

Раковые стволовые клетки как источник возникновения злокачественных новообразований

На данном этапе развития онкологии большой интерес вызывает проблема происхождения злокачественных новообразований из озлокачественных стволовых клеток. В последнее время в этом направлении работают многие исследовательские группы, предложено много теорий, однако некоторые вопросы по-прежнему остаются открытыми.

В разные периоды развития науки выдвигались различные теории канцерогенеза. С развитием технологий, усовершенствованием методической базы появлялись альтернативные концепции возникновения злокачественных новообразований, в определенной степени взаимосвязанные с консервативными теориями. Одной из таких концепций является теория происхождения злокачественных опухолей из трансформированных стволовых клеток, которая не противоречит, а скорее, дополняет прежние взгляды. В качестве примера можно привести взаимосвязь данной теории с взглядами Р. Вирхова, утверждавшего, что опухоли возникают в местах хронического раздражения — зонах активных регенеративных процессов или хронического неблагополучия.

Известно, что функция стволовых клеток заключается в восстановлении поврежденной ткани. В условиях интенсивной регенерации увеличивается вероятность возникновения сбоя в программе стволовой клетки, возможна трансформация стволовых клеток в опухолевые, а процессов регенерации — в процессы опухолевого роста.

Следует отметить, что продолжительное время существует представление о том, что полностью коммитированные и специализированные клетки могут дифференцироваться на стадии инициации и прогрессирования опухоли, но до сих пор непонятно, каким образом это происходит. Поэтому была предложена альтернативная теория, согласно которой раковые стволовые клетки потенциально могут возникать из нормальных стволовых клеток.

На идею о существовании раковых стволовых клеток натолкнула аналогия процессов самовоспроизведения нормальных стволовых клеток и трансформированных клеток опухолей. Известно, что как нормальные, так и злокачественные стволовые клетки обладают способностью к самовоспроизведению и дифференциации. На аналогию раковых и нормальных стволовых клеток указывает и фенотипическая гетерогенность опухолевых клеток. Как утверждают многие исследователи, количество раковых стволовых клеток и других опухолевых клеток в опухоли ничтожно мало и составляет примерно 1-4%, при этом указанные клетки полностью обеспечивают рост и многообразие клеточных типов опухоли. В своей гетерогенности опухоль словно представляет собой особый орган, только совершенно неструктурированный. Кроме того, опухолевые клетки отличаются между собой по пролиферативному потенциалу [1-3]. Гетерогенность клеток опухоли по пролиферативному потенциалу также указывает на аналогию с нормальными стволовыми клетками, ведь известно, что стволовые клетки асимметрично делятся, давая начало новой стволовой клетке и более дифференцированному предшественнику, у которого пролиферативный потенциал гораздо ниже. При достижении полной дифференциации клетки утрачивают способность делиться. Некоторые исследователи придерживаются мнения, что опухоль — это своеобразная иерархическая система, на вершине которой находятся раковые стволовые клетки. (Раковые клетки в опухоли происходят от специфических самообновляющихся раковых стволовых клеток.)

Многие агрессивные злокачественные опухоли характеризуются низким уровнем дифференцировки, высоким уровнем метастазирования, резистентностью к химиотерапии, часто рецидивируют; все эти свойства также могут объясняться присутствием в опухолях раковых клеток, подобных стволовым. Так, у пациентов с карциномой предстательной железы после проведения химиотерапии часто обнаруживаются рецидивы данной опухоли, но в гораздо менее дифференцированной форме [1, 4]. Возможно, это объясняется тем, что основной пул опухолевых клеток был элиминирован, но оставшиеся раковые стволовые клетки активно пролиферируют, воспроизводя себе подобные.

На данный момент проведено достаточно много исследований, указывающих на сходство антигенного профиля нормальных стволовых клеток и их опухолевых аналогов. Показано, что как нормальные, так и раковые стволовые клетки позитивны по рецептору CD133

(маркеру стволовых клеток) [5-12]. Следует сказать, что CD133 — это гликопротеин, также известный как проминин-1 (PRPM1), функции его еще недостаточно изучены. В раковых и нормальных стволовых клетках часто наблюдают повышенную экспрессию хемокинового рецептора CXCR-4. Взаимодействие данного рецептора с его лигандом SDF-1a способствует клеточной миграции. Рецептор CXCR-4 очень важен для хоуминга стволовых клеток (способность при введении в организм находить зону повреждения и фиксироваться там, исполняя утраченную функцию), при этом раковые клетки могут использовать его в процессе инвазии и метастазирования [13-16]. Во многих злокачественных опухолях наблюдается повышенная экспрессия рецептора CD44 [17].

История изучения проблемы

Еще в 1960-х гг. ученые обнаружили, что клетки одной и той же опухоли отличаются между собой по способности давать начало новым опухолям. В 1967 г. Филипп Филлоу (Вашингтонский университет, США) обнаружил, что у некоторых пациентов с хроническим миелолейкозом как злокачественные клетки, так и их дифференцированные потомки, не обладающие онкогенностью, происходят от одной родительской клетки. Было обнаружено, что небольшая субпопуляция опухолевых клеток исходно способна к активной пролиферации, самовоспроизведению и формированию новой опухоли *in vivo*. Это наблюдение натолкнуло исследователя на мысль, что группа стволовых клеток, которые присутствуют в организме человека, может быть причиной возникновения хронического миелолейкоза. Данные этого исследования сыграли значительную роль в становлении концепции стволового происхождения онкогематологических заболеваний. Позже данная модель стала применяться и в отношении солидных злокачественных опухолей: рака молочной железы, предстательной железы, опухоли мозга, однако подтвердить эту теорию в то время не представлялось возможным, поскольку технически не удавалось изолировать по отдельности различные клеточные популяции из одной опухоли.

В 1971 г. исследовательская группа профессора Си Эйч Парк (Университет Торонто, Канада) обнаружила, что в культуре миеломных клеток наблюдается значительная неоднородность пролиферативного потенциала. Объяснить этот феномен также не представлялось возможным. Предполагалось, что по случайности не все клетки в культуре могли размножаться одинаково, а может быть, раковые стволовые клетки, среди прочего, давали начало также и неонкогенным непролиферирующим клеткам.

В развитии концепции раковых стволовых клеток огромную роль сыграло появление проточной цитометрии — благодаря этой технологии стала возможной клеточная сортировка. Так, в 1990-х гг. был разработан тест способности самоподдержания клеточных популяций. Тестирование клеток человека стало возможно только после того, как Ирвинг Вейсман и Джон Дик из Университета Торонто создали метод, обеспечивающий рост нормальных стволовых клеток человека в организме мышей. Используя проточную цитометрию и упомянутую новую методику, Дж. Дик в 1994 г. приступил к идентификации раковых стволовых клеток при лейкозах. В 1997 г. исследовательская группа Дж. Дика проводила эксперименты по переливанию мышам крови пациентов с острым миелоидным лейкозом. В результате это заболевание развилось лишь у нескольких животных, и стало понятно, что не все лейкоэмические клетки способны вызывать заболевание в новом организме. Кроме того, исследователям удалось изолировать эти клетки, что дало возможность определить их антигенный профиль. Это, в свою очередь, дало возможность идентифицировать раковые стволовые клетки при лейкозе. Исследования Дж. Дика позволили сделать вывод о том, что при лейкозе в организме присутствует множество раковых клеток, но лишь некоторые из них являются стволовыми, то есть клетками-предшественниками злокачественной опухоли.

Аналогичные исследования проводила группа Ричарда Джонса из Университета Хопкинса (США). В 2003 г. исследователи идентифицировали популяцию раковых стволовых клеток у больных множественной миеломой. В этом же году исследовательская группа из Мичиганского университета (США) выявила присутствие раковых стволовых клеток в солидных опухолях. Так, после перевивки мышам разных клеточных популяций злокачественной опухоли молочной железы человека было обнаружено, что только одна из них привела к образованию опухоли, идентичной исходной. Также в данном исследовании выявили, что трансплантированные онкогенные клетки были способны к самоподдержанию (по аналогии со стволовыми клетками) и генерировали клеточные популяции, характерные для исходной опухоли.

Таким образом, сформировалось представление о том, что раковые стволовые клетки отличаются от основной массы клеток злокачественной опухоли тем, что могут самообновляться и производить другие типы клеток так же, как это делают нормальные стволовые клетки. Злокачественные стволовые клетки, по-видимому, появляются в результате сбоя в регуляторной системе поврежденных стволовых клеток или их прямых потомков. Эти дефекты в регуляции пролиферации и дифференциации стволовых клеток или их предшественников можно объяснить мутагенным действием на них внешних факторов (химических веществ, радиации), случайными ошибками при репликации генетического материала. Затрагивая проблему роли мутаций в канцерогенезе, необходимо упомянуть, что в пользу теории происхождения злокачественной опухоли из раковых стволовых клеток также свидетельствует отнесенность к имортальности последних. Вследствие продолжительного существования стволовых клеток увеличивается вероятность накопления в их геноме комбинации мутаций, необходимой для последующей злокачественной трансформации.

В последнее время исследователи предлагают различные теории происхождения опухоли из раковых стволовых клеток, базирующиеся на изменениях микроокружения. Еще Стефен Педжет выдвигал концепцию *seed and soil* («семя и грунт»), которая определяла важнейшую роль микроокружения (грунта) в дальнейшей судьбе клетки (семени). Существует мнение о том, что стволовые клетки с онкогенными мутациями строго контролируются микроокружением (нишей) до того момента, пока ниша не расширится. В случае расширения ниши может происходить увеличение популяции раковых стволовых клеток с последующим увеличением числа их аномальных потомков. Существует и модель другой ниши, согласно которой в раковых стволовых клетках возникают мутации, в результате чего эти клетки теряют способность адаптироваться к новой нише и не реагируют на сигналы, поступающие из нее. В данном случае происходит увеличение численности раковых стволовых клеток, и они способны диссеминироваться с последующим образованием метастазов в отдаленных органах. Некоторые ученые считают, что в уже трансформированных стволовых клетках могут происходить мутации, вследствие которых утрачивается контроль микроокружения над этими клетками. В результате раковые стволовые клетки способны аутокринно стимулировать свою пролиферацию.

Сторонники другой концепции полагают, что в клетках-последователях могут происходить так называемые самоподдерживающие мутации. Последователи, предрасположенные к злокачественной трансформации из-за мутаций, унаследованных от родительских стволовых клеток, подвергаются дальнейшим изменениям. Вследствие данных изменений прогениторы могут приобретать способность к самоподдержанию (по аналогии со стволовыми клетками). Такие клетки приобретают имортальный фенотип, являются онкогенными и становятся собственно раковыми стволовыми клетками [18].

Роль стромальных клеток (микроокружения, или ниши) в регуляции стволовых клеток подтверждают некоторые эксперименты. Например, в одном из экспериментов было выявлено, что при пересадке клеток эмбриональной карциномы взрослым мышам у последних наблюдалось развитие данной опухоли. В то же время при трансплантации клеток эмбриональной карциномы в бластоцисту рождались химерные мыши с отсутствием

опухолей. Вероятно, в бластоцисте клетки эмбриональной карциномы подвержены регулированию другими клетками, в то время как в тканях взрослого организма подобные механизмы регуляции не реализуются. Был также проведен эксперимент, в котором ядра раковых стволовых клеток перемещались в безъядерные ооциты. В результате появлялись химерные мыши, опухоли у них не выявлялись. Имеются интересные данные, указывающие на туморогенность эмбриональных стволовых клеток человека, перевитых мышам. После трансплантации этих клеток у животных образовывались тератомы с последующей малигнизацией их в тератокарциномы. Это исследование также указывает на ключевую роль микроокружения (ниши) в возникновении злокачественных новообразований.

Возможные принципы терапии

Перспективным представляется подход, ориентированный на уничтожение раковых стволовых клеток. Известно, что современные методы лечения онкологических заболеваний ориентированы на элиминацию всей совокупности опухолевых клеток лишь до стадии видимого повторного роста. Как было сказано выше, за туморогенез отвечает лишь небольшой пул опухолевых клеток — раковые стволовые клетки. Поэтому следует предположить, что после удаления опухоли может остаться небольшая популяция раковых стволовых клеток, что неизбежно приведет к рецидиву заболевания. В то же время если элиминировать именно раковые стволовые клетки, то все остальные опухолевые клетки погибнут сами собой в течение определенного времени, поэтому главной мишенью противоопухолевых препаратов должны быть раковые стволовые клетки. Чтобы реализовать это на практике, прежде всего необходимо научиться обнаруживать и выделять эти клетки, так как по морфологическим характеристикам идентифицировать их среди прочих опухолевых клеток достаточно сложно. Эти обстоятельства диктуют необходимость поиска новых средств противораковой терапии.

Затрагивая тему стратегии ведения онкобольных в контексте существования раковых стволовых клеток, следует вспомнить о возможных мишенях терапии. Многие исследователи обращают внимание на наличие в раковых стволовых клетках конститутивной экспрессии различных факторов сигнальной трансдукции, свойственной эмбриональным стволовым клеткам. Кроме того, предполагают, что морфологически и биохимически опухоль близка к эмбриональной ткани. Исходя из этого звена различных сигнальных каскадов, участвующих в жизнедеятельности раковых стволовых клеток, можно использовать как перспективные мишени для таргетной противоопухолевой терапии. Основываясь на знании механизмов реализации данных сигнальных путей, ученые предлагают оригинальные стратегии борьбы со злокачественными новообразованиями. Хотелось бы остановиться на наиболее изученных из конститутивно активных сигнальных каскадов, встречающихся в раковых стволовых клетках. Таковыми являются сигнальные пути Notch, Hedgehog, Wnt.

Notch-сигнальный путь имеет очень большое значение в межклеточных взаимодействиях во время эмбрионального развития, процессах пролиферации, дифференциации. Этот путь сигнальной трансдукции также играет важную роль в процессах гемопоэза, при нормальном созревании эпителия кишечника, развитии молочной железы, иммунной регуляции, выживании нейрональных стволовых клеток. В отличие от туморогенного процесса в норме этот сигнальный путь регулируется микроокружением стволовых клеток соответствующей ткани. Хотелось бы подробнее описать механизмы функционирования данного сигнального каскада. Так, для активации Notch-сигнального пути требуются лиганды семейства DLL (Delta-like ligands): DLL-1, 2, 3, 4. В запуске данного сигнального каскада могут принимать участие и Jagged-лиганды-1 и 2. В результате взаимодействия указанных лигандов с Notch-рецепторами происходит отщепление экстрацеллюлярного домена последнего. Но для активации этого сигнального каскада требуется еще отщепление интрацеллюлярного домена Notch-рецептора (NICD — Notch intracellular domain) от его трансмембранного домена. За данное расщепление ответственен ферментативный комплекс γ -секретазы. После этого расщепления NICD может транслоцироваться в ядро и связываться с транскрипционным комплексом. Данный транскрипционный комплекс представляет собой ассоциацию таких факторов: CSL (CBF1-Su(H)-Lag1), NAT (histone acetyltransferase), SKIP (ski-interacting protein), MAML1 (Mastermind-like 1). После связывания с NICH транскрипционный комплекс способен связываться с генами-мишенями сигнального пути Notch: HES, Muc. Гиперэкспрессия многих из этих генов способствует интенсивной клеточной пролиферации. Можно предположить, что активирующие мутации

в определенных звеньях сигнального пути Notch и могут способствовать развитию опухоли. На данный момент разрабатываются различные препараты, блокирующие данный сигнальный путь. Например, доклиническую фазу испытаний проходят препараты, ингибирующие γ -секретазу, — RO4929097 (Roche), MK0752 (Merck). Правда, исследователи утверждают, что при испытании последнего были получены противоречивые результаты, связанные с побочными действиями препарата (диарей, воспалительными реакциями). Следует упомянуть препарат MPC-7869, который представляет собой гомолог субстрата γ -секретазы и может оказывать ингибирующее действие, конкурируя с субстратом клетки за фермент. Все вышеперечисленные препараты призваны ингибировать отщепление интрацеллюлярного домена рецептора Notch.

Проходят испытания препаратов моноклональных антител к различным факторам сигнального пути Notch. Например, в настоящее время ведутся доклинические испытания OMP-21M18, который представляет собой моноклональное антитело против лиганда Notch-рецептора DLL4. Данный препарат способен оказывать ингибирующее действие, конкурируя с Notch-рецептором за лиганд. Кроме того, в последнее время разрабатываются препараты на основе растворимого рецептора Notch; возможно, данный препарат может конкурентно блокировать взаимодействие клеточного Notch-рецептора и его лигандов.

Другим важным сигнальным каскадом, повышенная активность которого обнаружена в стволовых клетках и их злокачественных аналогах, является Hedgehog. Этот сигнальный путь имеет большое значение в сохранении полярной ориентированности ткани, поддержании стволовых клеток в период эмбрионального развития. Конститутивная активность сигнального пути Hedgehog наблюдается в некоторых злокачественных новообразованиях. Например, обнаружили, что при синдроме Горлина, базальноклеточной карциноме встречается инактивирующая мутация в гене Ptch1. Собственно, рецептор Ptch1 является ингибитором Hedgehog. Ptch1 связывается с рецептором Smo (Smoothed), тем самым ингибируя его активность. При экспрессии соседними клетками факторов Hh (Hedgehog) IHH, DHH, SHh последние связываются с рецептором Ptch1, тем самым способствуя диссоциации последнего с рецептором Smo. Высвобождение рецептора Smo приводит к активации цинкцингерных транскрипционных факторов семейства Gli (Gli-1, Gli-2, Gli-3). Следует сказать, что у млекопитающих фактор Gli-1 выполняет функцию транскрипционного фактора Hh-зависимых генов. К Hh-зависимым генам относятся гены циклина D, циклина E, Muc, гиперэкспрессия которых может приводить к интенсивной клеточной пролиферации. У протеина Gli-2 наблюдается функциональный дуализм — он может действовать и как трансаактиватор, и как репрессор Hh-зависимых генов. Протеин Gli-3 супрессирует экспрессию Hh-зависимых генов. Как и в случае с Notch-сигнальной трансдукцией, многие исследователи разрабатывают терапевтические средства, которые ингибируют активность Hh-сигнального пути, принимающего участие в патогенезе раковых стволовых клеток. Например, компания Genentech проводит исследование препарата GDC-0449, который представляет собой низкомолекулярный ингибитор рецептора Smo. Однако имеются данные, что GDC-0449 обладает рядом побочных эффектов, таких как диспепсия, общее утомление, снижение веса, тошнота. На стадии клинических испытаний находятся препараты BMS833923, XL139, которые также являются низкомолекулярными ингибиторами рецептора Smo. Компания Infinity Pharmaceuticals проводит испытания IPI-926 — антагониста рецептора Smo. На данный момент Novartis разрабатывает препарат LDE-225, который также является антагонистом рецептора Smo. Помимо ингибиторов рецептора Smo, существуют вещества, которые могут блокировать действия факторов Hh. Один из таких препаратов связывает SHh и тем самым ингибирует Hh-сигнальный путь [19].

В раковых стволовых клетках по аналогии с эмбриональными отмечается высокая активность Wnt-зависимого сигнального каскада. Данный сигнальный путь выполняет очень важную роль в период эмбриогенеза, он участвует в регуляции развития кардиоваскулярной системы, центральной нервной системы, почек, легких. В постнатальный период этот сигнальный каскад играет ключевую роль в регуляции регенерации ткани, в особенности кишечных крипт, волосных фолликулов, в росте костных пластинок. К сожалению, дерегуляция этого сигнального пути наблюдается при многих злокачественных новообразованиях. При реализации Wnt-зависимого сигнального пути происходит связывание молекулы Wnt с Frizzled-рецептором (Fz). При реализации этого сигнального каскада происходит высвобождение β -катенина из надмолекулярного комплекса

APC-GSK-3-PP2A-аксин. В свободном состоянии β -катенин способен транслоцироваться в клеточное ядро, где, связываясь с фактором Tcf/Lef, способствует экспрессии ряда генов, ответственных за клеточную пролиферацию и миграции (Muc, Cyclin D1, PPAR α , MMP-7, CD-44, Cox-2).

Для ингибирования аномальной активности Wnt-зависимого сигнального пути также исследуются различные препараты. В качестве ингибиторов Wnt-сигналинга могут использоваться моноклональные антитела как к фактору Wnt, так и к его рецептору Fz. Для блокирования транскрипции Wnt-зависимых генов можно использовать тиазолидиндион, который способствует обратному транспорту β -катенина (из ядра в цитоплазму). Известно, что для блокирования транскрипции Wnt-зависимых генов могут использоваться препараты, способствующие деградации β -катенина. На сегодняшний день разрабатываются такие протеолитические препараты, как AV65, искусственный белок F-box. Механизм их действия недостаточно изучен; предполагают, что данные препараты способствуют протеасомной деградации β -катенина [19].

Следует сказать, что наряду с вышеперечисленными вариантами терапии, направленными на уничтожение раковых стволовых клеток, разрабатываются таргетные препараты для других маркеров опухолевых стволовых клеток — CD133, CD44 и т. д.

Таким образом, процесс трансформации стволовых клеток в злокачественные является чрезвычайно сложным, требует возникновения мутаций в определенной комбинации генов. Кроме того, в дальнейшей промоции опухоли могут принимать участие нарушения в регуляции пролиферации, дифференциации стволовых клеток. Концепция происхождения злокачественных опухолей из трансформированных стволовых клеток или их ранних предшественников относительно нова, поэтому многое в этих процессах пока остается неясным. В дальнейшем необходимо глубже изучить молекулярные механизмы нарушения дифференциации, пролиферации стволовых клеток, их антигенный профиль.

Появление новых знаний будет способствовать повышению точности диагностики, а также разработке эффективных методов фармакотерапии.

Литература

- Miki J., Furusato B. et al. / Identification of Putative Stem Cell Markers, CD 133, and CXCR-4, in hTERT — Immortalised Primary Nonmalignant and Malignant Tumor-Derived Human Prostate Epithelial Cell Lines and in Prostate Cancer Specimens // Cancer Research — 2007. Vol. 67. P. 3153-3161.
- Singh S.K., Hawkins C., Clarke I.D. et al. Identification human brain tumour initiating cells. Nature 2004; 432:401.
- Agarwal J.R., Matsui W. Multiple Myeloma: A Paradigm for Translation of the Cancer Stem Cell Hypothesis. Anticancer Agents Med Chem. 2010, 10 (2): 116-120
- Lang S.H., Frame F.M. and Collins A.T. Prostate cancer stem cells. Journal of Pathology. — 2009; 217: 299-306.
- Field M., Alvarez A., Bushnev S., Sugaya K. Embryonic Stem Cell Markers Distinguishing Cancer Stem Cells From Normal Human Neuronal Stem Cell Populations in Malignant Glioma Patients. Clinical Neurosurgery 2010, V. 57: 151-159.
- Stupp R., Hegi M.E., van den Bent M.J. et al. Changing paradigms: an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. Oncologist. 2006; 11 (2): 165-180.
- Pfenniger C.V., Roschupkina T., Hertwig F. et al. CD133 is not present on neurogenic astrocytes in the adult subventricular zone, but on embryonic neural stem cells, ependymal cells, and glioblastoma cells. Cancer Res. 2007; 67 (12): 5727-5736.
- Lee A., Kessler J.D., Read T.A. et al. Isolation of neural stem cells from the postnatal cerebellum. Nat Neurosci. 2005; 8 (6): 723-729.
- Kania G., Corbeil D., Fuchs J. et al. Somatic stem cell marker prominin-1/CD133 is expressed in embryonic stem cell-derived progenitors. Stem Cells. 2005; 23 (6): 791-804.
- Barrault P., Stott S., Mollgard K., Parmar M., Bjorklund A. In vitro characterization of a human neural progenitor cell coexpressing SSEA4 and CD133. J Neurosci Res. 2007; 85 (2): 250-259.
- Zhang Q.B., Ji X.Y., Huang Q., Dong J., Zhu Y.D., Lan Q. et al. Differentiation profile of brain tumor stem cells: a comparative study with neural stem cells. Cell Res. 2006; 16 (12): 909-915.
- Zou Y.R., Kottmann A.H., Kuroda M., Taniuchi I., Littman D.R. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. Nature 1998; 393: 595-9.
- Florek M., Haase M., Marzeseo A.M. et al. Prominin-1/CD133, a neural and hematopoietic stem cell marker, is expressed in adult human differentiated cells and certain types of kidney cancer. Cell Tissue Res 2005; 319: 15-26.
- Hatch H.M., Zheng D., Jorgensen M.L., Petersen B.E. DF-1a/CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the used liver of rats. Cloning Stem Cells 2002; 4: 339-51.
- Peled A., Petit I., Kollet O. et al. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. Science 1999; 283: 845-8.
- Tavor S., Petit I., Porozov S. et al. CXCR4 regulates migration and development of human acute myelogenous leukemia stem cells in transplanted NOD/SCID mice. Cancer Res 2004; 64: 2817-24.
- Patrawala L., Calhoun T., Schneider-Brossard R. et al. Highly purified CD44 (+) prostate cancer cells from xenograft human tumors are enriched in tumorigenic and metastatic progenitor cells. Oncogene 2006; 25: 1696-708.
- Klarck M., Bekker M. В мире науки. 2006, 10: 28-35.
- Takebe N., Harris P.J., Warren R.Q., Ivy S.P. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011; 8: 97-106.

Підготував **Анатолій Мамчур**

