

Г.А. Раскин¹, Р.В. Орлова², А.Э. Протасова²,
С.В. Петров³, А.К. Иванова², К.М. Пожарисский¹

РОЛЬ СТВОЛОВЫХ РАКОВЫХ КЛЕТОК, ХЕМОКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ, РЕЦИДИВИРОВАНИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий,
²Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург,
³Казанский государственный медицинский университет

Обзор литературы посвящен современным представлениям о роли стволовых клеток в канцерогенезе, метастазировании злокачественных опухолей.

Ключевые слова: стволовые раковые клетки, хемокины

В течение многих десятилетий основной теорией инициации и прогрессии рака считалась концепция множественных мутаций в нормальной соматической клетке, которые приводят к повышенной пролиферации, ингибированию дифференцировки и апоптоза. Каждая мутация ведет к прогрессирующей дедифференцировке, включающую потерю тканевых специфических признаков и приобретение более примитивного фенотипа [17].

Современные исследования показывают, что данная модель канцерогенеза является слишком упрощенной. Гипотеза «стволовых раковых клеток» получила особый интерес в последние годы [21]. Данная теория основывается на том, что клетки в опухоли организованы по аналогичной с нормальной тканью структурой и содержат небольшой пул клеток, ответственных за формирование опухоли и ее рост. Эти клетки, названные стволовыми раковыми, обладают несколькими ключевыми свойствами нормальных тканевых коммитированных стволовых клеток, включая неограниченный пролиферативный потенциал, медленную репликацию, резистентность к токсичным ксенобиотиками, высокую репаративную способность и возможность давать дочерние дифференцирующиеся клетки [64]. Раковые стволовые клетки найдены в различных злокачественных опухолях, включая молочную железу, головной мозг, предстательную железу, толстую кишку, поджелудочную железу, меланому, множественную миелому [13, 18, 20, 34, 39, 60].

В настоящее время известно несколько сигнальных путей, которые удерживают стволовые клетки (в том числе раковые) в недифференцированном состоянии. Одним из таких путей

является wnt-1 — связанный киназный каскад. Wnt-1 — ассоциированный с мембраной гликопротеин, играющий ключевую роль в клеточной адгезии. Показано, что при ингибировании wnt-1 в клеточных линиях рака молочной железы клетки теряют свойства стволовых, заключающиеся в способности формирования сфер и выработки альдегиддегидрогеназы [12]. Другие наиболее изученные пути — это Notch и Hedgehog. Notch — семейство трансмембранных белков, содержащие повторяющиеся внеклеточные последовательности — домены EGF и DSL. Эти белки принимают участие в латеральном ингибировании и эмбриогенезе [72]. Hedgehog — семейство секретрируемых белков, играющих ключевую роль в морфогенезе органов и тканей [73]. В канцерогенезе киназные каскады Wnt-1, Notch и Hedgehog могут нарушаться на различных уровнях.

В 2003 г. М. Al-Hajj и соавт. [4] впервые определили опухоль-образующие клетки в раке молочной железы, используя поверхностные антигены CD44 и CD24. В 2007 г. С. Ginestier и соавт. [23] нашли, что альдегиддегидрогеназа 1 (ALDH) является более предпочтительным маркером стволовых раковых клеток молочной железы, так как меньшее количество таких клеток необходимо для развития опухоли у мышей, чем при использовании клеток, экспрессирующих CD44, но отрицательных по CD24. В популяции опухолевых клеток доля стволовых клеток очень низка и составляет 0,1–1% [62] (рис. 1)¹. В то же время показано, что стволовые раковые клетки резистентны к неблагоприятным воздействиям (в частности, они оказались устойчивыми к паклитакселу, доксорубину, 5-фторурацилу, препаратам платины [22, 24, 36]).

По-видимому, этим объясняется возникновение рецидивов новообразований после про-

¹ При исследовании аденокарциномы толстой кишки с использованием двойного иммуногистохимического окрашивания на ALDH1 и Ki-67 мы выявили, что пролиферация позитивных на ALDH-1 раковых клеток (т. е. стволовых клеток) значительно ниже, чем общей популяции опухолевых клеток (5% и 50% соответственно, рис. 2).

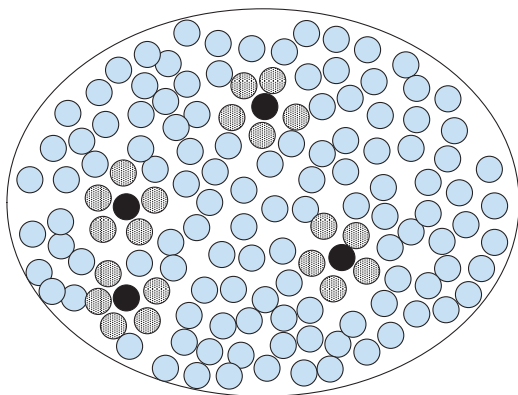


Рис. 1. Схема цитологического состава опухоли, согласно стволово-клеточной концепции канцерогенеза. Основную массу составляют пролиферирующие опухолевые клетки на разных ступенях дифференцировки (светлые круги). Стволовые раковые клетки обозначены черным цветом, их минимальное количество. Крпачатые-клетки-предшественники, происходящие из стволовых раковых, которые дают начало всей остальной клеточной популяции

веденной химиотерапии с полным клиническим и патологическим регрессом опухоли, так как цитостатики уничтожают основной пул пролиферирующих клеток, но не способны к такому действию на стволовые раковые клетки, которые в дальнейшем восстанавливают опухолевый клеточный пул.

Успехи в иммуногистохимической идентификации стволовых клеток позволяют определить их роль в эффективности химиотерапии и выживаемости больных. В частности, показано, что более высокая экспрессия ALDH1 связана с резистентностью к химиотерапии и низкой выживаемостью [40, 62]. Также обнаружено, что раковые клетки молочной железы, экспрессирующие ALDH1, чаще лишены рецепторов эстрогенов и имеют низкий индекс Ki-67 [40], что объясняет резистентность данных клеток к цитостатикам.

Согласно современной теории канцерогенеза, стволовым раковым клеткам приписывают ведущую роль в развитии рецидивов и метастазов. Для того, чтобы произошло метастазирование, должно произойти несколько последовательных событий. Вначале стволовая раковая клетка должна покинуть первичную опухоль и проникнуть в периферическую кровь или лимфу. Данный процесс имеет схожие черты с хоумингом нормальных стволовых клеток. И в том, и в другом случае стволовые клетки чувствительны к градиенту хемоаттрактантов, который направляет их в орган-мишень. При получении данного сигнала стволовые клетки активно прикрепляются к эндотелию и пенитрируют стенку микрососуда при помощи металлопротеиназ [47]. На новом месте стволовые клетки должны внедриться в окружающие ткани, которые защитят их от апоптоза и позволят произвести регенерацию поврежденной ткани (нормальные

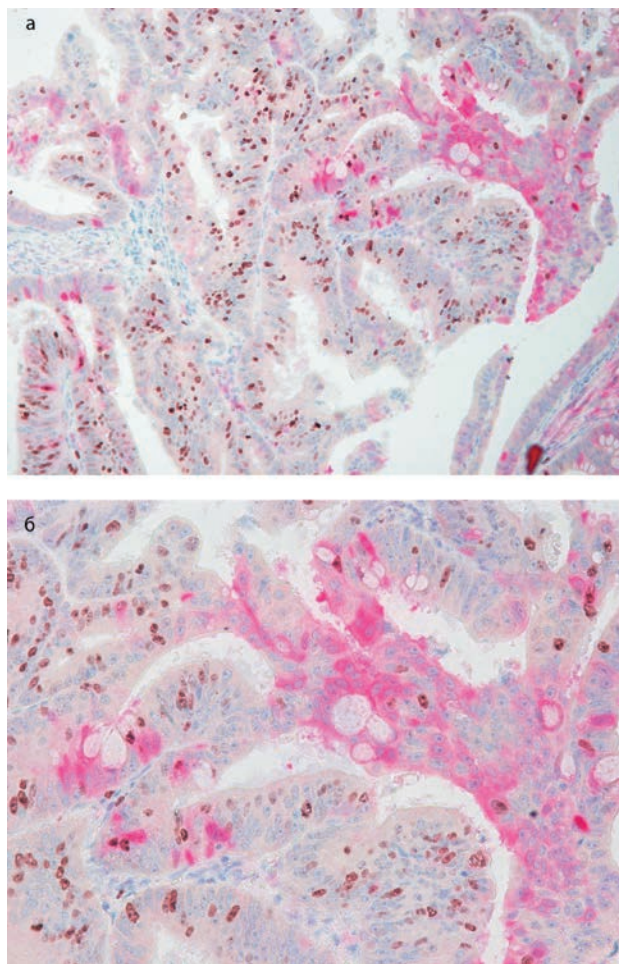


Рис. 2. Пролiferация по Ki-67 в аденокарциноме толстой кишки в позитивных на ALDH-1 раковых клетках (предположительно стволовые раковые клетки, красное окрашивание) в сравнении с общей популяцией опухолевых клеток

клетки) или сформировать метастатический очаг (раковые клетки) [31].

Поддержку роли стволовых клеток в экспериментальном канцерогенезе кишечника К.М. Пожарисский и сотр. сформулировали в следующих положениях [1–3]:

1. Кишечный эпителий относится к быстро обновляющимся тканям, а первые опухолевые очаги при повторных введениях 1,2-диметилгидразина (ДМГ) появляются через 2–3 мес. За этот период происходит многократная смена эпителиальных клеток. Следовательно, источником развития опухолей должны являться персистирующие клеточные элементы, способные «хранить в памяти» канцерогенные воздействия. Такими клетками могут быть стволовые энтероциты, которые располагаются в донных отделах крипт и в силу этого не участвуют в общем потоке эпителиальных клеток в направлении поверхностных слоев слизистой оболочки, где последние слущиваются в просвет кишки. При воздействии ДМГ на стволовые эн-

тероциты, вероятно, происходит изменение их наследственных черт и они постоянно продуцируют клетки с нарушенными свойствами. При этом следует иметь ввиду, что канцерогенное вещество ускоряет обновление основной массы пролиферирующих энтероцитов. Последнее обстоятельство делает еще менее вероятным возможность того, что источником развития опухолей являются пролиферирующие нестволовые клетки [52].

2. Трансформация энтероцитов, выявленная по отсутствию репрессии синтеза ДНК в клетках, которые продолжают делиться за пределами зоны пролиферации в криптах кишечника, является довольно редким событием. Следовательно, за нее ответственна относительно малочисленная популяция клеток, которой являются стволовые энтероциты, а не основная масса пролиферирующих нестволовых клеток.
3. По параметрам кинетики клеточных популяций крупные инвазивные аденокарциномы близки клеткам донной части крипт толстой кишки, где располагаются стволовые энтероциты [51].
4. Локальная интенсификация пролиферации кишечного эпителия, обусловленная хроническим неспецифическим повреждением слизистой оболочки, приводит к резкому учащению развития опухолей в этом месте. Усиленная пролиферация энтероцитов вряд ли может быть связана с уменьшением длительности митотического цикла нестволовых клеток, так как скорость их размножения очень высока в нормальных условиях. Она, вероятно, обусловлена вступлением в митотический цикл большего числа стволовых клеток кишечного эпителия. На основании этого можно заключить, что акцепторами канцерогенных воздействий являются стволовые энтероциты [50].
5. К такому же выводу можно прийти на основании имеющейся корреляции между частотой развития опухолей в определенных сегментах кишечника и численностью стволовых клеток, их пролиферативным пулом и длительностью их жизненного цикла в этих участках кишечного тракта. Так, нисходящая кишка, где опухоли развиваются у крыс со 100% частотой при воздействии ДМГ, характеризуется большей численностью стволовых клеток, более высоким пролиферативным пулом и более коротким жизненным циклом их по сравнению с повздошной кишкой, которая практически опухолями не поражается. Таким образом, особенности кинетики популяций энтероцитов являются местным эндогенным фактором в канцерогенезе [52].

Метастазирование злокачественных опухолей — процесс, в котором селективность органов как объектов возникновения вторичных очагов, главным образом, обусловлена экспрессией определенных факторов. Эти факторы поддерживают основные этапы, необходимые для успешного метастазирования, включая адгезию опухолевых клеток к стенкам микрососудов, экстравазацию в таргетную ткань и миграцию [11]. Орган обеспечивает условия, которые оптимальны для роста строго специфичных опухолевых клеток. Такое распределение метастазов опухолей различных локализаций впервые было описано S. Paget [45] и названо как «семя и почва», подразумевая, что различные органы обеспечивают оптимальные условия роста для метастазов определенных форм злокачественных опухолей. Возможность раковых клеток к проникновению в эти органы достигается через хемотаксичные факторы, специфичные для каждой из них [17]. Из разнообразных компонентов, регулирующих органо-селективность (органо-специфичность), главная роль в данном процессе была отведена хемокинам и их рецепторам [11].

Хемокины — суперсемейство малых (8–10 kD) белков, которые играют ведущую роль в регулировании лейкоцитарного движения и экстравазации через люминальную поверхность эндотелиальных клеток в очаги воспаленных тканей [8, 53, 57]. Суперсемейство хемокинов включает, как минимум, 20 рецепторов и 40 лигандов. Хемокиновые лиганды разделены на 4 категории в зависимости от экспрессии C, CC, CXC или CX3C аминокислотных последовательностей в N домене. CXC хемокины связываются с семейством G белков *Serpentine*, которые были названы CXC хемокиновые рецепторы (CXCR) [49, 53]. К настоящему времени идентифицировано 6 таких рецепторов [41–43]. CXCL12 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) — член CXC хемокинового семейства, который ответственен за хемотаксис CD34⁺ гематопоэтических стволовых клеток, мегакариоцитов, В- и Т-лимфоцитов [38]. SDF-1 связывается с CXC хемокиновым рецептором 4 (CXCR4). CXCR4 первоначально открыт как ко-рецептор для лимфотропизма ВИЧ, а SDF-1 в качестве его лиганда [38]. Несмотря на то, что изначально хемокины были открыты как молекулы, отвечающие за активацию и миграцию клеток иммунного ответа, в настоящее время показано, что их функции обеспечивают не только хемотаксис лейкоцитов [27]. В эндотелиальных клетках CXC хемокины воздействуют на клеточную миграцию и вследствие этого могут функционировать как ангиогенные/ангиостатические факторы, оказывающие влияние на опухолевый рост и неоангиогенез [28].

Внимание исследователей было обращено к экспрессии хемокиновых рецепторов на раковых клетках, так как процесс метастазирования похож на перемещение лейкоцитов. CXCR4 хемокиновый рецептор 4 (CXCR4) был первым исследован в качестве хемокинового рецептора, связанного с метастазированием рака молочной железы в легкие и лимфоузлы [19, 26] (рис. 3).

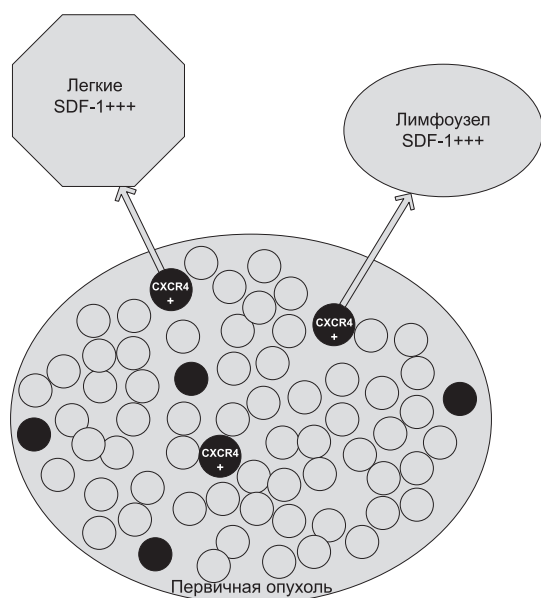


Рис. 3. Предполагаемый механизм метастазирования. Черным цветом отмечены стволовые раковые клетки (ALDH1-позитивные), часть из них экспрессирует CXCR4. За счет механизма, близкого к хемотаксису, раковые клетки мигрируют в сторону высокой концентрации SDF-1 — лиганда для CXCR4 — в легкие и лимфоузлы.

Недавно CXCR4 был определен как ключевая молекула в формировании перитонеального канцероматоза рака желудка [29]. Лигандом для CXCR4 является CXCL12 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), именно их взаимодействие считается в настоящее время критичным в метастатическом процессе [7]. Данное явление было доказано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в дополнение к ретроспективным клиническим исследованиям. В настоящее время известно, что высокая экспрессия SDF-1 отмечается в легких, печени, костном мозге, головном мозге и лимфатических узлах [69]. В раковых клетках молочной железы сигналинг через CXCR4 или CCR7 индуцирует полимеризацию актина, формирование псевдоподий и индуцирует хемотаксис и инвазию. *In vivo* нейтрализация взаимодействия SDF-1/CXCR4 значительно нарушает метастазирование клеток рака молочной железы в регионарные лимфоузлы и легкие. Было показано, что высокий уровень CXCR4 наблюдается в опухолях с метастазами в лимфоузлы, а высокий уровень экспрессии лигандов рецептора (SDF-1 и CCL21) — в метастазах в сравнении

с низким уровнем в первичной опухоли [34]. Интересно, что в течение нормального развития SDF-1/CXCR4-взаимодействие вовлечено в органогенез [68]. Показано, что «нормальная» локализация CXCR4 — это трансмембранная или цитоплазматическая [54], однако в немелкоклеточном раке легкого обнаружено, что в 27% встречается ядерная реакция (всегда умеренная или сильная), причем оказалось, что пациенты с высоко-позитивной ядерной реакцией имели значительно лучшую выживаемость в сравнении с опухолями с цитоплазматической реакцией [61, 65]. Авторы высказали предположение о нецелесообразности применения химиотерапии при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого в случае высоко-позитивной ядерной реакции [61]. Другие исследователи, которые принимали экспрессию CXCR4 за позитивную, если 1% и более опухолевых клеток имели окрашивание, не нашли корреляции с отдаленными метастазами и экспрессией CXCR4 в раке молочной железы во всех случаях, кроме метастазов в кости [19].

Добавление веществ, нейтрализующих SDF-1 в экспериментальных моделях, приводило к подавлению метастазирования в печень, легкие, костный мозг, надпочечники, головной мозг [48]. Подобные результаты были опубликованы по поводу кистозной аденокарциномы головы и шеи. Авторы показали, что высокий уровень экспрессии CXCR4 связан с метастазами в лимфатические узлы и легкие; в то же время, низкая экспрессия CXCR4 коррелирует с отсутствием метастазирования [71] (рис.4).

Легкие, лимфоузлы
SDF-1+++

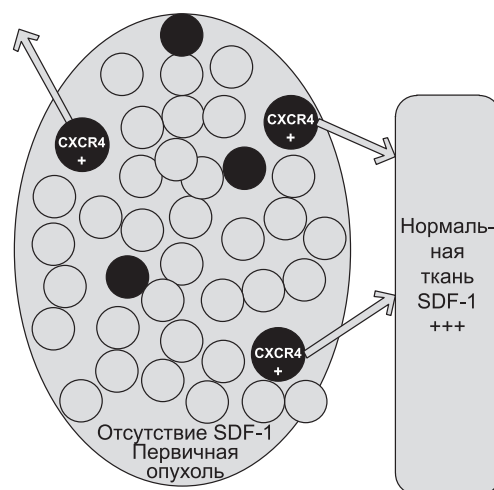


Рис. 4. Схема метастазирования. Стволовые раковые клетки с экспрессией CXCR4 вначале удерживаются нормальной тканью с высокой концентрацией SDF-1. При достижении определенного размера опухоли, CXCR4-позитивные раковые стволовые клетки начинают притягиваться высокой концентрацией SDF-1 в органах мишенях.

Подавление экспрессии CXCR4 в раке предстательной железы приводило к уменьшению апоптоза в первичной опухоли [59]. В раке яичника антагонист CXCR4 приводил к торможению раковых клеток в фазе G2/M, что сопровождалось в итоге гибелью опухолевых клеток [32].

Относительно недавно было выявлено, что экспрессия функционального CXCR4 выявляется на поверхности многих видов ткань-комитированных стволовых клеток [55], в частности, нейрогенных [9, 33, 70], миокардиальных [16, 30], эндотелиальных [46, 66, 67], сетчатки [14], также как и примордиальных герминогенных клеток [6]. Более того, было показано, что экспрессия CXCR4 имеется и в плюрипотентных эмбриональных мышечных клетках [31]. Таким образом, CXCR4 может считаться универсальным маркером различных стволовых клеток, начиная с полипотентной эмбриональной и заканчивая популяцией стволовых клеток различных тканей. В поддержку ведущей роли CXCR4 в движении стволовых клеток во время развития, повреждения тканей и регенерации выступает тот факт, что экспрессия CXCR4 регулируется на молекулярном уровне несколькими транскрипционными факторами, которые задействованы в развитии органов и в ответе на повреждение тканей [31]. М. Кусиа и соавт. [31] доказали, что экспрессия CXCR4 регулируется в различных тканях РАХ генами (paired-box transcription factors) [35, 56]. Секвенирование промотора CXCR4 выявило несколько предполагаемых Рах-ген — связанных последовательностей, а иммунопреципитация хроматина подтвердила, что Рах — гены связаны с промотором CXCR4 [63]. Было показано, что 9 различных генов Рах (Рах 1–9) связываются со схожими последовательностями ДНК. Поскольку экспрессия этих генов органо-специфическая, было предположено, что в различных ткань-комитированных стволовых клетках различные Рах гены могут регулировать экспрессию CXCR4 на ткань-специфический манер (например, Рах 1 — в остеобластных стволовых клетках, Рах 3 — в нервном гребне и скелетных мышцах, Рах 5 — в предшественниках В-лимфоцитов и т. д.). Это позволяет гарантировать развивающийся ответ стволовых клеток на SDF-1 градиент и соответствующее их движение в течение органогенеза. Интересно, что Рах гены aberrantly экспрессируются в некоторых опухолях, которые также имеют высокую экспрессию CXCR4, (в частности, таких как рабдомиосаркома и мелкоклеточный рак легкого [10]). Кроме Рах генов, экспрессию CXCR4 также могут усиливать транскрипционные факторы, связанные с гипоксией или повреждением тканей, такие как NF-κB [26], HIF-1 [58], глюкокор-

тикостероиды [15], VEGF [44]. Таким образом, гипоксия и повреждение ткани может вызывать усиление экспрессии CXCR4 в стволовых клетках как обычных, так и раковых [31].

Другая наиболее изученная пара хемокинов — CCL21/CCR7 — считается ответственной за метастазирование некоторых раков в лимфатические узлы [68].

Ф. Андре и соавт. [5] при изучении метастатического рака молочной железы пришли к выводу, что экспрессия CXCR4 связана с метастазированием в печень, CX3C1 — с метастазированием в головной мозг, CCR6 — в плевру, а CCR7 — в кожу.

Таким образом, выявление маркеров стволовых раковых клеток (ткань-комитированных) комбинированное их исследование с рецепторами к хемокинам позволит более точно определить прогноз заболевания, скорректировать лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пожариский К.М. Опухоли кишечника, индуцированные у крыс 1,2 — диметилгидразином // *Вопр. онкол.* — 1972. — Т.18. — №1. — С. 64–71.
2. Пожариский К.М. Экспериментальный анализ морфогенеза и патогенеза эпителиальных опухолей кишечника // *Автореф. дисс. докт. мед. наук.* — Л. — 1978. — 27 с.
3. Пожариский К.М., Климашевский В.Ф., Гушин В.А. Изменения кинетики популяций энтероцитов в процессе развития опухолей кишечника у крыс // *Цитология.* — 1977. — №7. — С. 768–780.
4. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 3983–3988.
5. Andre F., Cabioglu N., Assi H., Sabourin J.C. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 945–951.
6. Ara T., Nakamura Y., Egawa T. et al. Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 5319–5323.
7. Arya M., Ahmed H., Silhi N. et al. Clinical importance and therapeutic implications of the pivotal CXCL12-CXCR4 (chemokine ligand-receptor) interaction in cancer cell migration // *Tumour Biol.* — 2007. — Vol. 28. — P. 123–131.
8. Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic // *Nature.* — 1998. — Vol. 392. — P. 565–568.
9. Bagri A., Gurney T., He X. et al. The chemokine SDF-1 regulates migration of dentate granule cells // *Development.* — 2002. — Vol. 129. — P. 4249–4260.
10. Barr F.G. Gene fusions involving PAX and FOX family members in alveolar rhabdomyosarcoma // *Oncogene.* — 2001. — Vol. 20. — P. 5736–5746.
11. Ben-Baruch A. Organ selectivity in metastasis: regulation by chemokines and their receptors // *Clin. Exp. Metastasis.* — 2008. — Vol. 25. — P. 345–56.

12. Choi A.R., Park J.R., Kim R.J. et al. Inhibition of Wnt1 expression reduces the enrichment of cancer stem cells in a mouse model of breast cancer // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2012. — Vol. 425. — P. 436–442.
13. Collins A.T., Berry P.A., Hyde C. et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 10946–10951.
14. Crane I.J., Wallace C.A., McKillop-Smith S. et al. CXCR4 receptor expression on human retinal pigment epithelial cells from blood-retina barrier leads to chemokine secretion and migration in response to stromal cell-derived factor // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165. — P. 4372–4378.
15. Curnow S.J., Wloka K., Faint J.M. et al. Topical glucocorticoid therapy directly induces up-regulation of functional CXCR4 on primed T lymphocytes in the aqueous humor of patients with uveitis // *J Immunol.* — 2004. — Vol. 172. — P. 7154–7161.
16. Damas J.K., Eiken H.G., Oie E. et al. Myocardial expression of CC- and CXC-chemokines and their receptors in human end-stage heart failure // *Cardiovasc Res.* — 2000. — Vol. 47. — P. 778–787.
17. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* — 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins — 2001. — P. 3056.
18. Dontu G., Al-Hajj M., Abdallah W.M. et al. Stem cells in normal breast development and breast cancer // *Cell Proliferat.* — 2003. — Vol. 36. — P. 59–72.
19. Fabrice A., Weiya X., Conforti R. et al. CXCR4 expression in early breast cancer and risk of distant recurrence // *Oncologist.* — 2009. — Vol. 14. — P. 1182–1188.
20. Fang D., Nguyen T.K., Leishear K. et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 9328–9337.
21. Foreman K.E., Rizzo P., Osipo C., Miele L. The cancer stem cell hypothesis // *Cancer Drug Discovery and Development: Stem Cells and Cancer* / Eds. R.G. Bagley, B.A. Teicher. — Springer Dordrecht. — 2009. — P. 3–14.
22. Ghods A.J., Irvin D., Liu G. et al. Spheres isolated from 9L gliosarcoma rat cell line possess chemoresistant and aggressive cancer stem-like cells // *Stem Cells.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1645–1653.
23. Ginestier C., Hur M.H., Charafe-Jauffret E. et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome // *Cell Stem Cell* — 2007. — Vol. 1. — P. 555–567.
24. Haraguchi N., Utsunomiya T., Inoue H. et al. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system // *Stem Cells.* — 2006. — Vol. 24. — P. 506–513.
25. Hashimoto K., Shimizu C., Tsuda H. et al. Immunohistochemical detection of breast cancer stem cells in hormone receptor-positive breast cancer and their role in response to endocrine therapy and clinical outcome // *Oncology.* — 2012. — Vol. 82. — P. 168–174.
26. Helbig G., Christopherson K.W., Bhat-Nakshatri P. et al. NF- κ B promotes breast cancer cell migration and metastasis by inducing the expression of the chemokine receptor CXCR4 // *J Biol Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 21631–21638.
27. Jordan N.J., Kolios G., Abbot S.E. et al. Expression of functional CXCR4 chemokine receptors on human colonic epithelial cells // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 1061–1069.
28. Keane M.P., Arenberg D.A., Moore B.B. et al. CXC chemokines and angiogenesis/angiostasis // *Proc. Nat. Acad. Science USA.* — 1998. — Vol. 110. — P. 288–296.
29. Koizumi K., Hojo S., Akashi T. et al. Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response // *Cancer Science.* — 2007. — Vol. 98. — P. 1652–1658.
30. Kucia M., Dawn B., Hunt G. et al. Cells expressing early cardiac markers reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction // *Circulat Res.* — 2004. — Vol. 95. — P. 1191–1199.
31. Kucia M., Reza R., Miekus K. et al. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis // *Stem Cells.* — 2005. — Vol. 23. — P. 879–894.
32. Kwong J., Kulbe H., Wong D. et al. An antagonist of the chemokine receptor CXCR4 induces mitotic catastrophe in ovarian cancer cells // *Mol Cancer Therapy.* — 2009. — Vol. 8. — P. 1893–1905.
33. Lazarini F., Tham T.N., Casanova P. et al. Role of the alpha-chemokine stromal cell-derived factor (SDF-1) in the developing and mature central nervous system // *Glia.* — 2003. — Vol. 42. — P. 139–148.
34. Li C., Heidt D.G., Dalerba P. et al. Identification of pancreatic cancer stem cells // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 1030–1037.
35. Libura J., Drukala J., Majka M. et al. CXCR4-SDF-1 signaling is active in rhabdomyosarcoma cells and regulates locomotion, chemotaxis, and adhesion // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 2597–2606.
36. Liu G., Yuan X., Zeng Z. et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma // *Mol Cancer.* — 2006. — Vol. 5. — P. 67–71.
37. Liu Y., Ji R., Li J. et al. Correlation effect of EGFR and CXCR4 and CCR7 chemokine receptors in predicting breast cancer metastasis and prognosis // *J Exper Clin Cancer Res.* — 2010. — Vol. 29. — P. 16–23.
38. Luster A.D. Chemokines: chemotactic cytokines that mediate inflammation. // *New Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 436–445.
39. Matsui W., Huff C.A., Wang Q. et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells // *Blood.* — 2004. — Vol. 103. — P. 2332–2336.
40. Morimoto K., Kim S.J., Tanei T. et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1-positive breast cancers are characterized by negative estrogen receptor, positive human epidermal growth factor receptor type 2, and high Ki67 expression // *Cancer Sci.* — 2009. — Vol. 100. — P. 1062–1068.
41. Murphy P.M. International Union of Pharmacology. XXX. Update on chemokine receptor nomenclature // *Pharmacol. Revision.* — 2002. — Vol. 54. — P. 227–229.
42. Murphy P.M. The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors // *Ann. Review Immunology.* — 1994. — Vol. 12. — P. 593–633.
43. Murphy P.M., Baggiolini M., Charo I.F. et al. International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors // *Pharmacol. Rev.* — 2000. — Vol. 52. — P. 145–176.
44. Okuda K., Sasaki H., Dumontet C. et al. Expression of excision repair cross-complementation group 1 and class III beta-tubulin predict survival after chemotherapy for

- completely resected non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. — 2008. — Vol. 62. — P. 105–112.
45. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast // *Lancet*. — 1889. — Vol. 1. — P. 99–101.
46. Peichev M., Naiyer A.J., Pereira D. et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors // *Blood*. — 2000. — Vol. 95. — P. 952–958.
47. Petit I., Szyper-Kravitz M., Nagler A. et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4 // *Natl. Immunol.* — 2002. — Vol. 3. — P. 687–694.
48. Phillips R.J., Burdick M.D., Lutz M. et al. The Stromal derived factor-1/CXCL12-CXC chemokine receptor 4 biological axis in non-small cell lung cancer metastases // *Amer. J. Resp and Crit Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 1676–1686.
49. Power C.A., Wells T.N. Cloning and characterization of human chemokine receptors // *Trends Pharmac Sci.* — 1996. — Vol. 17. — P. 209–213.
50. Pozharisski K.M. The significance of nonspecific injury for colon carcinogenesis in rats // *Cancer Res.* — 1975. — Vol. 35. — P. 3824–3830.75.
51. Pozharisski K.M. Morphology and morphogenesis of experimental epithelial tumors of the intestine // *J. Natl. Canc. Inst.* — 1975. — Vol. 54. — P. 1115–1135.76.
52. Pozharisski K.M., Klimashevski V.F., Gushchin V.A. Study of kinetics of epithelial cell populations in normal tissues of the rat's intestines and in carcinogenesis // *Exp. Path.* — 1980. — Vol. 18. — P. 387–413.74.
53. Premack B.A., Schall. Chemokine receptors: gateways to inflammation and infection // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 1174–1178.
54. Ptasznik A., Urbanowska E., Chinta S. et al. Crosstalk between BCR/ABL oncoprotein and CXCR4 signaling through a Src family kinase in human leukemia cells // *J Exp Med.* — 2002. — Vol. 196 — P. 667–678.
55. Ratajczak M.Z., Kucia M., Reza R. et al. Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells «hide out» in the bone marrow // *Leukemia*. — 2004. — Vol. 18. — P. 29–40.
56. Reza R., Jankowski K., Przybylski G. et al. CXCR4 is a PAX family transcription factor regulated gene // *Blood*. — 2004. — Vol. 104. — P. 3521–3527.
57. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors // *Ann Review Immun.* — 2000. — Vol. 18. — P. 217–242.
58. Schioppa T., Uranchimeg B., Saccani A. et al. Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia // *J Exp Med.* — 2003. — Vol. 198. — P. 1391–1402.
59. Singh S., Bond V.C., Powell M. et al. CXCR4-gp120-IIIb interactions induce caspase-mediated apoptosis of prostate cancer cells and inhibit tumor growth // *Mol Cancer Ther.* — 2009. — Vol. 8 — P. 178–184.
60. Singh S.K., Hawkins C., Clarke I.D. et al. Identification of human brain tumour initiating cells // *Nature*. — 2004. — Vol. 432. — P. 396–401.
61. Spano J.P., Andre F., Morat L. et al. Chemokine receptor CXCR4 and early-stage non-small cell lung cancer: pattern of expression and correlation with outcome // *Ann Oncol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 613–617.
62. Tanei T., Morimoto K., Shimazu K. et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers // *Clin Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 4234–4241.
63. Tomescu O., Xia S.J., Strezlecki D. et al. Inducible short-term and stable long-term cell culture systems reveal that the PAX3-FKHR fusion oncoprotein regulates CXCR4, PAX3, and PAX7 expression // *Lab Invest.* — 2004. — Vol. 84. — P. 1060–1070.
64. Visvader J.E., Lindeman G.J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions // *Nat Rev Cancer.* — 2008. — Vol. 8. — P. 755–768.
65. Wagner P.L., Hyjek E., Vazquez F.M. et al. CXCL12 and CXCR4 in adenocarcinoma of the lung: Association with metastasis and survival // *J Thor Cardiovascular Surg.* — 2009. — Vol. 137. — P. 615–621.
66. Wojakowski W., Tendera M., Michalowska A. et al. Mobilization of CD34/CXCR4+, CD34/CD117+, c-met+ stem cells, and mononuclear cells expressing early cardiac, muscle, and endothelial markers into peripheral blood in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 3213–3220.
67. Yamaguchi J., Kusano K.F., Masuo O. et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 1322–1328.
68. Zlotnik A. Chemokines and cancer // *Int J Cancer*. — 2006. — Vol. 119. — P. 2026–2029.
69. Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in organ-specific metastasis // *Contrib Microbiol.* — 2006. — Vol. 13. — P. 191–199.
70. Zou Y., Kottmann A.H., Kuroda M. et al. Function of the chemokine receptor CXCR4 in hematopoiesis and in cerebellar development // *Nature*. — 1998. — Vol. 393. — P. 595–599.
71. Zushi Y., Noguchi K., Hashitani S. et al. Relations among expression of CXCR4, histological patterns, and metastatic potential in adenoid cystic carcinoma of the head and neck // *Inter J Oncol.* — 2008. — Vol. 33. — P. 1133–1139.
72. Lindsell CE, Shawber CJ, Boulter J, Weinmaster G (1995). Jagged: a mammalian ligand that activates Notch1 // *Cell*. — Vol. 80 (6). — P. 909–910.
73. Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. // *Nat Rev Clin Oncol.* — 2011 — Vol. 8 (2) — P. 97–106.

Поступила в редакцию 09.10.2013