

УДК 576.5

Раковые стволовые клетки: пластичность против терапии

Т. В. Виноградова*, И. П. Чернов, Г. С. Монастырская, Л. Г. Кондратьева, Е. Д. Свердлов
Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
*E-mail: vintv56@gmail.com
Поступила в редакцию 02.04.2015

РЕФЕРАТ Крупные успехи в идентификации и расшифровке механизмов регуляции взрослых стволовых клеток позволили предположить, что стволовые клетки могут функционировать и в опухолях, являясь центральными элементами их развития, начиная с начальной стадии и завершая метастазированием. Такие клетки получили название раковых стволовых клеток (РСК). В процессе интенсивной дискуссии гипотеза РСК постепенно стала восприниматься как очевидный факт. Действительно, недавно получено подтверждение существования РСК. Однако можно ли считать РСК универсальными пререквизитами опухоли и насколько существенна их роль в эволюции опухоли, остается проблемой, весьма далекой от решения. Далека от решения и проблема возможности использования РСК в качестве мишеней для терапии. В настоящем обзоре сделана попытка проанализировать проблему опухолевых стволовых клеток и перспективность терапии опухолей с использованием этих клеток в качестве мишеней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА иерархическая структура опухоли, клональная эволюция, рак, раковые стволовые клетки, стволовые клетки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ РСК – раковые стволовые клетки; SPM – stemness phenotype model.

ВВЕДЕНИЕ

Крупные успехи в идентификации и расшифровке механизмов регуляции взрослых стволовых клеток привели к предположению, что стволовые клетки могут функционировать и в опухолях, действуя как «двигатели» их развития, начиная с начальной стадии и завершая метастазированием. Такие клетки получили название раковых стволовых клеток (РСК). Важность проблемы вызвала появление многочисленных публикаций, посвященных этим гипотетическим центральным игрокам в развитии рака. Постепенно гипотеза стала восприниматься как факт, как некая «не обсуждаемая догма» [1]. И действительно, недавно в ряде работ было подтверждено существование РСК. Однако является ли роль РСК ключевой в эволюции опухоли и насколько их существование можно рассматривать как пререквизит эволюции злокачественной опухоли, остается проблемой, весьма далекой от решения. Далека от решения и возможность использования РСК в качестве мишеней для терапии опухолей.

В настоящем обзоре сделана попытка проанализировать проблему РСК и перспективность терапии опухолей с использованием этих клеток в качестве мишеней. Мы не будем затрагивать ряд весьма актуальных проблем, связанных с молекулярными механизмами регуляции онкогенеза. В стороне

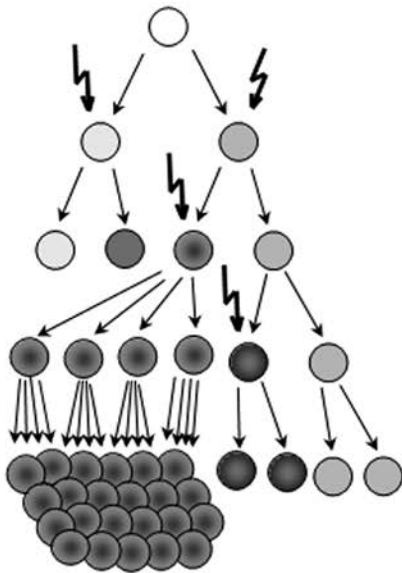
от обсуждения останется и весьма важная проблема устойчивости к терапевтическим воздействиям, которые читатель найдет в современных обзорах [2–11].

Большинство опухолей имеет моноклональное происхождение, но к моменту обнаружения состоит из генетически, эпигенетически и фенотипически гетерогенных клонов. Две основные концепции пытаются объяснить эту гетерогенность: гипотеза раковых стволовых клеток и модель клональной (стохастической) эволюции [12–19]. Хотя эти две концепции имеют некоторые общие положения, они принципиально различаются и диктуют разные подходы к терапии опухолей [12]. В последние годы разрабатываются теории, объединяющие эти две концепции [20, 21]. Значительную роль в этом объединении играют данные, получаемые в процессе массивного секвенирования геномов раковых клеток [22].

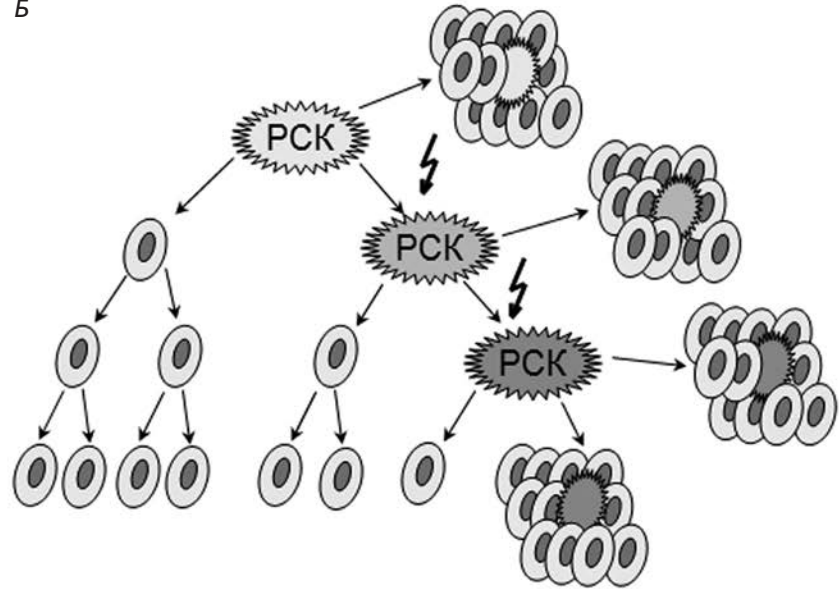
КЛАССИЧЕСКАЯ СТОХАСТИЧЕСКАЯ КЛОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИОННАЯ МОДЕЛЬ

Мы начнем с классической модели, рассматривающей эволюцию рака с точки зрения дарвиновской эволюции, в которой между собой конкурируют клетки, более или менее приспособленные к существованию в условиях опухоли [1, 12, 22–25]. Рассмотрим в соответствии с хронологией появления эволюцион-

А



Б



Модели, объясняющие происхождение гетерогенности злокачественных опухолей. А – модель клонально стохастической эволюции предполагает, что каждая опухолевая клетка обладает способностью инициировать образование опухоли. Прогрессия направляется редкими стохастическими событиями, происходящими во всех клетках. Клетки с мутациями, которые дают преимущество в росте, будут преобладать над остальными клетками опухоли и могут образовать новый клон, содержащий клетки различного фенотипа, имеющие различный пролиферативный потенциал. Показано, что некоторые из этих клеток имеют низкую способность к пролиферации (модифицировано из: <https://egtheory.wordpress.com/2014/10/25/stochastic-cancer>). Б – модель раковых стволовых клеток предполагает, что существует незначительная фракция опухолевых клеток, обладающих свойствами стволовых клеток и названных раковыми стволовыми клетками (PCK). Они определяют процессы образования, прогрессии и рецидивов опухоли. PCK способны к самообновлению и дифференцировке, способны к производству клеток всех типов, которые составляют массу опухоли. PCK имеют высокий пролиферативный потенциал и могут образовывать новые опухоли при трансплантации (модифицировано из: <http://www.hindawi.com/journals/jo/2008/492643/fig1>). Стохастические мутации показаны изломанными стрелками

ную стохастическую модель. Она схематически представлена на *рисунке А*.

Традиционно внутриопухолевую гетерогенность рассматривали на основании стохастической модели, предложенной Питером Ноувеллом (Peter Nowell) в 1976 году [26] (см., например, недавние обзоры [23, 27, 28]). Ноувелл опирался на накопившиеся к тому времени наблюдения о хромосомной гетерогенности в эволюционирующих опухолях. При этом в качестве центральной идеи он использовал понятие клона как группы клеток, происходящих от одной и той же клетки-прародительницы. Клональная связь между клетками возникает, когда в ходе селекции отбираются клетки, имеющие преимущества в приспособленности (например, скорость роста). Таким образом, предполагается, что генетические и эпигенетические изменения, возникающие при мутаци-

ях в клетках, могут селектироваться и давать клоны с разным количеством клеток. Поскольку в процессе эволюции опухоли отбирается много разных клонов, опухоль становится поликлональной, хотя все клетки и клоны происходят от одной исходной (*рисунк А*). Такая поликлональная структура подтверждена секвенированием геномов множества видов опухолей [28].

Эти клетки отличаются друг от друга генетически и эпигенетически, создавая громадную гетерогенность опухоли [29]. Они могут различаться и функционально с точки зрения дальнейшей эволюции: некоторые будут более агрессивными [30] и, в конечном счете, приведут к появлению метастазов. Важно, что мутации происходят стохастически – нет клеток и мест в геноме, где можно ожидать предпочтительное появление мутаций. Предполагалось, что рако-

вые клетки имеют мутаторный фенотип [9, 31, 32], что и определяет общее, неизбирательное увеличение скорости мутаций в «раковом» геноме по сравнению с нормальным.

Важно помнить, что все эти процессы происходят в определенном окружении, нише (которую можно назвать внутриорганизменной экосистемой [14]). Эта экосистема имеет большое влияние на селекцию клонов [33]. Она своя у каждого индивида, и это, по видимому, в значительной степени определяет непредсказуемо индивидуальную судьбу опухолевого процесса у каждого пациента.

Следует еще заметить, что каждая злокачественная опухоль характеризуется большим разнообразием мутаций, которые различаются у разных индивидов и способны по-разному направлять развитие опухоли и возникновение устойчивости к терапии [26]. Модели клональной эволюции и РСК не являются взаимоисключающими, так как эволюция РСК, скорее всего, также осуществляется по законам клональной эволюции [27].

Очень интересно предвидение, сделанное Ноувеллом еще в 1976 году в связи с индивидуальными различиями опухолей: «Каждую злокачественную опухоль следует рассматривать как индивидуальную терапевтическую проблему, после того как опухолевые клетки удалены насколько возможно с помощью неспецифических средств – хирургических, радио- и химиотерапевтических. Возможно, иммунотерапию можно будет рассматривать как основного наиболее легкого способа разрушения оставшейся опухоли».

Недавно появилась привлекающая внимание модель, в которой все клетки рассматриваются как фенотипически подобные стволовым (stemness phenotype model, SPM) – разновидность клональной стохастической модели [34]. Ввиду трудности перевода мы будем называть эту модель ее английским сокращением – SPM. Термин «stemness» [35, 36] включает в себя все свойства, приписываемые стволовым клеткам, в частности, способность к самообновлению и дифференцировке, и приобретает в последнее время популярность. Этот термин пытаются использовать применительно к РСК в более общем виде, подразумевающим способность поддерживать и регулировать состояние стволовой клетки [21]. SPM обладают в той или иной степени свойствами стволовых клеток – они способны вызывать развитие опухоли при имплантации, но и любая раковая клетка, в принципе, способна вызвать развитие опухоли. Таким образом, согласно этой модели, чтобы победить рак, все опухолевые клетки должны рассматриваться как мишени для уничтожения.

Предложены также другие модели, близко напоминающие SPM (для обзора см. [37]). Мы вернемся к этой модели при обсуждении проблем, связанных с РСК.

Следует отметить, что при применении любой модели необходимо учитывать, что опухоль – это сложная стохастическая динамическая структура с непредсказуемым поведением, или, иными словами, траекторией развития [38].

СУЩЕСТВУЮТ ЛИЛИ НЕТ РСК? ТРУДНОСТИ НАЧИНАЮТСЯ С ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В общем виде концепция РСК показана на *рисунке Б*. Прежде всего следует дать определение РСК и их отличительным свойствам. Проблемы, связанные с РСК, обсуждаются в недавних обзорах [6, 21, 35, 39–43], а также в других публикациях, цитируемых по ходу изложения.

Очевидность роли стволовых клеток в эмбриогенезе [39, 44–47] и гипотеза о том, что нормальная стволовая клетка может стать клеткой, где начинается процесс опухолевого перерождения [39, 48, 49], совершено естественно были перенесены на опухоли и легли в основу концепции РСК [50, 51]. Проблеме РСК посвящено громадное количество статей. Иногда РСК называют опухоль-иницирующими клетками (tumor-initiating cells, TIC) или опухоль-генерирующими клетками (tumor-propagating cells, TPC) [1, 43]. Мы будем использовать термин РСК.

Постепенно и термин, и реальное существование РСК стали восприниматься как само собой разумеющееся, иногда даже как «не подлежащая дискуссии догма» [1]. Тем не менее существование РСК и определение критериев, позволяющих отличить РСК от других раковых клеток, остаются нерешенными и серьезно дебатированными вопросами.

Концепция раковых стволовых клеток появилась в середине 1990 года (для обзора см. [21, 52–56]) и с тех пор стала объектом интенсивных дискуссий и уточнений – как по сути дела, так, что весьма существенно, и в области номенклатуры. В основу этой концепции положен сценарий, по которому движется нормальная стволовая клетка в процессе дифференцировки. Исходно считали, что мутации, ведущие к раку, происходят в нормальной стволовой клетке, и в результате она превращается в раковую стволовую клетку. Способность нормальной стволовой клетки к самообновлению и дифференцировке автоматически приписали и предполагаемой раковой стволовой клетке. В таком случае РСК должна постоянно давать новые клетки: раковую стволовую и более дифференцированное потомство, способное только к ограниченному числу делений. В процессе делений РСК накапливает мутации. Более дифференцированные клетки только ограниченно мутиру-

ют, и их геном отражает состояние раковой стволовой клетки, от которой они произошли. Образуются клоны. И хотя в основном считается, что раковая клетка происходит из нормальной стволовой клетки, в процессе развития опухоли РСК могут образовываться из разных клеток опухоли, в том числе и дифференцированных за счет дедифференцировки (см. ниже).

В 2011 году состоялась рабочая конференция по раковым стволовым клеткам (Working Conference on CSCs), которая выработала основные рекомендации по определениям, сформулированным в обзоре [43]. Согласно этим рекомендациям, под РСК подразумеваются неопластические клетки, способные в течение неограниченного или продолжительного периода времени размножить или поддерживать инвазивную солидную опухоль или лейкоз.

По-видимому, это определение стало плодом трудных усилий по выработке консенсуса, поскольку существует и используется много других определений, которые учитывают, например, такое важное свойство, как самообновление.

Мы приведем несколько определений из последних обзоров, опубликованных в наиболее престижных журналах:

1. Nature Review Cancer, 2012 г. [57]: «Мы определяем РСК как клетки, содержащиеся внутри опухоли, которые могут генерировать раковые клетки. Это определение предполагает, что не все клетки внутри злокачественной популяции обладают этими свойствами... Определение также имеет в виду, что РСК ответственны за генерацию всех клеток внутри популяции, которые теряют способность генерировать новые опухолевые клетки... Оно также предполагает выбор альтернативных путей существования (продолжать генерировать новые клетки или утратить эту способность). Это свойство вписано в установившуюся внутриклеточную сеть молекулярных откликов [на сигналы], связанную с той тканью, от которой происходят РСК. Потеря способности генерировать новые клетки трудно обратима *in vivo*».

2. Cell Cycle, 2013 г. [58]: «Концепция РСК утверждает, что как и в нормальных соматических клетках небольшая популяция РСК до бесконечности воспроизводится и генерирует очень гетерогенную популяцию организованных в клоны клеток с ограниченной продолжительностью жизни (так называемых производных популяций клеток)».

3. Cell Stem Cell, 2012 г. [42]: «Модель РСК постулирует иерархическую организацию клеток опухоли, в которой только небольшая доля клеток ответственна за поддержание онкогенеза и создает гетерогенность клеток, свойственную первичной опухоли... РСК проявляют свойства стволовых клеток – самообновление и дифференциацию».

4. Nature Review Drug Discovery, 2014 г. [6]: «Гипотеза РСК предполагает существование неопластических клеток внутри опухоли, которые обладают повышенной способностью индуцировать новую опухоль при имплантации экспериментальным животным. Предполагается, что такие клетки способны к асимметричному делению, давая дочернюю клетку, которая остается РСК (самообновление), и другую дочернюю [дифференцированную] клетку, которая входит в неопластические клетки, образующие массу опухоли... Существование множества субпопуляций с различными иницирующими опухоль свойствами теперь вне сомнений. Сейчас лучше использовать термин "парадигма РСК"... До сегодняшнего дня не установлена способность большинства РСК дифференцироваться более чем в один тип не-РСК-клеток, образующих массу опухоли... Фенотип РСК сложен. Он варьирует от одной опухоли к другой, поэтому его часто трудно однозначно ассоциировать с какими-либо признаками, за исключением функциональной способности иницировать опухоль у экспериментальных животных. Более того, существование РСК в опухоли означает, что при общем генетическом строении могут существовать два альтернативных фенотипа: РСК и не-РСК».

5. Cell Stem Cell, 2014 г. [21]: «Во многих видах рака РСК представляют отдельную популяцию, которая может быть отделена от остальной массы клеток. Они могут проявлять способность к формированию опухоли при имплантации и к самообновлению, определяющему свойству РСК. Тем не менее в некоторых видах рака невозможно отличить РСК от не-РСК, потому что большинство клеток обладают функциями РСК. Такие опухоли кажутся гомогенными или имеют очень неглубокую иерархию».

Требования самообновления и долговременной способности генерировать раковые, более дифференцированные клетки, сформулированы уже в 2015 году [59].

Следует особо подчеркнуть, что РСК, если следовать концепции РСК, образуют в опухоли *отдельную* популяцию, которая отличается от основной массы опухоли способностью к формированию новой опухоли при имплантации, самообновлению и присутствием фенотипических маркеров, позволяющих отделять их от основной массы. В целом, концепция РСК представляет собой иерархическую модель с РСК во главе, потому модель РСК иногда называют иерархической. Она совершенно подобна иерархии, наблюдаемой у взрослых стволовых клеток, которые при дифференцировке дают цепочку все более дифференцированных клеток.

Таким образом, согласно концепции популяция РСК:

1. Составляет незначительную долю общей популяции клеток опухоли.

2. Экспрессирует специфический набор поверхностных маркеров, которые позволяют дифференцировать ее и выделять из массы других клеток.

3. Селективно поддерживает способность к онкогенезу, в отличие от других популяций опухолевых клеток.

4. Поддерживает рост гетерогенной массы, содержащей полный репертуар частично (или полностью) дифференцированных раковых клеток, способных к нескольким дифференцировкам или находящимся на стадии окончательной дифференцировки.

5. Образует отдельный пул клеток, идентифицируемый биологическими и физико-химическими методами. (Должны существовать по меньшей мере два пула клеток в опухоли: РСК и их производные – дифференцированные в разной степени клетки [1].)

6. Проявляет способность, подобно нормальным стволовым клеткам, к неограниченному самообновлению и дифференцировке по многим направлениям [37].

7. Проявляет высокую устойчивость к стандартной терапии. Возможные причины повышенной устойчивости предполагаемых РСК детально изложены в недавних обзорах [37, 60]. В их число входят селективная экспрессия некоторых членов семейства транспортеров множественной лекарственной устойчивости, повышенная экспрессия антиапоптотических молекул, повышенная способность к репарации ДНК, активация характерных для стволовых клеток сигналов выживания (prosurvival signaling), в частности, Notch, Hedgehog (Hh), Wnt, JAK/STAT и др. Однако полная определенность в этом вопросе отсутствует, и нужны дополнительные исследования, в первую очередь, предполагающие точное понимание того, что выявляемые эффекты относятся к РСК.

Важно понимать, что РСК (как и раковые клетки вообще) характеризуются повышенной внутрипу-

холовой гетерогенностью. Они образуют в опухоли субклоны, внутри которых, тем не менее, каждая клетка отличается от другой по структуре генома, характеру транскриптома, протеома и т.п. Эта гетерогенность приводит к различным и постоянно меняющимся по мере развития опухоли комбинациям молекулярных дефектов в субклонах. Субклоны имеют разные злокачественные потенциалы, поскольку РСК, движущие их размножение, различаются, могут также оказываться в разном внутриопухолевом микроокружении и по-разному взаимодействовать с этим микроокружением.

Из этого следует, что каждый существующий и размножающийся субклон должен содержать свой компартмент РСК, обладающих уникальными геномными и эпигеномными характеристиками, и каждый субклон может давать новые субклоны, свойства которых будут изменены по сравнению с исходным субклоном. Если в новом субклоне образуется новая клетка, обладающая повышенным злокачественным потенциалом, то она будет представлять собой новую РСК и сможет генерировать новые РСК.

Экспериментально существование РСК человека подтверждается способностью клеток, полученных непосредственно от пациента, продуцировать злокачественную дочернюю популяцию при трансплантации мыши с иммунодефицитом. Критерием того, что эти РСК действительно отличаются от основной массы опухолевых клеток, служит присущее им какое-либо фенотипическое отличие, позволяющее физически отделять их от основной массы, например, поверхностный антиген.

Идентификации поверхностных антигенов, характерных для РСК, посвящено большое число экспериментальных работ и обзоров, и список таких маркеров постоянно растет. В табл. 1 перечислены некоторые маркеры и внутриклеточные белки, характерные для предполагаемых РСК, о которых речь пойдет дальше.

Таблица 1. Характерные поверхностные антигены, встречающиеся с повышенной частотой в предполагаемых РСК, и направленные против них препараты, использованные в клинических испытаниях [59] (см. также [105])

Поверхностный антиген	Вид рака, содержащий данный антиген в РСК	Используемый препарат
CD20	ALL, CLL	Rituximab
CD33	CML, AML	GO
CD44	AML	mAb
CD52	5q-AML, CLL	Alemtuzumab
CD123	AML	mAb
EGFR	Colon-Ca	Cetuximab
HER2/neu	Breast/Gastric/Ovarian-Ca	Trastuzumab

Примечание. ALL – острый лимфобластный лейкоз; CLL – хронический лимфобластный лейкоз; CML – хронический миелоидный лейкоз; AML – острый миелоидный лейкоз; mAb – моноклональные антитела; Ca – карцинома.

Методом проточной цитофлуориметрии, используя характерные поверхностные маркеры, потенциальные РСК можно отделить от основной массы опухолевых клеток [61, 62]. Отобранные клетки обладают более высокой туморогенностью при ксенотрансплантации иммунокомпетентным животным. Существенная биохимическая характеристика таких клеток – повышенная экспрессия таких цитопротективных ферментов, как альдегиддегидрогеназа (aldehyde dehydrogenase, ALDH), и насосов, выкачивающих из клетки токсичные вещества, например, АВС-транспортеров [61, 62].

Это маркирование не стопроцентное, возможны РСК без маркеров и не-РСК с маркерами [35, 63]. Таким образом, маркеры не относятся к стабильным фенотипическим признакам, они могут варьировать от индивида к индивиду и меняться на разных стадиях развития опухоли. Поэтому сами по себе фенотипические данные не могут служить достаточным доказательством присутствия отдельной популяции РСК. Предполагается, что механизмы, определяющие особые свойства РСК, нестабильны, поскольку могут быть связаны с изменениями эпигенома, частыми в опухолевых популяциях [43]. Есть и другие основания полагать, что фенотип РСК может быть весьма нестабильным [43].

Некоторые упоминавшиеся характеристики РСК, в частности асимметричное деление и необратимый процесс перехода в дифференцированное состояние, не доказаны и кажутся маловероятными [1], а необратимость перехода опровергнута недавними экспериментами (см. ниже). К утверждению, что РСК составляют относительно небольшую фракцию в общей популяции клеток, также следует относиться с осторожностью, поскольку фракция РСК может сильно варьировать (от 0.1 до 30%) в зависимости от типа опухоли и дизайна эксперимента [27, 64–66].

По-видимому, правы авторы обзора [27], полагающие, что некоторые виды рака развиваются посредством РСК, тогда как другие – нет. Высказывается предположение, что это может относиться даже к одному и тому же виду рака, но у разных пациентов.

Если концепция РСК верна, то с практической точки зрения это означает, что все измерения, которые мы делаем, в частности, полногеномное секвенирование, должны относиться к общей массе опухоли, которая уже прекратила активное деление и накопление мутаций. А РСК, которых абсолютное меньшинство и которые после отделения основной массы продолжают активно делиться и приобретать мутации, придающие им новые функциональные потенциалы, остаются в этой массе за скобками. Если все-таки изучение общей массы дает позитивный эффект, то благодаря тому, что все клетки этой мас-

сы происходят от РСК и содержат общие с ними генетические элементы. Однако многие элементы РСК, которые могут оказаться существенными с диагностической и прогностической точек зрения, могут ускользать от внимания исследователей. Особенно это касается эпигенетических изменений. Можно предвидеть, что гетерогенность внутри фракции РСК должна быть выше, чем в основной массе, состоящей по большей части из дифференцированных и неделящихся опухолевых клеток. Недавний анализ экзомов [67] показал, что большинство соматических мутаций во фракции РСК и в основной массе опухоли совпадают. Эти данные могут трактоваться как результат постоянных динамических переходов от РСК к дифференцированному состоянию, и наоборот. Об этом речь пойдет ниже.

Многие аспекты модели РСК остаются дискуссионными, но несколько экспериментов, использующих современные технологии отслеживания траектории клеток в процессе развития, в том числе развития опухоли (lineage-tracing studies), дают серьезные аргументы в пользу более или менее стабильного существования РСК и иерархической организации опухоли, по крайней мере, в некоторых случаях. Такие эксперименты проведены на мышечных моделях опухолей головного мозга [68], тонкого кишечника [69], кожи [70], колоректальной аденомы человека [71] и глиомы [72] (см. также комментарий [73]). В этих работах показано, что большинство клеток исследованных опухолей имеют ограниченный пролиферативный потенциал и, по-видимому, происходят от субпопуляций со свойствами, похожими на РСК.

НИША РСК – ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

Признано, что у нормальных стволовых клеток существуют так называемые ниши – физиологическое микроокружение, состоящее из специализированных клеток, которые участвуют в регуляции функционирования стволовых клеток через обмен различного рода сигналами. В этом случае определение ниши, в которой они существуют, не вызывает принципиальных проблем [44, 45, 74–77]. Это достаточно четко определенная область, окружающая дискретно локализованные функционирующие стволовые клетки в ткани, хотя не для всех нормальных тканей доказано существование стволовых клеток и соответственно их ниш [39]. По классическому определению: «Популяции стволовых клеток образуются в нишах – особых анатомических компартментах, которые регулируют участие этих клеток в образовании, поддержании и репарации ткани. Ниша предотвращает истощение стволовых клеток, одновременно защищая организм хозяина от их избыточной

пролиферации. Ниша является базисной единицей физиологии ткани» [78].

По аналогии со взрослыми стволовыми клетками предположили, что ниши существуют также у РСК, и взаимодействие РСК с нишами может регулировать самообновление, пролиферацию и дифференцировку РСК [77, 79, 80]. Однако в случае РСК возникает больше вопросов, чем ответов (см. недавние обзоры [1, 81, 82]). Многие авторы (например, [79]) рассматривают солидную опухоль как «орган», состоящий из раковых клеток и стромы, которая занимает большую часть объема опухоли и создает микроокружение, которое может считаться аналогом ниши нормальных клеток.

Ниша РСК – это микроокружение, не сформированное в морфологическую структуру [83]. Однако, по мнению ряда авторов (см., например, обзор [84]), ниши РСК все же отличаются от общего микроокружения. Клетки внутри ниши продуцируют факторы, которые стимулируют самообновление РСК, индуцируют ангиогенез, рекрутируют иммунные и другие стромальные клетки, секретирующие дополнительные факторы, способствующие инвазии и метастазированию раковых клеток.

Взаимодействию стромальных элементов опухоли с предполагаемыми РСК посвящено большое число статей. Есть, например, данные, что противоопухолевые средства по разному действуют на гипотетические РСК *in vitro* и *in vivo* [43], а это может означать, что в микроокружении (нише) содержатся некоторые важные компоненты регуляции РСК. Микроокружение включает в себя внеклеточный матрикс, мезенхимальные и эндотелиальные клетки, клетки иммунной системы, молекулы адгезии, разнообразные факторы роста, цитокины и их рецепторы [57, 85]. Предполагается, что кровеносные сосуды также могут участвовать в создании ниши [81], как они это делают в случае нормальных стволовых клеток. Опухолевая строма секретирует факторы, которые регулируют поведение раковых клеток [80], активно поддерживает рост опухоли за счет нео- и ангиогенеза [86]. Микроокружение определяет судьбу опухоли, служит барьером для терапевтических воздействий и может влиять на пластичность опухолевых клеток, например, на переходы от РСК к не-РСК [8].

Широко обсуждаются двусторонние взаимодействия между раковыми клетками и стромой, особенно роль стромы в развитии опухоли и, в частности, в приобретении таких важнейших качеств, как способность к инвазии и метастазированию [87]. Предполагается, что не только стромальная ниша действует на раковые клетки, но и наоборот: раковые клетки (в основном имеются в виду РСК) способны

влиять на строму, используя ее для своего развития [81], в частности, для создания преметастатической ниши в местах метастазирования [80, 85, 86, 88].

Несмотря на широко обсуждаемую важность стромальной ниши в жизни опухоли, только очень немногие данные надежно подтверждают ее функции на молекулярном уровне, а также на уровне транспорта информации, например, осуществляется ли этот транспорт паракринно, аутокринно или каким-либо иным способом [43].

Более детальная информация по этому поводу поможет лучше оценить реальную роль ниши в развитии опухолей и выработать рациональные терапевтические стратегии.

НОРМАЛЬНЫЕ И РАКОВЫЕ НЕСТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ МОГУТ СПОНТАННО ПРЕВРАЩАТЬСЯ В СОСТОЯНИЕ, ПОДОБНОЕ СТВОЛОВЫМ. ПО-ВИДИМОМУ, НЕ СУЩЕСТВУЕТ ЖЕСТКОГО БАРЬЕРА МЕЖДУ РСК И НЕ-РСК-КЛЕТКАМИ РАКА

Разные виды рака и, возможно, даже один и тот же вид у разных пациентов могут развиваться и по модели РСК, и по эволюционно стохастической модели. Имея дело с такими лабильными системами, как стволовые, раковые или РСК-клетки, всегда нужно учитывать возможность их фенотипической перестройки вследствие эпигенетических процессов. В 2011 году три группы [89, 90] (см. для обзора [35, 91]), используя раковые клеточные линии и первичные опухоли, описали приобретение способности к самообновлению у не-РСК-популяций. Так, описаны эпителиальные клетки молочной железы, способные спонтанно дедифференцироваться в «стволовоподобное» состояние [92]. Опухолевая трансформация усиливала эту способность так, что обычные раковые клетки переходили в состояние, подобное РСК, *in vitro* и *in vivo*. Эти данные показали высокую пластичность стволовых клеток вообще и РСК в особенности, а также легкость взаимопревращений стволовых клеток в нестволовые и наоборот, особенно в злокачественных опухолях.

Все это дает основание полагать, что подобная обратимость и отсутствие жесткой иерархии стволовых и нестволовых клеток могут быть обычным явлением, делая терапию рака еще более проблематичной, в частности, терапию, направленную на РСК.

Выявляемая пластичность раковых клеток и возможность перехода между стволовыми и нестволовыми клетками вносит дополнительные сложности в изучение роли раковых стволовых клеток в канцерогенезе. Эта пластичность может зависеть от многих факторов, среди которых важную роль играют сигналы от микроокружения и межклеточные взаимодействия в нише [8]. Переходы, скорее всего, пред-

ставляют собой стохастические эпигенетические или генетические события, на которые влияет микроокружение раковых клеток и межклеточные взаимодействия в нише [20]. Так, РСК могут превращаться в не-РСК и наоборот [8], существуя в динамическом равновесии [93].

Один из существенных элементов концепции РСК – присутствие в опухолевой массе необратимо отделенной фракции РСК (см. выше), оказывается в общем виде несостоятельным [88, 91]. Дифференцированные раковые клетки и РСК находятся в состоянии постоянного взаимопревращения [94]. Факторы окружающей среды, в частности факторы роста, могут вызывать переходы между ними. Более того, пластичность РСК может приводить к переходу эпителиальных раковых клеток в мезенхимальные (и обратно) [6, 41, 67, 95–98]. Эта фенотипическая пластичность обусловлена как эпителиально-мезенхимальными и мезенхимально-эпителиальными переходами, так и, по-видимому, действием генетических, эпигенетических и сигнальных внутриклеточных и межклеточных программ [58]. Можно предположить, что существование и пластичность РСК зависят как от внутренних факторов (генетической и эпигенетической архитектуры раковых клеток), так и от микроокружения. Поскольку и те и другие факторы весьма специфичны как в отношении типа опухоли, так и индивидуальных особенностей пациента, легко представить ситуацию, когда в одних случаях РСК присутствуют, и барьер между РСК и не-РСК достаточно высок, чтобы обеспечивать отдельную фиксированную фракцию РСК, тогда как в других этот барьер низок и допускает постоянные взаимопревращения РСК и не-РСК-клеток. Наконец, в одних видах рака и у групп больных РСК не образуются, и эволюция опухоли протекает по клонально стохастическому механизму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. РСК КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Возможному использованию РСК в терапевтических целях посвящены многочисленные публикации. Это не удивительно.

Большая часть опухолевой массы имеет ограниченную пролиферативную способность, тогда как РСК, если они действительно являются движущей силой развития опухоли, представляют собой лишь небольшую ее часть. В результате терапевтические агенты действуют в основном на более дифференцированные части опухоли, и их эффективность невысока. Воздействие, направленное на активное меньшинство РСК, могло бы сильно увеличить эффективность терапии. В результате, как полагают многие авторы (см., например [59]), РСК в последние годы рассматривали (и продолжают рассматривать)

в качестве весьма перспективной мишени терапевтического воздействия. Весьма интенсивно разрабатываются новые стратегии и подходы к терапии, ориентированной на РСК. Литература, посвященная принципам и методам, разрабатываемым в этой области, весьма обильна и противоречива. Читатели могут ознакомиться с идеями и предлагаемыми методами в ряде обзоров, опубликованных в 2015 году [8, 59, 99–105]. Признаки РСК, которые пытались использовать для терапевтического воздействия, приведены в *табл. 1*.

Несмотря на все разнообразие предлагаемых подходов, можно выделить две основные стратегии, отличающиеся выбором мишени (см. [35] и обзоры, цитированные выше). В первой разнообразные воздействия нацелены на поверхностные антигены, предположительно характерные для РСК. Во второй стратегии используют то обстоятельство, что предполагаемые РСК, будучи самообновляющимися клетками, во многом похожими на эмбриональные стволовые клетки (см., например [35, 59]), должны экспрессировать эмбриональные сигнальные системы (pathways), не характерные для взрослых клеток [59].

Что касается поверхностных антигенов, то в известных случаях РСК и нормальные клетки, а также нормальные стволовые клетки содержат такие же антигены. В результате терапия, направленная против поверхностных антигенов, часто вызывает сильные побочные эффекты. Например, терапевтические моноклональные антитела гемтузамаб озогамидин (gemtuzumab ozogamicin, GO, анти-CD33) и алемтузамаб (alemtuzumab, анти-CD52) были недавно удалены с онкологического рынка ввиду их токсичности, поэтому продолжаются поиски поверхностных маркеров РСК, обладающих более высокой селективностью [59].

В качестве мишеней для воздействия на РСК исследованы также компоненты различных сигнальных путей, известных своим участием в эмбриогенезе, таких, как Notch, Hedgehog (НН) и Wnt. Некоторые из них приведены в *табл. 1* (см. [59, 99] и другие цитированные обзоры). Сейчас еще рано судить об успешности той или иной терапии, поскольку испытания находятся на ранних стадиях (*табл. 2*). Однако следует отметить, что терапия, направленная на эмбриональные сигнальные системы, активные во взрослых стволовых клетках, может приводить к появлению серьезных побочных эффектов.

В начале 2015 года в журнале Science была опубликована статья [102], в которой приведены разные точки зрения на проблему существования раковых стволовых клеток и их значимости для эволюции и терапии рака. Приведены, в частности, как прак-

Таблица 2. Сигнальные пути, использованные в клинических испытаниях для ингибирования различных видов рака (модифицировано из [105])

Тип рака	Сигнальный путь-мишень	Терапия: моно- или комбинированная
Рак толстой кишки	STAT/ β - β -катенин/Nanog	Комбинированная
Рак желудка	STAT/ β - β -катенин/Nanog	Монотерапия комбинированная
Гастроинтестинальный рак	STAT/ β - β -катенин/Nanog	Комбинированная
Гепатоцеллюлярная карцинома	STAT/ β - β -катенин/Nanog Wnt/FZD8Fc/FAK	Комбинированная Комбинированная
Мезотелиома	FAK	Монотерапия
Плоскоклеточный рак легкого	Notch FAK	Комбинированная монотерапия
Рак яичка	Notch FAK	Комбинированная Комбинированная
Рак поджелудочной железы	STAT/ β - β -катенин/Nanog Notch	Комбинированная Комбинированная
Мелкоклеточный рак легкого	Notch	Комбинированная

тические, так и теоретические соображения о реальности использования раковых стволовых клеток в качестве единственной терапевтической мишени.

В нашем обзоре мы попытались рассмотреть эти проблемы с различных точек зрения. Мы считаем, что приведенные данные позволяют высказать сомнения в том, что терапия, направленная на РСК, будет иметь успех. Так полагают, что возможность легкого перехода из РСК в недифференцированные клетки и наоборот не позволит до конца уничтожать РСК. Более того, высказываются опасения в высокой вероятности возникновения клеток, инициирующих появление новой опухоли из оставшихся недифференцированных раковых клеток. Клинические испытания веществ, направленных против РСК, находятся на слишком ранних стадиях, чтобы судить об успехе. Как пишет Kaiser J. [102], заканчивая свою статью: «Сейчас пациенты и инвесторы компании, ориентированные на РСК как на мишени, и врачи с нетерпением ждут результатов клинических испытаний. Эти результаты могут дать надежду тем, кто сделал ставку на этот вид терапии. Однако они не станут решением проблемы для исследователей, которые сомневаются в реальности РСК. Говорит Джереми Рич (Jeremy Rich) из Кливлендской клиники в Огайо: "Даже если мы будем дико успешны, во что я не верю, не думаю,

что мы получим однозначный ответ [Относительно существования РСК]"».

В 1209 году папский легат, активный участник Альбигойского Крестового похода, Арнольд Амальрик при осаде крепости Безье, где оборонялись истинные католики и еретики, якобы так ответил на вопрос, как отличить правоверных от еретиков: «Убивайте всех, Господь распознает своих!» Это неприменимо к людям, но это единственная, на наш взгляд, правильная стратегия терапии рака – не надо искать различий между раковыми клетками, убивайте их все. Мы в своей работе придерживаемся именно этого принципа, сочетая в генно-терапевтической стратегии два способа тотального убийства раковых клеток – суицидальную генную терапию (suicide gene therapy) и иммунотерапию. По крайней мере, в доклинических испытаниях это дает весьма положительный эффект [106].

Анализ клинических испытаний [105], примеры которых приведены в табл. 2, показывает, что большинство исследователей также используют комбинированную терапию, что абсолютно правильно, учитывая чрезвычайную пластичность РСК. ●

*Исследование выполнено за счет гранта
Российского научного фонда
(проект № 14-50-00131).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maenhaut C., Dumont J.E., Roger P.P., van Staveren W.C. // *Carcinogenesis*. 2010. V. 31. № 2. P. 149–158.
2. Moitra K., Lou H., Dean M. // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 89. № 4. P. 491–502.
3. Cunningham J.J., Gatenby R.A., Brown J.S. // *Mol. Pharmacol.* 2012. V. 8. № 6. P. 2094–2100.

4. Rycaj K., Tang D.G. // *Int. J. Radiat. Biol.* 2014. V. 90. № 8. P. 615–621.
5. Dean M. // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 2009. V. 14. № 1. P. 3–9.
6. Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014. V. 13. № 7. P. 497–512.
7. Colak S., Medema J.P. // *FEBS J.* 2014. V. 281. № 21. P. 4779–4791.

8. Cabrera M.C., Hollingsworth R.E., Hurt E.M. // *W. J. Stem Cells*. 2015. V. 7. № 1. P. 27–36.
9. Roberts S.A., Gordenin D.A. // *Nat. Rev. Cancer*. 2014. V. 14. № 12. P. 786–800.
10. Du W., Elemento O. // *Oncogene*. 2015. V. 34. P. 3215–3225.
11. Tam W.L., Weinberg R.A. // *Nat. Med.* 2013. V. 19. № 11. P. 1438–1449.
12. Campbell L.L., Polyak K. // *Cell Cycle*. 2007. V. 6. № 19. P. 2332–2338.
13. Ding L., Ellis M.J., Li S., Larson D.E., Chen K., Wallis J.W., Harris C.C., McLellan M.D., Fulton R.S., Fulton L.L., et al. // *Nature*. 2010. V. 464. № 7291. P. 999–1005.
14. Greaves M., Maley C.C. // *Nature*. 2012. V. 481. № 7381. P. 306–313.
15. Marusyk A., Polyak K. // *Science*. 2013. V. 339. № 6119. P. 528–529.
16. Navin N., Kendall J., Troge J., Andrews P., Rodgers L., McIndoo J., Cook K., Stepansky A., Levy D., Esposito D., et al. // *Nature*. 2011. V. 472. № 7341. P. 90–94.
17. Yates L.R., Campbell P.J. // *Nat. Rev. Genet.* 2012. V. 13. № 11. P. 795–806.
18. Collisson E.A., Cho R.J., Gray J.W. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012. V. 9. № 11. P. 621–630.
19. Swanton C., Burrell R.A., Futreal P.A. // *Breast Cancer Res.* 2011. V. 13. № 1. P. 104.
20. Shah M., Allegrucci C. // *Breast Cancer (Dove Med. Press)*. 2012. V. 4. P. 155–166.
21. Kreso A., Dick J.E. // *Cell Stem Cell*. 2014. V. 14. № 3. P. 275–291.
22. Ma Q.C., Ennis C.A., Aparicio S. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2012. V. 22. № 1. P. 3–9.
23. Merlo L.M., Pepper J.W., Reid B.J., Maley C.C. // *Nat. Rev. Cancer*. 2006. V. 6. № 12. P. 924–935.
24. Brosnan J.A., Iacobuzio-Donahue C.A. // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2012. V. 23. № 2. P. 237–242.
25. Sabaawy H.E. // *J. Leukemai (Los Angel)*. 2013. V. 1. № 4. P. 1000124.
26. Nowell P.C. // *Science*. 1976. V. 194. № 4260. P. 23–28.
27. Shackleton M., Quintana E., Fearon E.R., Morrison S.J. // *Cell*. 2009. V. 138. № 5. P. 822–829.
28. Aparicio S., Caldas C. // *N. Engl. J. Med.* 2013. V. 368. № 9. P. 842–851.
29. Sverdlov E.D. // *Curr. Gene Ther.* 2011. V. 11. № 6. P. 501–531.
30. Podlaha O., Riester M., De S., Michor F. // *Trends Genet.* 2012. V. 28. № 4. P. 155–163.
31. Loeb L.A., Bielas J.H., Beckman R.A. // *Cancer Res.* 2008. V. 68. № 10. P. 3551–3557; discussion 3557.
32. Prindle M.J., Fox E.J., Loeb L.A. // *Curr. Drug Targets*. 2010. V. 11. № 10. P. 1296–1303.
33. Polyak K., Haviv I., Campbell I.G. // *Trends Genet.* 2009. V. 25. № 1. P. 30–38.
34. Cruz M.H., Siden A., Calaf G.M., Delwar Z.M., Yakisich J.S. // *ISRN Oncol.* 2012. V. 2012. P. 392647.
35. O'Connor M.L., Xiang D., Shigdar S., Macdonald J., Li Y., Wang T., Pu C., Wang Z., Qiao L., Duan W. // *Cancer Lett.* 2014. V. 344. № 2. P. 180–187.
36. Snippert H.J., Clevers H. // *EMBO Rep.* 2011. V. 12. № 2. P. 113–122.
37. Luo J., Zhou X., Yakisich J.S. // *Onco Targets Ther.* 2014. V. 7. P. 1129–1134.
38. Свєрдлов Е. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2014. V. 100. № 5. P. 505–541.
39. White A.C., Lowry W.E. // *Trends Cell Biol.* 2015. V. 25. № 1. P. 11–20.
40. Allegra A., Alonci A., Penna G., Innao V., Gerace D., Rotondo F., Musolino C. // *Cancer Invest.* 2014. V. 32. № 9. P. 470–495.
41. van de Stolpe A. // *Am. J. Cancer Res.* 2013. V. 3. № 1. P. 107–116.
42. Visvader J.E., Lindeman G.J. // *Cell Stem Cell*. 2012. V. 10. № 6. P. 717–728.
43. Valent P., Bonnet D., De Maria R., Lapidot T., Copland M., Melo J.V., Chomienne C., Ishikawa F., Schuringa J.J., Stassi G., et al. // *Nat. Rev. Cancer*. 2012. V. 12. № 11. P. 767–775.
44. Rompolas P., Mesa K.R., Greco V. // *Nature*. 2013. V. 502. № 7472. P. 513–518.
45. O'Brien L.E., Bilder D. // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2013. V. 29. P. 107–136.
46. Fuchs E. // *Cell*. 2009. V. 137. № 5. P. 811–819.
47. Alison M.R., Islam S. // *J. Pathol.* 2009. V. 217. № 2. P. 144–160.
48. Shibata M., Shen M.M. // *BioEssays*. 2013. V. 35. № 3. P. 253–260.
49. Blanpain C. // *Nat. Cell Biol.* 2013. V. 15. № 2. P. 126–134.
50. Shackleton M. // *Semin. Cancer Biol.* 2010. V. 20. № 2. P. 85–92.
51. Beck B., Blanpain C. // *Nat. Rev. Cancer*. 2013. V. 13. № 10. P. 727–738.
52. Dick J.E. // *Blood*. 2008. V. 112. № 13. P. 4793–4807.
53. Dick J. // *Cancer Discov.* 2013. V. 3. № 2. P. 131.
54. Ailles L.E., Weissman I.L. // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007. V. 18. № 5. P. 460–466.
55. Dalerba P., Cho R.W., Clarke M.F. // *Annu. Rev. Med.* 2007. V. 58. P. 267–284.
56. Schatton T., Frank N.Y., Frank M.H. // *BioEssays*. 2009. V. 31. № 10. P. 1038–1049.
57. Nguyen L.V., Vanner R., Dirks P., Eaves C.J. // *Nat. Rev. Cancer*. 2012. V. 12. № 2. P. 133–143.
58. Antoniou A., Hebrant A., Dom G., Dumont J.E., Maenhaut C. // *Cell Cycle*. 2013. V. 12. № 24. P. 3743–3748.
59. Schulenburg A., Blatt K., Cerny-Reiterer S., Sadovnik I., Herrmann H., Marian B., Grunt T., Zielinski C., Valent P. // *J. Hematol. & Oncol.* 2015. V. 8. № 1. P. 16.
60. Sotiropoulou P.A., Christodoulou M.S., Silvani A., Herold-Mende C., Passarella D. // *Drug Discov Today*. 2014. V. 19. № 10. P. 1547–1562.
61. Alison M.R., Lim S.M., Nicholson L.J. // *J. Pathol.* 2011. V. 223. № 2. P. 147–161.
62. Alison M.R., Lin W.R., Lim S.M., Nicholson L.J. // *Cancer Treat. Rev.* 2012. V. 38. № 6. P. 589–598.
63. Medema J.P. // *Nat. Cell Biol.* 2013. V. 15. № 4. P. 338–344.
64. Quintana E., Shackleton M., Sabel M.S., Fullen D.R., Johnson T.M., Morrison S.J. // *Nature*. 2008. V. 456. № 7222. P. 593–598.
65. Hill R.P. // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 4. P. 1891–1895; discussion 1890.
66. Adams J.M., Strasser A. // *Cancer Res.* 2008. V. 68. № 11. P. 4018–4021.
67. Klevebring D., Rosin G., Ma R., Lindberg J., Czene K., Kere J., Fredriksson I., Bergh J., Hartman J. // *Breast Cancer Res.* 2014. V. 16. № 4. P. R72.
68. Chen J., Li Y., Yu T.S., McKay R.M., Burns D.K., Kernie S.G., Parada L.F. // *Nature*. 2012. V. 488. № 7412. P. 522–526.
69. Schepers A.G., Snippert H.J., Stange D.E., van den Born M., van Es J.H., van de Wetering M., Clevers H. // *Science*. 2012. V. 337. № 6095. P. 730–735.
70. Driessens G., Beck B., Caauwe A., Simons B.D., Blanpain C. // *Nature*. 2012. V. 488. № 7412. P. 527–530.
71. Humphries A., Cereser B., Gay L.J., Miller D.S., Das B., Gutteridge A., Elia G., Nye E., Jeffery R., Poulson R., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. № 27. P. E2490–2499.
72. Wang J., Ma Y., Cooper M.K. // *Transl. Cancer Res.* 2013. V. 2. № 5. P. 429–441.

73. Gilbertson R.J., Graham T.A. // *Nature*. 2012. V. 488. № 7412. P. 462–463.
74. Xie T., Li L. // *Development*. 2007. V. 134. № 11. P. 2001–2006.
75. Scadden D.T. // *Cell*. 2014. V. 157. № 1. P. 41–50.
76. Clevers H., Loh K.M., Nusse R. // *Science*. 2014. V. 346. № 6205. P. 1248012.
77. Sneddon J.B., Werb Z. // *Cell Stem Cell*. 2007. V. 1. № 6. P. 607–611.
78. Scadden D.T. // *Nature*. 2006. V. 441. № 7097. P. 1075–1079.
79. Ye J., Wu D., Wu P., Chen Z., Huang J. // *Tumour Biol*. 2014. V. 35. № 5. P. 3945–3951.
80. Saltarella I., Lamanuzzi A., Reale A., Vacca A., Ria R. // *W. J. Stem Cells*. 2015. V. 7. № 1. P. 84–95.
81. Takakura N. // *Cancer Sci*. 2012. V. 103. № 7. P. 1177–1181.
82. Borovski T., De Sousa E.M.F., Vermeulen L., Medema J.P. // *Cancer Res*. 2011. V. 71. № 3. P. 634–639.
83. Junttila M.R., de Sauvage F.J. // *Nature*. 2013. V. 501. № 7467. P. 346–354.
84. Plaks V., Kong N., Werb Z. // *Cell Stem Cell*. 2015. V. 16. № 3. P. 225–238.
85. Ghiabi P., Jiang J., Pasquier J., Maleki M., Abu-Kaoud N., Rafii S., Rafii A. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 11. P. e112424.
86. Horimoto Y., Polanska U.M., Takahashi Y., Orimo A. // *Cell Adh. Migr*. 2012. V. 6. № 3. P. 193–202.
87. Park T.S., Donnenberg V.S., Donnenberg A.D., Zambidis E.T., Zimmerlin L. // *Curr. Pathobiol. Rep*. 2014. V. 2. № 1. P. 41–52.
88. Fessler E., Dijkgraaf F.E., De Sousa E.M.F., Medema J.P. // *Cancer Lett*. 2013. V. 341. № 1. P. 97–104.
89. Chaffer C.L., Brueckmann I., Scheel C., Kaestli A.J., Wiggins P.A., Rodrigues L.O., Brooks M., Reinhardt F., Su Y., Polyak K., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 19. P. 7950–7955.
90. Iliopoulos D., Hirsch H.A., Wang G., Struhl K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 4. P. 1397–1402.
91. Xie X., Teknos T.N., Pan Q. // *Stem Cells Transl. Med*. 2014. V. 3. № 10. P. 1111–1115.
92. Chaffer C.L., Marjanovic N.D., Lee T., Bell G., Kleer C.G., Reinhardt F., D'Alessio A.C., Young R.A., Weinberg R.A. // *Cell*. 2013. V. 154. № 1. P. 61–74.
93. Li Y., Laterra J. // *Cancer Res*. 2012. V. 72. № 3. P. 576–580.
94. Vermeulen L., Snippert H.J. // *Nat. Rev. Cancer*. 2014. V. 14. № 7. P. 468–480.
95. Biddle A., Liang X., Gammon L., Fazil B., Harper L.J., Emich H., Costea D.E., Mackenzie I.C. // *Cancer Res*. 2011. V. 71. № 15. P. 5317–5326.
96. Marjanovic N.D., Weinberg R.A., Chaffer C.L. // *Cell Cycle*. 2013. V. 12. № 17. P. 2713–2714.
97. Xie G., Ji A., Yuan Q., Jin Z., Yuan Y., Ren C., Guo Z., Yao Q., Yang K., Lin X., et al. // *Br. J. Cancer*. 2014. V. 110. № 10. P. 2514–2523.
98. Varga J., De Oliveira T., Greten F.R. // *FEBS Lett*. 2014. V. 588. № 15. P. 2422–2427.
99. Takebe N., Miele L., Harris P.J., Jeong W., Bando H., Kahn M., Yang S.X., Ivy S.P. // *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2015. V. 12. P. 445–464. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.61.
100. Maccalli C., De Maria R. // *Cancer Immunol. Immunother*. 2015. V. 64. № 1. P. 91–97.
101. Liu H., Lv L., Yang K. // *Am. J. Cancer Res*. 2015. V. 5. № 3. P. 880–893.
102. Kaiser J. // *Science*. 2015. V. 347. № 6219. P. 226–229.
103. Jung Y., Kim W.Y. // *Arch. Pharm. Res*. 2015. V. 38. № 3. P. 414–422.
104. Jeter C.R., Yang T., Wang J., Chao H.P., Tang D.G. // *Stem Cells*. 2015. V. 33. № 8. P. 2381–2390. doi: 10.1002/stem.2007.
105. Ajani J.A., Song S., Hochster H.S., Steinberg I.B. // *Semin. Oncol*. 2015. V. 42 Suppl 1. P. S3–17.
106. Alekseenko I.V., Snezhkov E.V., Chernov I.P., Pleshkan V.V., Potapov V.K., Sass A.V., Monastyrskaya G.S., Kopantzev E.P., Vinogradova T.V., Khramtsov Y.V., et al. // *J. Transl. Med*. 2015. V. 13. № 1. P. 78.

ОТ РЕДАКЦИИ

Онкологические заболевания ежегодно уносят миллионы людей. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы, все еще нельзя сказать, что рак побежден. Более того, вряд ли такая фраза может быть произнесена и через десять лет. Чем больше мы узнаем о молекулярно-клеточных основах злокачественной трансформации, тем сложнее представляются проблемы, решение которых необходимо для успешного лечения.

С современной точки зрения, рак представляет собой сово-

купность заболеваний, в основе которых лежат нарушения фундаментальных процессов метаболизма клетки. Невероятное разнообразие этих процессов определяет как происхождение и протекание злокачественной трансформации, так и совокупность подходов к лечению. Исследование этих процессов в последние десятилетия – это одновременно путь побед и поражений, и трудно сказать, что преобладает.

В настоящее время существует огромное разнообразие порой противоположных точек зрения

на онкологические заболевания. По нашему мнению, дискуссия на эту тему будет интересна всем. В этом номере мы открываем такую дискуссию статьей Т.В. Виноградовой, И.П. Чернова, Г.С. Монастырской, Л.Г. Кондратьевой и Е.Д. Свердлова «Раковые стволовые клетки: пластичность против терапии». Еще раз подчеркиваем дискуссионный характер этой публикации, она выражает мнение авторов. Тем не менее считаем, что эта публикация инициирует дальнейшую публикационную активность наших читателей.

Ждем ваших откликов!