

МАРКЕРЫ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК РАКА ЯИЧНИКА

Н.В. Голубцова, М.А. Барышникова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о современном взгляде на стволовые опухолевые клетки (СОК) рака яичника (РЯ) как на причину устойчивости к терапии и рецидивирования заболевания.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. Рассматриваются маркеры, ассоциированные с СОК РЯ: CD44, CD133, ALDH, CD24, CD117, CA125, с помощью которых популяцию СОК РЯ выделяют для исследований.

Заключение. Воздействие на СОК РЯ таргетными препаратами может способствовать преодолению лекарственной резистентности и улучшению результатов лечения больных раком яичника. Необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: стволовая опухолевая клетка, рак яичника, лекарственная устойчивость, маркеры.

MARKERS OF THE OVARIAN CANCER STEM CELLS

N.V. Golubtsova, M.A. Baryshnikova

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study — is to conduct a systematic analysis of the data available in the current literature on the modern approaches to ovarian cancer stem cells as the cause of resistance to therapy and recurrence of the disease.

Materials and Methods. The review includes the data from foreign and Russian academic articles found in Pubmed on the subject having been published over the past 10 years.

Results. The article examines the markers associated with ovarian cancer stem cells which are used for the isolation of the population of ovarian cancer stem cells for studies that are: CD44, CD1333, ALDH, CD24, CD117, CA125.

Conclusion. The effect of targeted agents on ovarian cancer stem cells may contribute to overcoming the drug resistance and to improving the outcomes of the treatment of ovarian cancer patients. It is necessary to conduct further research in that direction.

Key words: ovarian cancer stem cell, drug resistance, markers.

В последнее время появляется все больше исследований, в которых изучаются механизмы функционирования стволовых опухолевых клеток, кардинально влияющих на рецидивирование, метастазирование и химиорезистентность злокачественных опухолей [24, 45, 47, 59]. Эти исследования открывают новые возможности для понимания механизмов канцерогенеза, прогнозирования течения заболевания, оценки эффективности лечебных воздействий и могут способствовать повышению эффективности проводимой лекарственной терапии опухолей [2, 3, 19].

В 2006 году Американской ассоциацией изучения рака было предложено определение СОК: «это клетки, способные к ассиметричному делению, в результате чего происходит как их самообновление, так и поддержание гетерогенной популяции, формирующих опухоль клеток» [14, 21].

Одной из особенностей СОК является возможность долгое время находиться в состоянии покоя. СОК могут избегать деления и пролиферации и, соответственно, образования опухоли в течение многих лет [56]. Точные механизмы этого процесса не ясны, но, вероятно, обеспечи-

ваются микроокружением клетки [49]. Благодаря этой особенности СОК избегают воздействия химиотерапии и могут быть причиной метастазирования опухоли как после радикальной операции, так и химиотерапии. В ряде работ описано, что для СОК характерна устойчивость к химиотерапевтическим препаратам [5, 30]. Также для этих клеток характерна высокая экспрессия антиапоптотических белков, повышенная способность к репарации ДНК, гиперэкспрессия АВС-транспортеров, что в совокупности способствует их повышенной жизнеспособности [42, 67]. Показано, что СОК обладают способностью формировать опухоль у иммунодефицитных животных [29, 44, 64, 65].

На сегодняшний день не известны причины появления СОК. Возможно, эти клетки образуются вследствие злокачественной трансформации нормальных тканевых стволовых клеток (СК) или соматических дифференцированных клеток [10]. Есть гипотеза, что СОК образуются в результате слияния СК с дифференцированной клеткой [48].

Определен ряд маркеров, ассоциированных с СОК, экспрессия которых может различаться при разных заболеваниях. В том числе, существует множество работ, описывающих иммунологический фенотип СОК рака яичников (РЯ), однако, несмотря на это, до сих пор нет общепринятых маркеров для выделения СОК РЯ [57]. Впервые СОК РЯ были описаны в работе S.A. Varat и соавт. в 2005 г. Авторы продемонстрировали, что отдельные клоны, выделенные из асцита больных раком яичника, обладали стволоподобными свойствами [8].

РЯ относят к наиболее опасным опухолям женской репродуктивной системы вследствие его высокой летальности. Как известно, это связано с чрезвычайной гетерогенностью и многочисленностью типов опухолей яичников, отсутствием возможностей ранней диагностики, поступлением в клиники пациенток с запущенными стадиями заболевания, когда лечение уже является малоэффективным [4]. Однако даже в случае ранней диагностики и при своевременной терапии есть риск развития рецидива заболевания из-за возникновения устойчивости к химиопрепаратам. Основная причина рецидива РЯ, по мнению многих исследователей, заключается в химиорезистентных СОК [6, 35].

Недавно было показано, что малые дозы цисплатина способствуют трансдифференцировке клеток рака яичника в стволовые опухолевые клетки, которая происходит по механизмам, характерным для генерации и поддержания индуцированной плюрипотентной стволовой клетки [51].

Особый интерес в последнее время направлен на маркеры СОК РЯ, характерные для плюрипотентной СК, такие как NANOG, SOX-2, OCT-4A, c-MYC, определение экспрессии которых часто используется в качестве диагностических и прогностических факторов [57]. Наличие этих маркеров в ткани яичника подтверждено иммуногистохимическими или молекулярно-генетическими анализами. Результаты ряда исследований указывают на то, что именно NANOG играет ключевую роль в развитии злокачественных опухолей в различных органах и тканях. Экспрессия NANOG, являющегося одним из ключевых транскрипционных факторов для поддержания самообновления плюрипотентных СК, заметно увеличивается с возрастанием клинической стадии серозной цистаденокарциномы яичников (100% NANOG-положительных образцов при IV стадии заболевания) [46]. При серозном РЯ экспрессия NANOG коррелирует с более короткой общей выживаемостью пациентов [33]. На клеточных линиях рака яичников было показано, что нокдаун NANOG повышает экспрессию E-кадгерина, кавеолина-1, FOXO1, FOXO3a, FOXJ1 и FOXB1, что приводит к снижению пролиферации, миграции и инвазии клеток РЯ [55]. NANOG коэкспрессируется также с другими маркерами плюрипотентной стволовой клетки. NANOG, SOX-2 и SSEA-4 позитивные мелкие клетки располагаются между эпителиальными клетками на поверхностном эпителии яичника у больных РЯ [60]. Клетки серозного РЯ, гиперэкспрессирующие OCT-4, NANOG и SOX-2, в количестве 10 тысяч клеток на мышь, вводили иммунодефицитным мышам, при этом наблюдали формирование опухолей. Кроме того, эти клетки обладали устойчивостью к цисплатину и паклитакселу [28]. J. Di и соавт. обнаружили небольшое количество опухолевых клеток яичника и клеток асцита, экспрессирующих NANOG, OCT4A и c-MYC. Причем в данном случае c-MYC, который обычно локализован в ядре, также обнаружили и в цитоплазме [17].

Маркеры плюрипотентной стволовой клетки могут быть полезны для диагностики и прогноза рака яичников. Однако их нельзя использовать для выделения СОК РЯ из опухолей. Исследователи выделяют ряд маркеров, характерных именно для СОК РЯ (изученных по отдельности или в комбинации): CD44, CD133, ALDH, CD24, CD117, однако, до сих пор нет устоявшегося мнения о том, какие именно маркеры перспективнее использовать для выделения из опухоли СОК РЯ [57].

Наиболее изучен маркер CD44, также известный как Pgp-1, Ly-24, Hermes Lymphocyte homing receptor (HSCAM) и HUTCH-1. Это широко распространенный многоструктурный и многофункциональный поверхностный гликопротеид, ответственный за адгезию клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом, а также за миграцию опухолевых клеток [26]. Антиген CD44 экспрессирован на всех этапах эмбриогенеза, вовлечен в морфогенез и гомеостаз различных тканей и органов и присутствует в большинстве человеческих тканей [1, 34]. Основным лигандом CD44 является гиалуроновая кислота, но кроме того, CD44 связывается с остеопонтином, серглицином, коллагенами, фибронектином и ламинином [26]. Экспрессию CD44 на клетках РЯ обнаружили еще до возникновения теории о СОК [9, 11]. Первоначальные исследования были сосредоточены на изучении влияния экспрессии CD44 на течение и прогноз РЯ. В настоящее время появился ряд работ, посвященных выделению CD44-положительных клеток из опухолей яичников и изучению свойств этих клеток.

S. Zhang и соавт. выделяли CD44+/CD117+ клетки из первичной опухоли яичника с помощью клеточного сортера и показали, что только 0,2% клеток РЯ являются CD44+/CD117+, но всего 100 таких клеток достаточно для развития опухоли у иммунодефицитных мышей, тогда как 100 000 CD44-/CD117- клеток не смогли инициировать рост опухоли у этих животных. Это доказывает, что CD44+/CD117+ клетки имеют высокую туморогенность [66]. Кроме того, исследователи наблюдали более 90% CD44-положительных клеток в сфероиде, полученных из асцитов больных РЯ. Также показано, что доля CD44-положительных клеток составляет 6% в первичной опухоли яичников,

19% — в метастатической опухоли и 18% — в асците соответственно. В 2016 году опубликованы данные метаанализа исследований корреляции между наличием CD44-позитивных СОК РЯ и особенностями течения заболевания, а также влияния CD44+ СОК на выживаемость больных раком яичников. Экспрессия CD44 достоверно коррелирует с лимфогенным метастазированием опухоли, стадией заболевания и снижением общей выживаемости больных раком яичников [53]. J. Chen и соавт. изучили воздействие на клетки рака яичника SKOV-3 оксалиплатина, цисплатина и карбаплатина, используя 3D-модель клеточной культуры, и показали, что CD44+/CD117+ клетки обладали большей химиорезистентностью по сравнению с CD44-/CD117- клетками [13].

Другой хорошо изученный маркер СОК РЯ — CD133, также известный как AC133 и проминин-1 (PROM1), является поверхностным гликопротеином, состоящим из пяти трансмембранных доменов, относится к молекулам адгезии. Впервые он был идентифицирован в 1997 г. A. Weigmann и соавт. [61]. A.H. Yin и соавт. определили, что это поверхностный антиген, специфичный для гемопоэтических стволовых клеток человека [63].

Сейчас известно, что антиген CD133 присутствует на нормальных СК и СОК многих солидных опухолей, экспрессируется нормальными гемопоэтическими стволовыми клетками в крови, костном мозге и пуповинной крови, а также эндотелиальными, нервными клетками и эпителиальными клетками [18]. Белок CD133 «выступает» на клеточной мембране и участвует в формировании топологии клеточных мембран. Уровень экспрессии CD133 быстро понижается с дифференциацией клеток. Проминин-1 способен связываться с мембранным холестерином, благодаря чему участвует в организации структуры различных выростов плазматической мембраны и локальных мембранных доменов. Однако эти функции не объясняют роль проминина-1 в нормальной стволовой клетке или СОК. Таким образом, на сегодняшний день нет четко сформированного представления об участии CD133 в их жизнедеятельности. Однако CD133 является одним из самых прогностически важных маркеров при многих видах рака. При изучении прогностической

роли маркера CD133 при раке яичников нельзя не отметить большое количество публикаций по этой теме. Во многих работах отмечено наличие прямой корреляции между экспрессией CD133, метастазированием и уровнем общей выживаемости пациентов, хотя также имеются данные, опровергающие эти результаты.

C.E. Griguer и соавт. показали, что экспрессия CD133 регулируется с помощью биоэнергетических напряжений, влияющих на функции митохондрий, что гипоксия, митохондриальная дисфункция или истощение митохондриальной ДНК индуцируют обратимое повышение экспрессии CD133 [27].

Впервые CD133 в качестве маркера СОК РЯ был описан G. Ferrandina и соавт., которые с помощью проточной цитометрии выделили CD133-положительные клетки из образцов РЯ. Эти клетки активно пролиферировали и образовали колонии в отличие от CD133-отрицательных клеток. Процентное содержание CD133+ клеток было ниже в нормальной ткани яичника и доброкачественных опухолях яичников по сравнению со злокачественными формами [22]. При изучении влияния количества CD133-положительных клеток в опухолях яичника на прогноз заболевания показано, что чем больше CD133+ клеток, тем хуже прогноз, хотя эти результаты были статистически не значимы [23].

F. Ricci и соавт. при оценке прогностического значения экспрессии CD133 при РЯ также не обнаружили корреляции между ответом на терапию, выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью. Прогностическое значение экспрессии CD133 при РЯ оценивали в сочетании с ALDH (альдегиддегидрогеназой) — другим маркером СОК РЯ, но никакой корреляции обнаружено не было [50]. При метаанализе экспрессии CD133 при РЯ было показано, что повышенная экспрессия CD133 коррелирует со стадией опухоли и со снижением двухлетней выживаемости, но не коррелирует с возрастом пациентов, степенью дифференцировки опухоли, гистологическим типом и ответом на лечение [68].

В исследованиях T. Vaba и соавт. показано, что экспрессия CD133 эпигенетически регулируется модификаций гистонов и метилированием промотора. Метилирование промотора

увеличилось в CD133-отрицательных дочерних клетках, полученных из CD133-положительных клеток, тогда как в CD133-положительных дочерних клетках промотор оставался неметилированным. Это исследование также показало, что CD133-положительные клетки были более устойчивы к химиотерапии цисплатином и формировали более агрессивные опухоли из меньшего числа клеток при подкожном введении иммунодефицитным мышам [7]. Кроме того, CD133-положительные клетки РЯ обладают повышенной способностью к метастазированию по сравнению с CD133-отрицательными клетками, что было продемонстрировано как *in vitro*, так и на иммунодефицитных мышах *in vivo* [38]. Похожие результаты были ранее получены M.D. Curley и соавт., CD133+ клетки, выделенные из опухолей яичников, были способны к самообновлению и вызвали развитие опухоли при прививке иммунодефицитным животным [15].

В 2014 году B.L. Liu и соавт. было проведено исследование прогностической значимости экспрессии CD133 у больных РЯ с метастазами в ЦНС, а также изучена связь экспрессии CD133 с ответом на противоопухолевую химиотерапию. Показано, что отсутствие экспрессии CD133 в первичных опухолях РЯ коррелировало с высокой чувствительностью к препаратам платины, что способствовало увеличению продолжительности жизни, тогда как наличие CD133 в первичной опухоли коррелировало с резистентностью к платина-содержащей химиотерапии, метастазированием в ЦНС и уменьшением продолжительности жизни [36].

Еще один значимый маркер СОК РЯ принадлежит к семейству ферментов ALDH (альдегиддегидрогеназа), которое включает в себя 19 ферментов, обнаруживаемых во всех клеточных компартментах. Эти ферменты катализируют НАДФ+ зависимое окисление различных альдегидов [40]. Это обеспечивают защиту клеток от токсичных альдегидов. Наиболее часто с СОК РЯ ассоциируют один из ферментов этого семейства — ALDH1A1 [39]. I. Kruszek и соавт. изучали коэкспрессию альдегиддегидрогеназы и CD133 в СОК РЯ [32]. Исследователи обнаружили экспрессию ALDH в большинстве образцов РЯ. Интересно, что экспрессия

этих маркеров исчезала при культивировании *in vitro*, однако восстанавливалась при культивировании клеток в бессывороточной среде и при образовании сфероидов, также она восстанавливалась при прививке клеток иммунодефицитным животным *in vivo*. Кроме того, сфероиды экспрессировали наиболее значимые для плюрипотентных стволовых клеток маркеры, такие как SOX2, OCT3/4 и NANOG, и были способны к длительной пролиферации *in vitro*. К. Yasuda и соавт. также выделили ALDH-положительные клетки, обладающие высокой туморогенностью, и экспрессирующие маркер плюрипотентных стволовых клеток SOX-2. При нокадауне SOX-2 эти клетки утрачивали туморогенность [62]. Роль ALDH в СОК РЯ не до конца ясна, но было высказано предположение о том, что ALDH1A помогает поддерживать химиорезистентность, регулируя контрольные точки клеточного цикла и репарацию ДНК [41]. I.A. Silva и соавт. продемонстрировали, что ALDH+/CD133+ клетки способны инициировать рост опухоли [54]. Авторы показали, что 1000 клеток ALDH+/CD133-, выделенных из эпителиального рака яичников, инициировали развитие опухоли у иммунодефицитных мышей. Тогда как только 11 клеток ALDH+/CD133+, выделенных из той же опухоли, при трансплантации иммунодефицитным мышам были способны образовывать опухоль [54]. Высокая экспрессия ALDH1 статистически значимо связана с плохим клиническим исходом серозного рака яичников, ALDH-положительные опухоли устойчивы к химиотерапии [16]. Мета-анализ, в который были включены 1000 пациентов, также показал связь между плохим прогнозом РЯ и экспрессией ALDH [37].

Вышеописанные маркеры CD44, CD133, ALDH, ассоциированные с СОК РЯ, часто исследуются в комбинации с такими маркерами, как CD24 и CD117, хотя сами по себе маркеры CD24 и CD117 для выделения СОК РЯ из опухоли яичника используются очень редко.

CD24 — поверхностный мембранный белок, связанный с гликозилфосфатидилинозитолом. CD24 обычно не экспрессируется на поверхности нормального эпителия яичников, но детектируется при инвазивном РЯ [31]. В исследовании [25] с помощью клеточного сортера были выделены CD24-положительные клетки

серозного или муцинозного РЯ, 5000 CD24+ клеток при ксенотрансплантации иммунодефицитным мышам образовали опухоль, в отличие от CD24- клеток.

CD117 (известный также как c-kit) — белок рецептора тирозинкиназы III типа. Доказано его участие в поддержании циркулирующих гемопоэтических стволовых клеток, а также в механизмах, позволяющих этим клеткам возвращаться из системного кровотока в их ниши в костном мозге [20]. CD117 не экспрессируется в нормальном поверхностном эпителии яичника, но его экспрессия обнаруживалась на ранних стадиях РЯ [52]. При развитии заболевания появление на ранней стадии CD117 коррелировало со снижением продолжительности жизни больных даже несмотря на последующее снижение экспрессии CD117 [58]. Также экспрессия CD117 коррелировала с прогрессированием РЯ, несмотря на проводимую химиотерапию [12].

CA125 (MUC16) — трансмембранный муцин, широко используемый маркер ряда опухолей человека [43]. Интересные результаты были получены при исследовании стволовых свойств клеток РЯ, положительных по CA125. Исследовали связь между CA125 и туморогенностью клеток РЯ, используя новый метод ортотопической трансплантации. CA125+ и CA125- клетки вводили в паренхиму яичника иммунодефицитным мышам и определяли эффективность формирования опухоли. В результате обнаружили, что CA125-положительные клетки были способны формировать новые опухоли в отличие от CA125-отрицательных. Опухоль, сформировавшаяся из CA125-положительных клеток, содержала в своем составе как CA125+, так и CA125- клетки. Таким образом, CA125-положительные клетки обладают свойствами СОК РЯ и могут способствовать рецидивированию заболевания. Терапия, направленная на этот маркер, может улучшить результаты лечения РЯ [64].

Проведенный анализ литературных данных показал, что фенотип СОК РЯ состоит из набора нескольких маркеров. Выделение с помощью этих маркеров популяций СОК и изучение их свойств как при культивировании *in vitro*, так и при трансплантации экспериментальным животным открыли широкий круг возможностей

для поиска новых подходов к лечению РЯ. Есть надежда, что таргетные препараты, направленные на СОК РЯ, будут способствовать снижению рецидивирования заболевания, преодолению лекарственной резистентности и улучшению выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю., Голубцова Н.В., Бурова О.С. и др. Экспрессия антигена CD44 у больных метастатической меланомой кожи // Российский биотерапевтический журнал. — 2013. — 12 (3). — С. 17–19.
2. Барышников К.А., Оборотова М.В., Барышников А.Ю. Экспрессия маркеров стволовой опухолевой клетки при злокачественных новообразованиях // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — 2015. — 26 (май). — С. 3–8.
3. Вартамян А.А., Оборотова М.А. Основные детерминанты стволовой клетки меланомы // Российский биотерапевтический журнал. — 2015. — 14 (2). — С. 7–16.
4. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Сонова М.М. и др. Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы // Онкогинекология. — 2015. — № 2. — С. 16–24.
5. Abdullah L.N., Chow E.K. Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells // Clin Transl Med. — 2013. — 17. — P. 3–14.
6. Ahmed N., Abubaker K., Findlay J., Quinn M. Cancerous ovarian stem cells: Obscure targets for therapy but relevant to chemoresistance // J Cell Biochem. — 2013. — 114. — P. 21–34.
7. Baba T., Convery P.A., Matsumura N. et al. Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133C ovarian cancer cells // Oncogene. — 2009. — 28. — P. 209–18.
8. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B. et al. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer // Cancer Res. — 2005. — 65. — P. 3025–3029.
9. Berner H.S., Davidson B., Berner A. et al. Expression of CD44 in effusions of patients diagnosed with serous ovarian carcinoma — diagnostic and prognostic implications // Clin Exp Metastasis. — 2000. — 18. — P. 197–202.
10. Bomken S., Fiser K., Heidenreich O., Vormoor J. Understanding the cancer stem cell // Br J Cancer. — 2010. — 103. — P. 439–445.
11. Cannistra S.A., DeFranzo B., Niloff J., Ottensmeir C. Functional heterogeneity of CD44 molecules in ovarian cancer cell lines // Clin Cancer Res. — 1995. — 1. — P. 333–342.
12. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S. et al. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/b-catenin-ATP-binding cassette G2 signaling // Oncogene. — 2013. — 32. — P. 2767–2781.
13. Chen J., Wang J., Chen D. et al. Evaluation of characteristics of CD44+CD117+ ovarian cancer stem cells in three dimensional basement membrane extract scaffold versus two dimensional monocultures // BMC Cell Biol. — 2013. — 14. — P. 7.
14. Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B. et al. Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells // Cancer Res. — 2006. — 66. — P. 9339–9344.
15. Curley M.D., Therrien V.A., Cummings C.L. et al. CD133 expression defines a tumor initiating cell population in primary human ovarian cancer // Stem Cells. — 2009. — 27 (12). — P. 2875–2883.
16. Deng S., Yang X., Lassus H. et al. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers // PLoS One. — 2010. — 5. — e10277.
17. Di J., Duiveman-de Boer T., Zusterzeel P.L. et al. The stem cell markers Oct4A, Nanog and c-Myc are expressed in ascites cells and tumor tissue of ovarian cancer patients // Cell Oncol (Dordr). — 2013. — 36. — P. 363–374.
18. Donovan L.K., Pilkington G.J. CD133: Holy of grail of neuro-oncology or promiscuous red-herring? // Cell. Prolif. — 2012. — 45. — P. 527–537.
19. Eaves C.J. Cancer stem cells: here, there, everywhere? // Nature. — 2008. — 456(7222). — P. 581–582.
20. Eding C.E., Hallberg D. C-kit hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase // Int J Biochem Cell Biol. — 2007. — 39. — P. 1995–1998.
21. Fang D., Nguyen T.K., Leishear K. et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas // Cancer Res. — 2005. — 65(32) — P. 9337–9337.
22. Ferrandina G., Bonanno G., Pierelli L. et al. Expression of CD133-1 and CD133-2 in ovarian cancer // Int J Gynecol Cancer. — 2008. — 18. — P. 506–14.
23. Ferrandina G., Martinelli E., Petrillo M. et al. CD133 antigen expression in ovarian cancer // BMC Cancer. — 2009. — 9. — P. 221.
24. Fulawka L., Donizy P., Halon A. Cancer stem cells – the current status of an old concept: literature review and clinical approaches // Biol Res. — 2014. — 47 (1). — P. 66–75.

25. Gao M.Q., Choi Y.P., Kang S. *et al.* CD24C cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells // *Oncogene*. — 2010. — 29. — P. 2672–2680.
26. Goodison S., Urquidí V., Tarin D. CD44 cell adhesion molecules // *Mol Pathol*. — 1999. — 52. — P. 189–196.
27. Griguer C.E., Oliva C.R., Gobin E. *et al.* CD133 is a marker of bioenergetic stress in human glioma // *PLoS One*. — 2008. — 3 (11). — e3655.
28. He Q.Z., Luo X.Z., Wang K. *et al.* Isolation and characterization of cancer stem cells from high-grade serous ovarian carcinomas // *Cell Physiol Biochem*. — 2014. — 33. — P. 173–184.
29. Held M.A., Curley D.P., Dancort D. *et al.* Characterization of melanoma cells capable of propagating tumors from a single cell // *Cancer Res*. — 2010. — 70. — P. 388–397.
30. Kartal-Yandim M., Adan-Gokbulut A., Baran Y. Molecular mechanisms of drug resistance and its reversal in cancer // *Crit Rev Biotechnol*. — 2015. — 1. — P. 11–18.
31. Kristiansen G., Denkert C., Schluns K. *et al.* CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival // *Am J Pathol*. — 2002. — 161. — P. 1215–1221.
32. Kryczek I., Liu S., Roh M. *et al.* Expression of aldehyde dehydrogenase and CD133 defines ovarian cancer stem cells // *Int J Cancer*. — 2012. — 130. — P. 29–39.
33. Lee M., Nam E.J., Kim S.W. *et al.* Prognostic impact of the cancer stem cell-related marker NANOG in ovarian serous carcinoma // *Int J Gynecol Cancer*. — 2012. — 22. — P. 1489–1496.
34. Lesley J., Hyman R., Kincade P.W. CD44 and its interaction with extracellular matrix // *Adv Immunol*. — 1993. — 54. — P. 271–335.
35. Liao J., Qian F., Tchabo N. *et al.* Ovarian cancer spheroid cells with stem cell-like properties contribute to tumor generation, metastasis and chemotherapy resistance through hypoxia-resistant metabolism // *PLoS One*. — 2014. — 7;9(1). — e84941.
36. Liu B.L., Liu S.J., Baskys A. *et al.* Platinum sensitivity and CD133 expression as risk and prognostic predictors of central nervous system metastases in patients with epithelial ovarian cancer // *BMC Cancer*. — 2014. — 14. — P. 829.
37. Liu S., Liu C., Min X. *et al.* Prognostic value of cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase in ovarian cancer: a meta-analysis // *PLoS One*. — 2013. — 8. — e81050.
38. Long H., Xiang T., Qi W. *et al.* CD133+ ovarian cancer stem-like cells promote non-stem cancer cell metastasis via CCL5 induced epithelial-mesenchymal transition // *Oncotarget*. — 2015. — 6 (8). — P. 5846–5859.
39. Marcato P., Dean C.A., Giacomantonio C.A., Lee P.W. Aldehyde dehydrogenase: its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform // *Cell Cycle*. — 2011. — 10. — P. 1378–1384.
40. Marchitti S.A., Brocker C., Stagos D., Vasiliou V. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. — 2008. — 4. — P. 697–720.
41. Meng E., Mitra A., Tripathi K. *et al.* ALDH1A1 maintains ovarian cancer stem cell-like properties by altered regulation of cell cycle checkpoint and DNA repair network signaling // *PLoS One*. — 2014. — 9. — e107142.
42. Moitra K. Overcoming multidrug resistance in cancer stem cells // *Biomed Res Int*. — 2015. — 2015. — P. 635745.
43. Morgado M., Sutton M.N., Simmons M. *et al.* Tumor necrosis factor- α and interferon- γ stimulate MUC16 (CA125) expression in breast, endometrial and ovarian cancers through NF κ B // *Oncotarget*. — 2016. — 7 (12). — P. 14871–14884.
44. Munthe S., Surensen M.D., Thomassen M. *et al.* Migrating glioma cells express stem cell markers and give rise to new tumors upon xenografting // *J Neurooncol*. — 2016. — 130 (1). — P. 53–62.
45. O'Connor M.L., Xiang D., Shigdar S. *et al.* Cancer stem cells: A contentious hypothesis now moving forward // *Cancer Lett*. — 2014. — 344. — P. 180–187.
46. Pan Y., Jiao J., Zhou C. *et al.* Nanog is highly expressed in ovarian serous cystadenocarcinoma and correlated with clinical stage and pathological grade // *Pathobiology*. — 2010. — 77. — P. 283–288.
47. Pantic I. Cancer stem cell hypotheses: impact on modern molecular physiology and pharmacology research // *J Biosci*. — 2011. — 36. — P. 957–961.
48. Pawelek J.M. Fusion of bone marrow-derived cells with cancer cells: metastasis as secondary disease in cancer // *Clin. J. Cancer*. — 2014. — 33 (3). — P. 133–139.
49. Plaks V., Kong N., Werb Z. The Cancer Stem Cell Niche: How Essential Is the Niche in Regulating Stemness of Tumor Cells? // *Cell Stem Cell*. — 2015. — 16 (3). — P. 225–238.
50. Ricci F., Bernasconi S., Porcu L. *et al.* ALDH enzymatic activity and CD133 positivity and response to chemotherapy in ovarian cancer patients // *Am J Cancer Res*. — 2013. — 3. — P. 221–229.
51. Saydaminova K., Strauss R., Xie M. *et al.* Sensitizing ovarian cancer cells to chemotherapy by interfering with pathways that are involved in the formation of cancer stem cells // *Cancer Biol Ther*. — 2016. — 17 (10). — P. 1079–1088.

52. *Schmandt R.E., Broaddus R., Lu K.H. et al.* Expression of c-ABL, c-KIT, and platelet-derived growth factor receptor-beta in ovarian serous carcinoma and normal ovarian surface epithelium // *Cancer*. — 2003. — 98. — P. 758–764.
53. *Shi Y.Y., Jiang H.* Prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis // *Genet Mol Res*. — 2016. — 15 (3).
54. *Silva I.A., Bai S., McLean K. et al.* Aldehyde dehydrogenase in combination with CD133 defines angiogenic ovarian cancer stem cells that portend poor patient survival // *Cancer Res*. — 2011. — 71. — 3991–4001.
55. *Siu M.K., Wong E.S., Kong D.S. et al.* Stem cell transcription factor NANOG controls cell migration and invasion via dysregulation of E-cadherin and FoxJ1 and contributes to adverse clinical outcome in ovarian cancers // *Oncogene*. — 2013. — 32. — P. 3500–3509.
56. *Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A.* Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field // *Nat Rev Cancer*. — 2014. — 14. — P. 611–622.
57. *Stimpfel M., Virant-Klun I.* A role of stem cells in ovarian cancer: a review // *J Cancer Stem Cell Research*. — 2016. — 4. — e1003.
58. *Tonary A.M., Macdonald E.A., Faught W. et al.* Lack of expression of c-KIT in ovarian cancers is associated with poor prognosis // *Int J Cancer*. — 2000. — 89. — P. 242–250.
59. *Tomasetti C., Vogelstein B.* Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions // *Science*. — 2015. — 347 (6217). — P. 78–81.
60. *Virant-Klun I., Kenda-Suster N., Smrkolj S.* Small putative NANOG, SOX2, and SSEA-4-positive stem cells resembling very small embryonic-like stem cells in sections of ovarian tissue in patients with ovarian cancer // *J Ovarian Res*. — 2016. — 9. — P. 12.
61. *Weigmann A., Corbeil D., Hellwig A., Huttner W.B.* Prominin, a novel microvilli-specific polytopic membrane protein of the apical surface of epithelial cells, is targeted to plasmalemmal protrusions of non-epithelial cells // *Cell Biology*. — 1997. — 94 (23). — P. 12425–12430.
62. *Yasuda K., Torigoe T., Morita R. et al.* Ovarian cancer stem cells are enriched in side population and aldehyde dehydrogenase bright overlapping population // *PLoS One*. — 2013. — 8. — e68187.
63. *Yin A.H., Miraglia S., Zanjani E.D. et al.* AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells // *Blood*. — 1997. — 90 (12). — P. 5002–5012.
64. *Zhang H., Yang Y., Wang Y. et al.* Relationship of tumor marker CA125 and ovarian tumor stem cells: preliminary identification // *J Ovarian Res*. — 2015. — 8. — P. 19.
65. *Zhang J., Guo X., Chang D.V. et al.* CD133 expression associated with poor prognosis in ovarian cancer // *Med Phatol*. — 2012. — 25. — P. 456–466.
66. *Zhang S., Balch C., Chan M.W. et al.* Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors // *Cancer Res*. — 2008. — 68. — P. 4311–4320.
67. *Zhou B.B., Zhang H., Damelin M. et al.* Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery // *Nat Rev Drug Discov*. — 2009. — 8. — P. 806–823.
68. *Zhou Q., Chen A., Song H. et al.* Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 in ovarian cancer: a meta-analysis // *Int J Clin Exp Med*. — 2015. — 8. — P. 3080–3088.

АВТОРЫ

Голубцова Наталья Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, e-mail: ngolubcova@mail.ru

Golubtsova Natalia Valeryevna, Senior Research Associate of the Laboratory of Experimental Diagnostics and Biotherapy of Tumors of the Scientific Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, e-mail: ngolubtsova@mail.ru

Барышникова Мария Анатольевна, заведующая лабораторией экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, e-mail: ma_ba@mail.ru

Baryshnikova Maria Anatolyevna, Chief of Laboratory of Experimental Diagnostics and Biotherapy of Tumors of the Scientific Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, e-mail: ma_ba@mail.ru