанных с выделением клеток из солидных опухолей, отсутствием необходимого оборудования, высокой стоимостью требующихся для проведения исследований реагентов. В то же время нам представляется технически возможным уже сегодня выявлять СКО с помощью проточной цитометрии, иммуноферментных цитохимических методов и панели МкАт к приведенным выше маркерам среди клеточных элементов в эксудатах серозных полостей, в периферической крови, спинномозговой жидкости и в клетках метастазов опухолей в лимфатические узлы и костный мозг.

Стволовые клетки опухолей и эпителиально-мезенхимальный переход

С образованием СКО, как установлено в последние годы, ассоциируется процесс, называемый эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП). Феномен ЭМП тесно связан с такими этапами развития опухолей как инвазия, диссеминация опухолевых клеток и метастазирование

[66]. При ЭМП злокачественно трансформированные эпителиальные клетки в соответствии с консервативной морфогенетической и молекулярной программой утрачивают межклеточное адгезионное соединение и апикально-базальную полярность, приобретая такие признаки мезенхимальных клеток как веретеноподобная форма, способность к миграции, инвазивность, устойчивость к апоптозу.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе ЭМП, включают среди прочего активацию факторов транскрипции, относящихся к различным семействам (SNAIL/SLUG, ZEB1, TWIST1 и др.), экспрессию специфических белков на поверхностных мембранах клеток. ЭМП может быть индуцирован факторами роста и цитокинами, включая TGF- β , HGF и PDGF, которые вырабатываются клетками стромы [67]. Необходимо отметить также важную роль микроРНК, таких как, например, miR-34, miR-129 и miR-504, в регуляции ЭМП и активности СКО [68]. Для выявления и мониторинга ЭМП в динамике роста опухоли используются такие маркеры эпителиальных клеток как CD324 (E-кадгерин), интегрин, цитокератины и присущие мезенхимальным клеткам маркеры — CD325 (N-кадгерин), виментин или фибронектин. Проявления ЭМП затрагивают только часть клеток новообразования, могут быть неполными, в результате чего образуются гибридные эпителиально-мезенхимальные клетки [69]. Эти циркулирующие в крови клетки, частично подвергшиеся ЭМП, обладают наиболее высоким метастатическим потенциалом.

Заключение

Следует отметить, что пока делаются только первые шаги в направлении идентификации и изучения биологии СКО [70]. Недостаточны сведения о функционировании уже известных маркеров СКО и их влиянии на свойства стволовых клеток. Лишь в немногих работах рассматривается специфическая роль отдельных из изученных молекулярных признаков в комбинации маркеров, определяющих ту или иную стадию коммитации СКО. Не совсем ясно, как избирательное повреждение одного маркера повлияет на судьбу СКО. Почти ничего не известно о потенциальных ранних или отсроченных побочных эффектах таргетной терапии, направленной на элиминацию СКО. Непонятно, как защитить от подобных побочных эффектов сохранившиеся нормальные стволовые клетки той или иной ткани или органа.

Необходимо продолжить поиск новых, вероятно, более специфических, маркеров СКО, изучение их функциональных особенностей, выяс-

нение их пластичности, механизмов перехода от клеток, обладающих свойствами полипотентности, к различным стадиям тканевой коммитации, и использование этих знаний при осуществлении более эффективного лечения больных. Несомненно, что успех такой специфичной терапии будет зависеть от достаточно надежной идентификации СКО широкого спектра новообразований различного генеза. В целом, представления о СКО могут рассматриваться как инновационная концепция в изучении природы опухолевого роста с возможностью широкого применения в клинической онкологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B. et al. Cancer stem cells — perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66 (19). — P. 9339-9344. — doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3126.
2. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells // *Nature.* — 2001. — Vol. 414 (6859). — P. 105-111. — doi: 10.1038/35102167.
3. Wang J.C.Y., Dick J.E. Cancer stem cells. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th Ed. V.T. DeVita Jr., T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg, Eds. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — P. 135-143.
4. *Cancer Stem Cells: Identification and Targets*. S.A. Bapat, Ed. Hoboken. — New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2009. — 245 p.
5. 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 (7). — P. 730-737. — doi: 10.1038/nm0797-730.
6. Dick J.E. Stem cell concepts renew cancer research // *Blood.* — 2008. — Vol. 112 (13). — P. 4793-4807. — doi: 10.1182/blood-2008-08-077941.
7. Kreso A., Dick J.E. Evolution of the cancer stem cell model // *Cell Stem Cell.* — 2014. — Vol. 14 (3). — P. 275-291. — doi: 10.1016/j.stem.2014.02.006.
8. Klonisch T., Wiehac E., Hombach-Klonisch S. et al. Cancer stem cell markers in common cancers — therapeutic implications // *Trends Mol. Med.* — 2008. — Vol. 14 (10). — P. 450-460. — doi: 10.1016/j.molmed.2008.08.003.
9. Осинский С.П., Глузман Д.Ф., Клифф Й. и др. Молекулярная диагностика опухолей: фундаментальные основы и практическое применение. — Киев: ДИА, 2007. — 248 с.
10. Singh S.K., Hawkins C., Clarke I.D. et al. Identification of human brain tumour initiating cells // *Nature.* — 2004. — Vol. 432 (7015). — P. 396-401. — doi: 10.1038/nature03128.
11. Piccirillo S.G., Vescovi A.L. Brain tumour stem cells: possibilities of new therapeutic strategies // *Expert Opin.*

- Biol. Ther. — 2007. — Vol. 7 (8). — P. 1129-1135. — doi: 10.1517/14712598.7.8.1129.
12. Brown D.V., Filiz G., Daniel P.M. et al. Expression of CD133 and CD44 in glioblastoma stem cells correlates with cell proliferation, phenotype stability and intra-tumor heterogeneity // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12 (2). — e0172791. — doi: 10.1371/journal.pone.0172791.
 13. Bahmad H.F., Chamaa F., Assi S. et al. Cancer stem cells in neuroblastoma: Expanding the therapeutic frontier // *Front. Mol. Neurosci.* — 2019. — Vol. 12. — P. 131. — doi: 10.3389/fnmol.2019.00131.
 14. Aravindan N., Jain D., Somasundaram D.B. et al. Cancer stem cells in neuroblastoma therapy resistance // *Cancer Drug Resist.* — 2019. — Vol. 2. — P. 948-967. — doi: 10.20517/cdr.2019.72.
 15. Chen D., Wang C.Y. Targeting cancer stem cells in squamous cell carcinoma // *Precis. Clin. Med.* — 2019. — Vol. 2 (3). — P. 152-165. — doi: 10.1093/pccmedi/pbz016.
 16. Elkashty O.A., Ashry R., Tran S.D. Head and neck cancer management and cancer stem cells implication // *Saudi Dent. J.* — 2019. — Vol. 31 (4). — P. 395-416. — doi: 10.1016/j.sdentj.2019.05.010.
 17. Chiou S.H., Yu C.C., Huang C.Y. et al. Positive correlations of Oct-4 and Nanog in oral cancer stem-like cells and high-grade oral squamous cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14 (13). — P. 4085-4095. — doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4404.
 18. Todaro M., Iovino F., Eterno V. et al. Tumorigenic and metastatic activity of human thyroid cancer stem cells // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70 (21). — P. 8874-8885. — doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1994.
 19. Nagayama Y., Shimamura M., Mitsutake N. Cancer stem cells in the thyroid // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2016. — Vol. 7. — P. 20. — doi: 10.3389/fendo.2016.00020.
 20. Restivo G., Diener J., Cheng P.F. et al. The low affinity neurotrophin receptor CD271 regulates phenotype switching in melanoma // *Nat. Commun.* — 2017. — Vol. 8 (1). — P. 1988. — doi:10.1038/s41467-017-01573-6.
 21. Титов К.С., Барышникова М.Ю., Казаков А.М. и др. Прогностическое значение стволовых клеток опухоли и экспрессии ALK у пациентов с первичной меланомой кожи // *Практ. онкол.* — 2019. — Т. 20 (1). — С. 72-79. — doi: 10.31917/2001072.
 22. Чулкова С.В., Маркина И.Г., Чернышева О.А. и др. Роль стволовых опухолевых клеток в развитии лекарственной резистентности меланомы // *Росс. биотер. журн.* — 2019. — Т. 18 (2). С. 6-14. — doi: 10.17650/1726-9784-2019-18-2-6-14.
 23. Eramo A., Lotti F., Sette G. et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population // *Cell Death Differ.* — 2008. — Vol. 15 (3). — P. 504-514. — doi: 10.1038/sj.cdd.4402283.
 24. Wang P., Gao Q., Suo Z. et al. Identification and characterization of cells with cancer stem cell properties in human primary lung cancer cell lines // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8 (3). — e57020. — doi: 10.1371/journal.pone.0057020.
 25. Чулкова С.В. Биомаркеры стволовых клеток рака желудка // *Вопр. биол. мед. фармацевт. химии.* — 2018. — Т. 10. — С. 11-17. — doi: 10.29296/25877313-2018-10-02.
 26. Gao J.P., Xu W., Liu W.T. et al. Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell // *World J. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 24 (24). — P. 2567-2581. — doi: 10.3748/wjg.v24.i24.2567.
 27. Dhingra S., Feng W., Brown R.E. et al. Clinicopathologic significance of putative stem cell markers, CD44 and nestin, in gastric adenocarcinoma // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2011. — Vol. 4 (8). — P. 733-741.
 28. O'Brien C.A., Pollett A., Gallinger S., Dick J.E. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice // *Nature*. — 2007. — Vol. 445 (7123). — P. 106-110. — doi: 10.1038/nature05372.
 29. Todaro M., Gaggiani M., Catalano V. et al. CD44v6 is a marker of constitutive and reprogrammed cancer stem cells driving colon cancer metastasis // *Cell Stem Cell*. — 2014. — Vol. 14 (3). — P. 342-356. — doi: 10.1016/j.stem.2014.01.009.
 30. Lee C.J., Dosch J., Simeone D.M. Pancreatic cancer stem cells // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26 (17). — P. 2806-2812. — doi: 10.1200/JCO.2008.16.6702.
 31. Di Carlo C., Brandi J., Cecconi D. Pancreatic cancer stem cells: Perspectives on potential therapeutic approaches of pancreatic ductal adenocarcinoma // *World J. Stem Cells*. — 2018. — Vol. 10 (11). — P. 172-182. — doi: 10.4252/wjsc.v10.i11.172.
 32. Tsai K.K., Chan T.S., Shaked Y. Next viable routes to targeting pancreatic cancer stemness: Learning from clinical setbacks // *J. Clin. Med.* — 2019. — Vol. 8 (5). — doi: 10.3390/jcm8050702.
 33. Qiu L., Li H., Fu S. et al. Surface markers of liver cancer stem cells and innovative targeted-therapy strategies for HCC // *Oncol. Lett.* — 2018. — Vol. 15 (2). — P. 2039-2048. — doi: 10.3892/ol.2017.7568.
 34. Wang N., Wang S., Li M.Y. et al. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: an overview and promising therapeutic strategies // *Ther. Adv. Med. Oncol.* — 2018. — Vol. 10. — P. 1-25. — doi: 10.1177/1758835918816287.
 35. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. — 2003. — Vol. 100 (7). — P. 3983-3988. — doi: 10.1073/pnas.0530291100.
 36. Sousa B., Ribeiro A.S., Paredes J. Heterogeneity and plasticity of breast cancer stem cells // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2019. — Vol. 1139. — P. 83-103. — doi: 10.1007/978-3-030-14366-4_5.
 37. Zhao Z., Lu P., Zhang H. et al. Nestin positively regulates the Wnt/-catenin pathway and the proliferation, survival and invasiveness of breast cancer stem cells // *Breast Cancer Res.* — 2014. — Vol. 16 (4). — P. 408. — doi: 10.1186/s13058-014-0408-8.
 38. Huang R., Rofstad E.K. Cancer stem cells (CSCs), cervical CSCs and targeted therapies // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8 (21). — P. 35351-35367. — doi: 10.18632/oncotarget.10169.
 39. Organista-Nava J., Gomez-Gomez Y., Garibay-Cerdenares O.L. et al. Cervical cancer stem cell-associated genes: Prognostic implications in cervical cancer // *Oncol. Lett.* — 2019. — Vol. 18 (1). — P. 7-14. — doi: 10.3892/ol.2019.10307.
 40. Yan H.C., Fang L.S., Xu J. et al. The identification of the biological characteristics of human ovarian cancer stem cells // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2014. — Vol. 18 (22). — P. 3497-3503.

41. Hatina J., Boesch M., Sopper S. et al. Ovarian cancer stem cell heterogeneity // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2019. — Vol. 1139. — P. 201-221. — doi: 10.1007/978-3-030-14366-4_12.
42. He Q.Z., Luo X.Z., Wang K. et al. Isolation and characterization of cancer stem cells from high-grade serous ovarian carcinomas // *Cell Physiol. Biochem.* — 2014. — Vol. 33 (1). — P. 173-184. — doi: 10.1159/000356660.
43. Cheng B., Yang G., Jiang R. et al. Cancer stem cell markers predict a poor prognosis in renal cell carcinoma: a meta-analysis // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 7 (40). — P. 65862-65875. — doi: 10.18632/oncotarget.11672.
44. Yuce Z., Cal C. Cancer stem cells in urooncology // *Crit. Rev. Oncog.* — 2019. — Vol. 24 (1). — P. 89-98. — doi: 10.1615/CritRevOncog.2019029657.
45. Collins A.T., Berry P.A., Hyde C. et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65 (23). — P. 10946-10951. — doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018.
46. Di Zazzo E., Galasso G., Giovannelli P. et al. Prostate cancer stem cells: the role of androgen and estrogen receptors // *Oncotarget.* — 2016. — Vol. 7 (1). — P. 193-208. — doi: 10.18632/oncotarget.6220.
47. Liu T., Xu F., Du X. et al. Establishment and characterization of multi-drug resistant, prostate carcinoma-initiating stem-like cells from human prostate cancer cell lines 22RV1 // *Mol. Cell. Biochem.* — 2010. — Vol. 340 (1-2). — P. 265-273. — doi: 10.1007/s11010-010-0426-5.
48. Chan K.S., Espinosa I., Chao M. et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2009. — Vol. 106 (33). — P. 14016-14021. — doi: 10.1073/pnas.0906549106.
49. Fang D., Kitamura H. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition in urothelial carcinoma: Possible pathways and potential therapeutic approaches // *Int. J. Urol.* 2018. — Vol. 25 (1). — P. 7-17. — doi: 10.1111/iju.13404.
50. He A., Yang X., Huang Y. et al. CD133(+) CD44(+) cells mediate in the lung metastasis of osteosarcoma // *J. Cell. Biochem.* — 2015. — Vol. 116 (8). — P. 1719-1729. — doi: 10.1002/jcb.25131.
51. Brown H.K., Tellez-Gabriel M., Heymann D. Cancer stem cells in osteosarcoma // *Cancer Lett.* — 2017. — Vol. 38. — P. 189-195. — doi: 10.1016/j.canlet.2016.11.019.
52. Yi X.J., Zhao Y.H., Qiao L.X. et al. Aberrant Wnt/ -catenin signaling and elevated expression of stem cell proteins are associated with osteosarcoma side population cells of high tumorigenicity // *Mol. Med. Rep.* — 2015. — Vol. 12 (4). — P. 5042-5048. — doi: 10.3892/mmr.2015.4025.
53. Clark G., Stockinger H., Balderas R. et al. Nomenclature of CD molecules from the Tenth Human Leucocyte Differentiation Antigen Workshop // *Clin. Transl. Immunology.* — 2016. — Vol. 5 (1). — e57. — doi: 10.1038/cti.2015.38.
54. Глузман Д.Ф., Фильченков А.А., Скляренко Л.М., Ивановская Т.С. Дифференцировочные антигены клеток человека. — Краткое справочное пособие. Киев: Издательство Лира-К, 2019. — 248 с.
55. Ivanivska T.S., Skyarenko L.M., Zavelevich M.P. et al. Immunophenotypic features of leukemic stem cells and bulk of blasts in acute myeloid leukemia // *Exp. Oncol.* — 2019. — Vol. 41 (3). — P. 207-209. — doi:10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13492.
56. Jackson B., Brocker C., Thompson D.C. et al. Update on the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH) superfamily // *Hum. Genomics.* — 2011. — Vol. 5 (4). — P. 283-303. — doi: 10.1186/1479-7364-5-4-283.
57. Vassalli G. Aldehyde dehydrogenases: not just markers, but functional regulators of stem cells // *Stem Cells Int.* — 2019. — Vol. 2019. — P. 3904645. — doi: 10.1155/2019/3904645.
58. Kida K., Ishikawa T., Yamada A. et al. Effect of ALDH1 on prognosis and chemoresistance by breast cancer subtype // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2016. — Vol. 156 (2). — P. 261-269. — doi: 10.1007/s10549-016-3738-7.
59. Маслюкова Е.А., Заброта С.И., Корытова Л.И. и др. Стволовые опухолевые клетки — новые горизонты в прогнозе течения рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2015. — Т. 11 (3). — С. 10-14. — doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-10-14.
60. Fitzgerald T.L., Rangan S., Dobbs L. et al. The impact of aldehyde dehydrogenase 1 expression on prognosis for metastatic colon cancer // *J. Surg. Res.* — 2014. — Vol. 192 (1). — P. 82-89. — doi: 10.1016/j.jss.2014.05.054.
61. Bernal A., Arranz L. Nestin-expressing progenitor cells: function, identity and therapeutic implications // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2018. — Vol. 75 (12). — P. 2177-2195. — doi: 10.1007/s00018-018-2794-z.
62. Matsuda Y., Hagio M., Ishiwata T. Nestin: a novel angiogenesis marker and possible target for tumor angiogenesis // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19 (1). — P. 42-48. — doi: 10.3748/wjg.v19.i1.42.
63. Liu F., Zhang Y., Lu M. et al. Nestin serves as a promising prognostic biomarker in non-small cell lung cancer // *Am. J. Transl. Res.* — 2017. — Vol. 9 (3). — P. 1392-1401.
64. Czekierdowski A., Stachowicz N., Czekierdowska S. et al. Prognostic significance of TEM7 and nestin expression in women with advanced high grade serous ovarian cancer // *Ginekol Pol.* — 2018. — Vol. 89 (3). — P. 135-141. — doi: 10.5603/GPa.2018.0023.
65. Zambo I., Hermanova M., Zapletalova D. et al. Expression of nestin, CD133 and ABCG2 in relation to the clinical outcome in pediatric sarcomas // *Cancer Biomark.* — 2016. — Vol. 17 (1). — P. 107-116. — doi: 10.3233/CBM-160623.
66. Shibue T., Weinberg R.A. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2017. — Vol. 14 (10). — P. 611-629. — doi: 10.1038/nrclinonc.2017.44.
67. Pradella D., Naro C., Sette C., Ghigna C. EMT and stemness: flexible processes tuned by alternative splicing in development and cancer progression // *Mol. Cancer.* — 2017. — Vol. 16 (1). — P. 8. — doi: 10.1186/s12943-016-0579-2.
68. McCubrey J.A., Fitzgerald T.L., Yang L.V. et al. Roles of GSK-3 and microRNAs on epithelial mesenchymal transition and cancer stem cells // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8 (8). — P. 14221-14250. — doi: 10.18632/oncotarget.13991.
69. Zhou P., Li B., Liu F. et al. The epithelial to mesenchymal transition (EMT) and cancer stem cells: implication for treatment resistance in pancreatic cancer // *Mol. Cancer.* — 2017. — Vol. 16 (1). — P. 52. — doi: 10.1186/s12943-017-0624-9.

70. Ким Я.С., Кайдина А.М., Чанг Ю.Х. и др. Молекулярные маркеры раковых стволовых клеток, верифицированные *in vivo* // Биомед. Химия. — 2016. — Т. 62 (3). — С. 228-38. — doi: 10.18097/PBMC20166203228.

Поступила в редакцию 25.03.2020 г.

D.F. Gluzman, A.A. Philchenkov, T.S. Ivanovskaya

Cell surface molecular markers for identification of cancer stem cell populations (systematic review)

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The present-day concepts of cancer stem cells (CSC) could be considered as the innovative breakthrough in understanding the nature of cancer that opens new vistas in clinical approach. The review summarizes the available data and the trends in the search of molecular markers that may be advantageous for CSC identification and isolation. The combinations of markers useful for studying CSC phenotype in glioblastoma, neuroblastoma, head and neck squamous cell carcinoma, melanoma, hepatocellular carcinoma, small-cell lung carcinoma, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer, breast cancer, cervical cancer, ovarian cancer, renal cell carcinoma, prostate cancer, bladder cancer, and osteosarcoma are reviewed with the emphasis on the genes coding for marker molecules, their chromosomal localization as well as molecular weights of corresponding proteins. The data on the molecular and functional features of 35 CSC markers promising for CSC identification including 26 human CD antigens are briefly analyzed. Furthermore, two cytoplasmic proteins aldehyde dehydrogenase-1 and nestin that may be also recommended for CSC detection are characterized. The involvement of epithelial-to-mesenchymal transition in generation of CSC population is also assessed. The development of targeted therapies for CSC eradication that should be safe for normal stem cells of the corresponding organs and tissues is outlined.

Key words: solid tumor biomarkers, microRNA, intra-tumor heterogeneity, epithelial-to-mesenchymal transition, targeted therapy, review