

Л. Алхаддад¹, С.В. Леонов², А.Н. Осипов^{2,3}

ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹ Университет Дамаска, Сирия, Дамаск² Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет), Долгопрудный³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Андреян Николаевич Осипов, andreyan.osipov@gmail.com

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Опухолевые стволовые клетки и их возможная роль в возникновении и прогрессировании опухолей

Перекрестные взаимодействия между опухолевыми стволовыми клетками и их нишами

Влияние эпителиально-мезенхимального перехода

Заключение

Ключевые слова: *опухолевые стволовые клетки, онкологические заболевания, радиорезистентность, ионизирующее излучение, лучевая терапия*

Для цитирования: Алхаддад Л., Леонов С.В., Осипов А.Н. Опухолевые стволовые клетки и их возможная роль в неэффективности лучевой терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 5. С. 33–39. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-5-33-39

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-5-33-39

L. Alhaddad¹, S.V. Leonov², A.N. Osipov^{2,3}

Cancer Stem Cells and Their Possible Role in the Failure of Radiation Therapy

¹ Department of Environmental Sciences, Faculty of Science, Damascus University, Damascus, Syria² Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Moscow Region, Russia³ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: A.N. Osipov, andreyan.osipov@gmail.com

CONTENTS

Introduction

Cancer stem cells and their possible role in tumor development and progression

Cross-talk between cancer stem cells and their niches

The influence of epithelial-mesenchymal transition

Conclusion

Keywords: *cancer stem cells, cancer, radioresistance, ionizing radiation, radiation therapy*

For citation: Alhaddad L, Leonov SV, Osipov AN. Cancer Stem Cells and Their Possible Role in the Failure of Radiation Therapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(5):33–39. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-5-33-39

Введение

В настоящее время считается, что опухоли представляют собой сложные гетерогенные органоподобные системы с иерархической клеточной организацией, а не просто скопления гомогенных опухолевых клеток [1]. Они характеризуются гетерогенной клеточной популяцией с различными биологическими свойствами и генетическими изменениями. Лучевая терапия может привести к избирательному росту злокачественных клеток внутри опухоли, которые претерпевают сложную дарвиновскую эволюцию и приобретают химио- и радиорезистентность [2]. Поскольку гетерогенность опухолевых клеток по морфологическим и функциональным признакам, в том числе по чувствительности к радиационным и химическим воздействиям, является фундаментальным свойством злокачественных опухолей, она

во многом определяет эффективность лечения онкологических больных [3]. Более того, описана гетерогенность опухолевых клеток: по составу клеточных мембран; их антигенов; спектру маркеров клеточной поверхности, включая рецепторы ростовых факторов; по активности сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, клеточный цикл, репарацию ДНК, апоптоз, функциональный ответ клеток на изменения условий внешней (внеклеточной) среды [4–6]. Гетерогенность опухоли является основной преградой на пути к диагностике опухолей, успешному прогнозу и разработке противоопухолевых методов лечения [7].

Различают следующие формы гетерогенности опухолей: межопухолевая – разные (первично множественные) опухоли в одном органе могут иметь различный фенотип; внутриопухолевая – каждая отдельная опухоль

состоит из фенотипически и функционально гетерогенных опухолевых клеток с неодинаковым поведением [8]. Благодаря внутриопухолевой гетерогенности, разные клетки опухолевой ткани обладают разным уровнем чувствительности к применяемому лечению [9]. Внутриопухолевая гетерогенность стимулирует развитие опухоли и способствует резистентности к терапии и рецидиву опухоли [9]. Для объяснения этого явления, были предложены две модели: 1) стохастическая модель или модель клональной эволюции (Stochastic Model / Clonal Evolution Model); 2) модель опухолевых стволовых клеток (ОСК) или иерархическая модель (Cancer Stem Cell Model / Hierarchical Model). В различных литературных источниках ОСК также называют опухолевыми клетками, подобными стволовым (Cancer Stem-Like Cells).

Стохастическая модель предполагает, что опухолевые клетки накапливают генетические изменения вследствие нестабильности генома. Эти изменения позволяют клеткам приобретать полезные характеристики в ходе отбора в дарвиновском эволюционном процессе. Модель ОСК предполагает, что внутри опухоли небольшая субпопуляция клеток проявляет свойства самообновления и пластичности, а также способности восстанавливать гетерогенную популяцию опухолевых клеток [10]. Долгое время стохастическая модель и модель ОСК рассматривались как взаимоисключающие. Однако современные данные убедительно доказывают, что они не исключают друг друга, а синергетически формируют экстремальную гетерогенность опухоли (Unified Model). В частности, популяция ОСК сама подвержена дарвиновскому отбору и клональной экспансии.

В последнее время теория ОСК предложила потенциальное объяснение рецидивирующим и устойчивым к терапии опухолям многих типов [11, 12]. 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 [13, 14].

Опухолевые стволовые клетки и их возможная роль в возникновении и прогрессировании опухолей

Концепция ОСК сформировалась еще в 1970-х гг. [15]. ОСК составляют малую долю общей популяции опухолевых клеток, обладают наиболее высокой пролиферативной и миграционной активностью среди клеток опухоли [16], селективно поддерживают способность к онкогенезу, а также пополняют гетероморфную массу более дифференцированных опухолевых клеток [17]. Они сходны со стволовыми клетками нормальных тканей по ряду молекулярно-биологических и структурно функциональных особенностей (профиль генной экспрессии, набор белковых маркеров на поверхности клеток, интенсивное выведение лекарственных препаратов и липофильных красителей (например, АВС-транспортеров) [18, 19].

Согласно модели ОСК, ОСК могут претерпевать как симметричное, так и асимметричное деление, выбор между которыми определяется динамическими потребностями опухоли на разных стадиях её жизненного цикла. Симметричное деление (с образованием двух новых идентичных ОСК) служит основным механизмом экспансии пула стволовых клеток (Expansion of The Stem Cell Pool), что критически важно для первичного экспоненциального роста опухоли и её последующего рецидивирования (Tumor Relapse) после цитотоксической терапии. Напротив, асимметричное деление (с образованием одной «самообновляющейся» ОСК и одной дифференцированной дочерней клетки) отвечает за поддержание строгого иерархического структурирования и является главным драйвером возникновения внутриопухолевой гетерогенности. Таким образом, последовательное переключение между этими режимами деления обеспечивает полную программу жизнедеятельности опухоли: от первичного роста и создания клеточного разнообразия до выживания и терапевтической резистентности. Только тогда, когда ОСК будут полностью погибнут в ходе лучевой терапии, опухоль может быть окончательно элиминирована. Более того, неэффективная лучевая терапия может «пробудить» покоящиеся

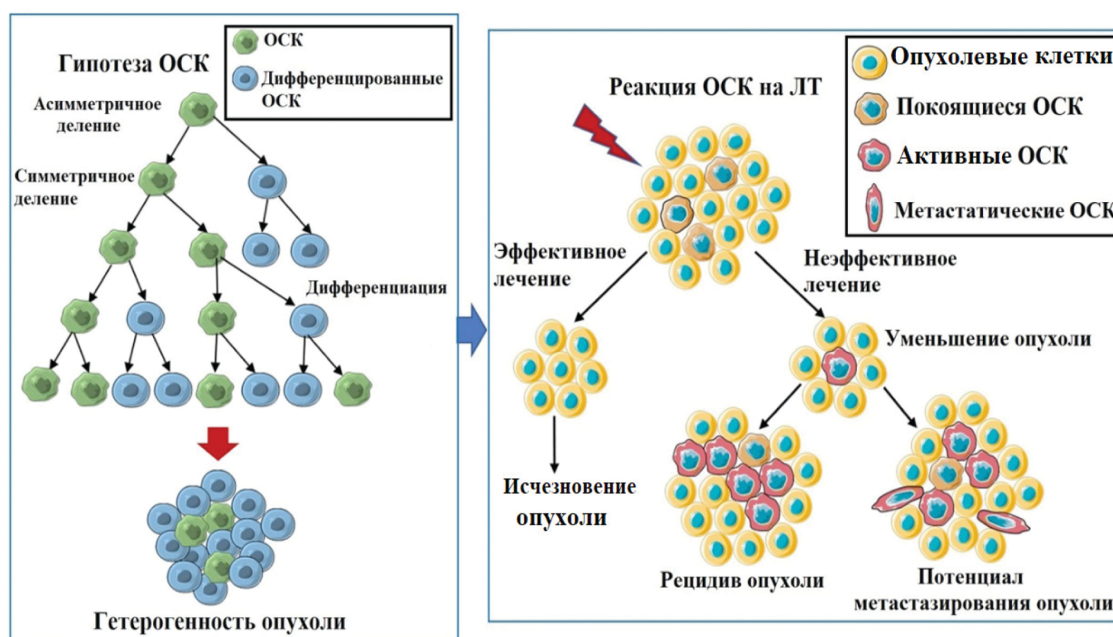


Рис. 1. Реакция ОСК на лучевую терапию (ЛТ)

Fig. 1. Response of CSCs to radiation therapy (RT)

ОСК для вступления в клеточный цикл, способствуя рецидиву и трансформации опухоли в метастатический фенотип, что в конечном итоге может привести к метастазированию опухоли [20] (рис. 1).

Существование ОСК связывают как с наличием внутренних (особенности процесса репарации ДНК, уровень формирования активных форм кислорода (АФК), статус клеточного цикла, уровни аутофагии и апоптоза, особенности регуляции сигнальных путей отвечающих за выживаемость клеток), так и внешних факторов-детерминант (например, влияние гипоксического микроокружения опухоли [21]). Примечательно, что клетки с фенотипом ОСК в солидных опухолях концентрируются в зоне инвазии [22]. Много исследований поддерживают идею о том, что ОСК могут обладать механизмами устойчивости к гибели, вызванной лучевой и химиотерапией, что позволяет им выжить и вызвать рецидив опухоли. К настоящему времени ОСК описаны при лейкозах, раке молочной железы, легкого, предстательной железы, кишечника, желудка, поджелудочной железы, головы и шеи, эндометриоза яичников, остеосаркоме, опухолях мозга и других солидных опухолях.

Исследователи по определению ОСК часто следовали общему принципу: разделение всех клеток опухоли на отдельные субпопуляции на основании экспрессии определенных молекул (маркеров) с последующим подтверждением наличия свойств ОСК у одних и отсутствия или малой степени выраженности таковых у других, т.е. выявление ОСК было неразрывно связано с определением их маркеров. В качестве последних используются разнообразные по функциям молекулы (поверхностные антигены, ферменты, рецепторы, элементы сигнальных путей, необходимых для поддержания стволовости) [23]. При этом следует подчеркнуть, что понятия ОСК и «клетка, экспрессирующая маркеры ОСК», не идентичны, так как первое отражает преимущественно функциональные свойства клеток, а второе – морфологические, и наличие свойств ОСК у клеток, экспрессирующих маркеры ОСК, требует доказательства [23].

Экспрессия маркеров ОСК позволяет прогнозировать ответ на терапию и выделять субпопуляции клеток с различной чувствительностью к ней. ОСК изолируют из солидных опухолей с использованием различных маркеров СК, включая CD34 [24, 25], CD133 [26], CD24,

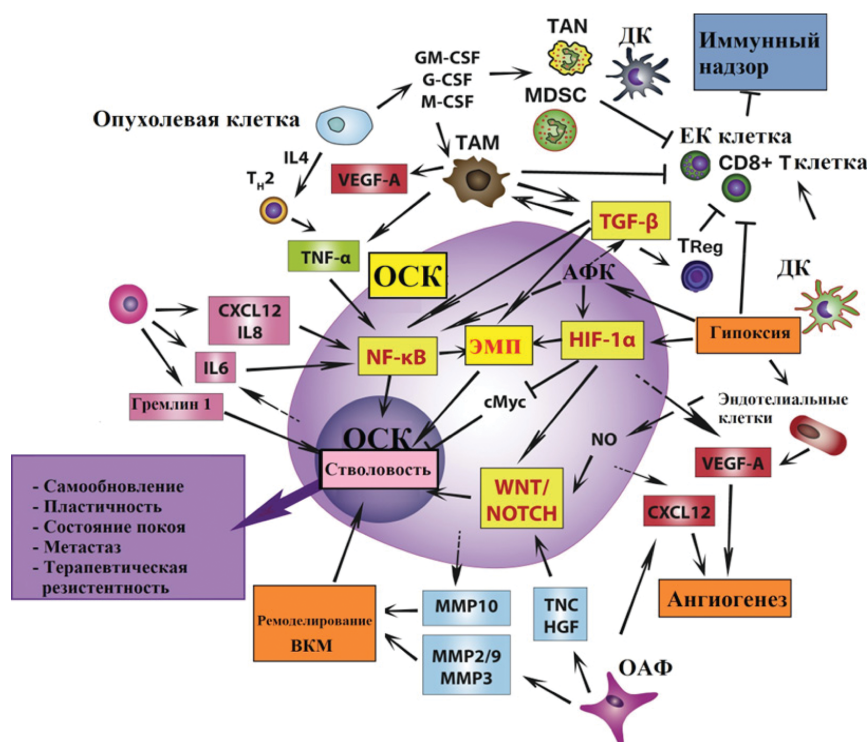


Рис. 2. Молекулярная и клеточная основа перекрестных взаимодействий между ОСК и их нишами (адаптировано из Plaks et al, 2015 [78]).

Внешние факторы и цитокиновый каскад: Воспалительные медиаторы микроокружения (IL6, IL8) и белок Гремлин 1 (Gremlin 1) активируют внутриклеточные сигнальные каскады через транскрипционный фактор NF-κB, что напрямую стимулирует поддержание фенотипа стволовости. **Иммуносупрессия и микроокружение:** Клетки иммунной системы, такие как миелоидные супрессорные клетки (MDSC) и опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM), секретируют цитокины TNF-α и TGF-β, которые подавляют противоопухолевый иммунный надзор (блокируя активность Т-киллеров CD8+ и NK-клеток) и параллельно запускают ЭМП. **Гипоксия и ангиогенез:** Состояние локальной гипоксии (Hypoxia) через фактор HIF-1α активирует экспрессию VEGF-A и хемокина CXCL12, запускающих процесс неопластического ангиогенеза (Ангиогенез), а также активирует эволюционно консервативные каскады WNT/NOTCH, усиливающие экспрессию онкогена c-Myc. **Ремоделирование матрикса:** Опухолевые ассоциированные фибробласты (ОАФ) и ОСК секретируют матриксные металлопротеиназы (MMP2/9, MMP3, MMP10), обеспечивая ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ), что необходимо для инвазии и метастазирования. **Клинические последствия (Фенотип ОСК):** Интеграция всех указанных путей формирует агрессивный биологический профиль опухоли

Fig. 2. Molecular and cellular basis for cross-talk between CSCs and their niches (adapted from Plaks et al, 2015 [78]).

External factors and the cytokine cascade: Inflammatory mediators of the microenvironment (IL-6, IL-8) and the protein Gremlin 1 activate intracellular signaling cascades via the transcription factor NF-κB, which directly stimulates the maintenance of the stemness phenotype. **Immunosuppression and the microenvironment:** Immune cells, such as myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and tumor-associated macrophages (TAMs), secrete the cytokines TNF-α and TGF-β, which suppress anti-tumor immune surveillance (by blocking the activity of CD8+ cytotoxic T cells and NK cells) and simultaneously trigger EMT. **Hypoxia and angiogenesis:** A state of local hypoxia activates – via the HIF-1α factor – the expression of VEGF-A and the chemokine CXCL12, which trigger neoangiogenesis; it also activates evolutionarily conserved WNT/NOTCH cascades that enhance expression of the c-Myc oncogene. **Matrix remodeling:** Cancer-associated fibroblasts (CAFs) and cancer stem cells (CSCs) secrete matrix metalloproteinases (MMP2/9, MMP3, MMP10), facilitating extracellular matrix (ECM) remodeling, a process essential for invasion and metastasis. **Clinical outcomes (Stemness Phenotype):** The combination of all the specified pathways results in a highly aggressive tumor profile

The combination of all the specified pathways results in a highly aggressive tumor profile

CD44 [27, 28], CD29 [29] и CD31 (PECAM) [13, 25, 27, 29, 30]. Опухолевые клетки, несущие маркеры CD133+, CD44+, CD166+, ALDH+ и молекулу адгезии эпителиальных клеток (EpCAM+) демонстрируют 100-кратное увеличение способности инициировать опухоль [16]. ОСК в раке легкого идентифицируют как субпопуляцию клеток, которые экстрадируют краситель Hoechst 33342 (побочная популяция, SP) [31], а также как CD133 + клетки [13] или ALDH+ клетки [32, 33]. Помимо CD133 на поверхности ОСК глиобластомы (ГБМ) экспрессируют другие маркеры, такие как CD15, A2B5, молекулы адгезии L1CAM [34], нестин, подопланин (PDPN) и интегрин альфа 6 (CD49f) [35].

Известно, что аутокринные/паракринные сигнальные каскады, такие как Wnt, Notch, Hedgehog (Hh), TGF- β и рецепторные тирозинкиназы (например, c-MET, EGF, PDGF), играют важную роль в поддержании популяции ОСК и активации механизмов дедифференцировки в трансформированных клетках [36–41].

ОСК демонстрируют повышенную регуляцию ответа на повреждение ДНК, включая усиление передачи сигналов контрольных точек и рекрутирование белков репарации ДНК [42].

Установление феномена «слияния» ОСК глиом человека с непораженными клетками мозга мыши в определенной степени объясняет высокую скорость роста опухолевых узлов вследствие вовлечения в процесс малигнизации и пролиферации непораженных клеток хозяина. Было высказано предположение о том, что после слияния ОСК с непораженными клетками химерные гибридные новые клетки сохраняют частично свои гистологические свойства, поэтому образуются различные типы опухолей. Способность ОСК к слиянию с интактными клетками считают признаком их высокой злокачественности, а возникающие гибридные клетки должны быть еще более злокачественными, в частности, обладать большей способностью к инфильтративному росту.

Было показано, что ОСК создают новую сосудистую сеть с малым количеством эндотелиальных клеток микрососудов мозга мышей [19, 43, 44].

Пластичность (Plasticity) пула ОСК – процесс, сильно зависящий от эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) и связанный с дедифференцировкой клеток, ответственен за метастазы, рецидивы, неэффективность лучевой терапии и неблагоприятный прогноз у онкологических больных [45]. Таким образом, ОСК имеют ряд особенностей, понимание которых может иметь большое значение для совершенствования подходов при создании инновационных технологий противоопухолевой терапии злокачественных глиом [46].

Важно отметить, что при разработке препаратов, направленных против ОСК, нужно учитывать влияние проводимой терапии на нормальные стволовые клетки [46].

Перекрестные взаимодействия между опухолевыми стволовыми клетками и их нишами

Необходимо отметить, что ОСК располагаются в нишах, которые представляют собой анатомически различные области в микроокружении опухоли (рис. 2).

Эти ниши с характерным микроокружением опухоли и васкуляризацией поддерживают основные свойства ОСК: пластичность фенотипа, адгезию, выживание и резистентность к стандартному противоопухолевому лечению [46]. Клетки в нише ОСК продуцируют факторы, которые стимулируют самообновление ОСК, индуцируют ангиогенез и рекрутируют иммунные и другие стромаль-

ные клетки, которые секретируют дополнительные факторы, способствующие инвазивности и метастазированию опухолевых клеток, как описано Oskarsson et al [47] и Ye et al [48]. Секретируя CXCL12, IL6 и IL8, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) способствуют стволовости опухолевых клеток за счет активизации NF- κ B, тогда как ОСК секретируют IL6 для привлечения большего количества МСК. МСК также продуцируют антагониста, грелина 1, для поддержания недифференцированного статуса. Окружающие опухолевые клетки продуцируют IL4 для накопления клеток Т хелперов 2 (TH2), которые продуцируют TNF α для усиления сигнального пути NF- κ B, способствуя созданию проопухолевого микроокружения. В таком в микроокружении, опухолевые клетки продуцируют M-CSF, GM-CSF и G-CSF, вызывая экспансию опухоль-ассоциированных макрофагов (Tumor-Associated Macrophages, TAM), супрессорных клеток миелоидного происхождения (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC), опухоль-ассоциированных нейтрофилов (Tumor-Associated Neutrophils, TAN) и дендритных клеток (Dendritic Cells). TAM продуцируют TNF α и TGF- β для стимуляции TGF- β - или NF- κ B-зависимого ЭМП и, таким образом, повышает пластичность ОСК. TGF- β также может напрямую взаимодействовать с сигнальными путями NF- κ B для дальнейшего повышения стволовости опухолевых клеток. Кроме того, TGF- β , продуцируемый TAM, накапливает регуляторные Т-клетки (Treg). TAM, Treg и гипоксическая среда ингибируют иммунный надзор, подавляя цитотоксическую активность CD8+ Т-клеток и естественных киллеров клеток (ЕК), а также фагоцитоз макрофагов.

В первичной опухоли гипоксия развивается за счет нарушения васкуляризации. Кроме того, гипоксия увеличивает продукцию АФК и индуцирует ЭМП через сигнальный путь TGF- β . Как гипоксия, так и АФК индуцируют экспрессию HIF-1 α ОСК, непосредственно стимулируя ЭМП, и усиливают стрессорные сигнальные пути ОСК, повышая выживаемость опухолевых клеток и поддерживая их стволовость. Более того, гипоксия ингибирует пролиферацию клеток путем подавления экспрессии c-Myc. HIF-1 α обеспечивает поддержание стволовых клеток в недифференцированном состоянии через TGF- β и WNT сигнальные пути. ОСК и опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) продуцируют CXCL12 для стимуляции ангиогенеза, а гипоксия заставляет как ОСК, так и эндотелиальные клетки продуцировать VEGF, который интенсивно индуцирует ангиогенез. Эндотелиальные клетки способствуют самообновлению ОСК путем прямого межклеточного контакта или продукции оксида азота (NO) через сигнальный путь NOTCH. ОАФ продуцируют тенаскины -С (TNC) и HGF для усиления передачи сигналов WNT и NOTCH и поддержания ОСК. ОАФ также продуцируют MMP2, 3 и 9. Наряду с MMP10, продуцируемым ОСК, эти MMP способствуют деградации и ремоделированию внеклеточного матрикса (ВКМ), усиливая ЭМП и состояние ОСК. МСК и ОСК продуцируют ангиогенные факторы для стимуляции ангиогенеза.

В первичной опухоли секретируются различные хемокины и цитокины для рекрутирования MDSC, TAM и TAN. Эти проонкогенные и прометастатические клетки подавляют цитотоксические функции ЕК-клеток и CD8+ Т-клеток и ингибируют иммунный надзор. Treg-клетки накапливаются TAM для дальнейшего снижения цитотоксичности Т-клеток. TAM, ОАФ, новообразованные кровеносные сосуды и другие стромальные клетки накапливаются на инвазивном фронте, где ОАФ секретируют M-CSF для включения проангиогенного переключателя TAM. TAM подавляют экспрессию антиангиогенного

фактора и секретируют VEGF-A и WNT для стимуляции ангиогенеза. CXCL12, секретируемый АОФ, запускает петлю EGF-M-CSF, в которой опухолевые клетки стимулируют TAM к продукции EGF путем секреции M-CSF, тогда как активированный клеточный рецептор EGF в ОСК увеличивает их инвазивность.

При физическом контакте с тромбоцитами ОСК подвергаются ЭМП и становятся метастатическими стволовыми клетками (MetCK). Также на инвазивном фронте WNT, NOTCH, TNF- α , TGF- β и другие цитокины, секретируемые стромой опухоли, поддерживают выживание MetCK. Тем временем TAM и ОСК высвобождают экзосомы и факторы, чтобы установить преметастатическую нишу для выживания прибывающих опухолевых клеток. Экзосомы также способствуют устойчивости опухолевых клеток к лекарственным препаратам. Кровеносные сосуды, тромбоциты окружают и предотвращают гибель MetCK в суровой и чужеродной среде. ОСК могут захватывать ниши нормальных стволовых клеток. Ниша нормальных стволовых клеток имеет различные факторы, такие как TGF- β и различные клетки, которые поддерживают стволовость ОСК и поддерживают их выживаемость. В нише ОСК могут усиливать пути ЭМП в окружающих неопухолевых клетках и трансформировать их в ОСК для колонизации новой ниши. Первичная опухоль выделяет VEGF-A, TGF- β , TNF- α и LOX, индуцирующие экспрессию хемотаксического белка S100A и ремоделирование ВКМ в местах метастазирования, что способствует созданию предметастатической ниши. Новообразованные кровеносные сосуды экспрессируют фибронектин и VCAM для привлечения воспалительных моноцитов моноцитарными факторами для секреции MMPs для метастатического роста. Интегрины и NET облегчают миграцию ОСК, что поддерживается активацией периостина и TNC. Между тем, LOX и S100A активно задействуют MDSC, чтобы способствовать метастатическому росту. ОСК инициируют свой метастатический рост вокруг кровеносных капилляров, созданных периваскулярными нишами, обогащенными ангиокринными факторами, такими как VEGF-A. Когда ниша установлена, ОСК привлекают TAM, ОАФ и другие стромальные клетки для создания паракринных петель для снабжения ОСК TNF- α , TGF- β и IL для поддержания ОСК. В то же время окружающие стромальные клетки секретируют MMP и катепсины для дальнейшего разрушения ВКМ, что, в свою очередь, высвобождает TGF- β и различные факторы роста, такие как VEGF-A, что способствует росту опухоли [49]. Было показано, что измененные сигнальные пути (Notch, Hedgehog-Gli, Wnt/ β -катенин, TGF- β /SMAD, PI3K/Akt/mTOR) и экспрессия молекулярных маркеров (CD49f, SDF1, VEGF, CD44, CD34) направлены на поддержание существования ниш ОСК ГБМ [46].

Влияние эпителиально-мезенхимального перехода

ЭМП является ключевым процессом, при котором поляризованные эпителиальные клетки теряют свои плотные межклеточные контакты, что приводит к повышению их миграционной способности, усилению инвазивных свойств и приобретению мезенхимного фенотипа [50, 51]. Ключевым событием в процессе ЭМП является так называемое переключение кадгеринов (Cadherin Switch) – снижением экспрессии центральной молекулы межклеточных адгезионных контактов E-кадгерин и повышение уровня мезенхимальных маркеров, таких как N-кадгерин, Виментин и фибронектин, а также высвобождение β -катенина, его ядерная транслокация, что, собственно, способствует эпителиально-

мезенхимальной трансформации [50, 52–55]. Кроме этого, опухолевые клетки секретируют повышенное количество матрикс деградирующих протеаз для разрушения внеклеточного матрикса и облегчения миграции клеток [56]. Более того, при утрате E-кадгерина β -катенин транспортируется в ядро, где он может активировать некоторые звенья WNT сигнального каскада, который играет важную роль в поддержании фенотипа ОСК ряда злокачественных опухолей [57]. Известен ряд факторов, которые могут индуцировать ЭМП, например, транскрипционные факторы Slug, Twist, Snail, Zeb1, Sip-1 [58], а также цитокины VEGF и TGF- β [59–61].

При ЭМП клетки приобретают веретеновидную форму, способность к миграции, что сближает их с мезенхимальными [62]. Накапливается все больше доказательств того, что приобретение фенотипа стволовых клеток тесно связано с изменениями, происходящими при ЭМП [63–65]. Действительно, было показано, что доля ОСК увеличивается в популяции трансформированных клеток с экспериментально-индуцированным ЭМП [66]. Также показано, что клетки, прошедшие ЭМП, имеют повышенную устойчивость к лучевой терапии, а профиль экспрессии генов в таких клетках частично сходен с таковым в «стволовом» состоянии [58, 67]. В 2008 г. Weinberg et al пришли к выводу, что ОСК рака молочной железы человека экспрессируют высокие уровни молекулярных маркеров, традиционно связанных с ЭМП, таких как N-кадгерин и FOXC2. В соответствии с этим наблюдением индукция перехода эпителия к мезенхиме в клетках рака молочной железы приводит к повышенной регуляции маркеров, связанных с состоянием стволовых клеток [51].

В настоящее время ясно, что ЭМП не только запускается из программы внутри опухолевой клетки, но также зависит от сигналов микроокружения – внеклеточного матрикса, сосудистой системы, воспалительных клеток и фибробластов, так как специфические виды рака, несомненно, предпочитают конкретные сайты для метастазирования [50].

Недавние исследования продемонстрировали ключевую роль FRA1 (FOS-родственный антиген 1) в процессах ЭМП и метастазирования опухолей [68–71]. Повышение уровня экспрессии FRA1 происходит при многих видах опухолей, включая опухоли молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, пищевода, а также опухоли головы и шеи [68–74]. Было подтверждено, что сверхэкспрессия FRA1 в ткани опухоли легкого коррелирует с нарушением регуляции сигнального пути p53 [75].

Было обнаружено, что выжившие после облучения клетки немелкоклеточного рака легкого человека A549 and H460 экспрессируют значительно более высокие уровни маркеров ОСК (CD24 и CD44), ядерного β -катенина и маркеров ЭМП (Snail, Виментин и N-кадгерин) по сравнению с необлученными клетками [76]. При ГБМ, классический ЭМП является инвертированным или неканоническим (Inverted Cadherin Switch), поскольку головной мозг имеет неэпителиальное происхождение. Вместо стандартной потери E-кадгерина, приводящей к злокачественности, аномальная реэкспрессия или повышение уровня E-кадгерина в определенных субпопуляциях ГБМ коррелирует с агрессивными признаками, в то время как N-кадгерин и альтернативные кадгерины (такие как P-кадгерин или кадгерин-11) стимулируют подвижность ОСК ГБМ и радиорезистентность [77].

Заключение

Активные исследования особенностей ОСК, в том числе и механизмов их повышенной устойчивости к воздействию ионизирующего излучения, ведутся срав-

нительно недавно. Однако, несмотря на уже довольно большое количество экспериментальных и клинических исследований, точный механизм резистентности ОСК к воздействию ионизирующего излучения до сих пор остается неясным. Исследования клеточно-молекулярных особенностей опухолевых стволовых клеток

и их реакции на терапевтические воздействия является ключевым как для понимания фундаментальных закономерностей формирования и развития злокачественных новообразований, так и для развития терапевтических технологий нового поколения, позволяющих успешно элиминировать злокачественные новообразования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Eyler C.E., Rich J.N. Survival of the Fittest: Cancer Stem Cells in Therapeutic Resistance and Angiogenesis. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26;17:2839-45. Doi: 10.1200/JCO.2007.15.1829.
- Fujiwara T., Bandi M., Nitta M., Ivanova E.V., Bronson R.T., Pellman D. Cytokinesis Failure Generating Tetraploids Promotes Tumorigenesis in p53-Null Cells. *Nature*. 2005;437;7061:1043-7. Doi: 10.1038/nature04217.
- Замулаева И.А., Матчук О.Н., Селиванова Е.И., Андреев В.Г., Липунов Н.М., Макаренко С.А. и др. Увеличение количества опухолевых стволовых клеток под воздействием редконионизирующего излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т.54. №3. С. 256-264 [Zamulaeva I.A., Matchuk O.N., Selivanova Ye.I., Andreyev V.G., Lipunov N.M., Makarenko S.A., et al. Increase in the Number of Tumor Stem Cells under the Influence of Rare-Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;3:256-64 (In Russ)]. Doi: 10.7868/S0869803114030187.
- Snijder B., Pelkmans L. Origins of Regulated Cell-to-Cell Variability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2011;12;2:119-25. Doi: 10.1038/nrm3044.
- Inda M.M., Bonavia R., Mukasa A., Narita Y., Sah D.W., Vandenberg S., et al. Tumor Heterogeneity is an Active Process Maintained by a Mutant EGFR-Induced Cytokine Circuit in Glioblastoma. *Genes & Development*. 2010;24;16:1731-45. Doi: 10.1101/gad.1890510.
- Heppner G.H. Tumor Heterogeneity. *Cancer Research*. 1984;44;6:2259-65.
- McQuerry J.A., Chang J.T., Bowtell D.D.L., Cohen A., Bild A.H. Mechanisms and Clinical Implications of Tumor Heterogeneity and Convergence on Recurrent Phenotypes. *Journal of Molecular Medicine*. 2017;95;11:1167-78. Doi: 10.1007/s00109-017-1587-4.
- Visvader J.E. Cells of Origin in Cancer. *Nature*. 2011;469;7330:314-22. Doi: 10.1038/nature09781.
- Lim Z.F., Ma P.C. Emerging Insights of Tumor Heterogeneity and Drug Resistance Mechanisms in Lung Cancer Targeted Therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12;1:134. Doi: 10.1186/s13045-019-0818-2.
- Rich J.N. Cancer Stem Cells: Understanding Tumor Hierarchy and Heterogeneity. *Medicine*. 2016;95;1 Suppl 1:S2-S7. Doi: 10.1097/MD.00000000000004764.
- Puhr M., Hoefler J., Schafer G., Erb H.H., Oh S.J., Klocker H., et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition Leads to Docetaxel Resistance in Prostate Cancer and is Mediated by Reduced Expression of miR-200c and miR-205. *The American Journal of Pathology*. 2012;181;6:2188-201. Doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.011.
- Alhaddad L., Osipov A.N., Leonov S. The Molecular and Cellular Strategies of Glioblastoma and Non-Small-Cell Lung Cancer Cells Conferring Radioresistance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23;21. Doi: 10.3390/ijms232113577.
- Eramo A., Lotti F., Sette G., Pilozzi E., Biffoni M., Di Virgilio A., et al. Identification and Expansion of the Tumorigenic Lung Cancer Stem Cell Population. *Cell Death and Differentiation*. 2008;15;3:504-14. Doi: 10.1038/sj.cdd.4402283.
- Kendall S.E., Najbauer J., Johnston H.F., Metz M.Z., Li S., Bowers M., et al. Neural Stem Cell Targeting of Glioma is Dependent on Phosphoinositide 3-Kinase Signaling. *Stem Cells*. 2008;26;6:1575-86. Doi: 10.1634/stemcells.2007-0887.
- Hamburger A.W., Salmon S.E. Primary Bioassay of Human Tumor Stem Cells. *Science*. 1977;197;4302:461-3. Doi: 10.1126/science.560061.
- Han J., Won M., Kim J.H., Jung E., Min K., Jangili P., et al. Cancer Stem Cell-Targeted Bio-Imaging and Chemotherapeutic Perspective. *Chemical Society Reviews*. 2020;49;22:7856-78. Doi: 10.1039/d0cs00379d.
- Alkon N., Ivanova A., Frolova E., Chumakov S. Cancer Stem Cells as Therapeutic Targets. *Genes and Cells*. 2018;13;2:25-34.
- Clarke M.F., Fuller M. Stem Cells and Cancer: Two Faces of Eve. *Cell*. 2006;124;6:1111-5. Doi: 10.1016/j.cell.2006.03.011.
- Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L. Stem Cells, Cancer, and Cancer Stem Cells. *Nature*. 2001;414;6859:105-11. Doi: 10.1038/35102167.
- Liu Y., Yang M., Luo J., Zhou H. Radiotherapy Targeting Cancer Stem Cells «Awakens» them to Induce Tumour Relapse and Metastasis in Oral Cancer. *International Journal of Oral Science*. 2020;12;1:19. Doi: 10.1038/s41368-020-00087-0.
- Chang L., Graham P., Hao J., Ni J., Deng J., Buccia J., et al. Cancer Stem Cells and Signaling Pathways in Radioresistance. *Oncotarget*. 2016;7;10:11002-17. Doi: 10.18632/oncotarget.6760.
- Mirantes C., Espinosa I., Ferrer I., Dolcet X., Prat J., Matias-Guiu X. Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Stem Cells in Endometrial Cancer. *Human Pathology*. 2013;44;10:1973-81. Doi: 10.1016/j.humpath.2013.04.009.
- Пучинская М.В. Маркеры стволовых опухолевых клеток и их прогностическое значение // Архив патологии. 2016. Т.78. №2. С. 47-54 [Puchinskaya M.V. Cancer Stem Cell Markers and their Prognostic Value. *Архив Патологии* = Russian Journal of Archive of Patology. 2016;78;2:47-54 (In Russ)]. Doi: 10.17116/patol201678247-54.
- Kong Y., Yoshida S., Saito Y., Doi T., Nagatoshii Y., Fukata M., et al. CD₃₄⁺CD₃₈⁺CD₁₉⁺ as Well as CD₃₄⁺CD₃₈⁺CD₁₉⁺ Cells are Leukemia-Initiating Cells with Self-Renewal Capacity in Human B-Precursor ALL. *Leukemia*. 2008;22;6:1207-13. Doi: 10.1038/leu.2008.83.
- Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M., Bonn V.E., Hawkins C., Squire J., et al. Identification of a Cancer Stem Cell in Human Brain Tumors. *Cancer Research*. 2003;63;18:5821-8.
- Pustovalova M., Blokhina T., Alhaddad L., Chigasova A., Chuprov-Netochin R., Veviorskiy A., et al. CD₄₄⁺ and CD₁₃₃⁺ Non-Small Cell Lung Cancer Cells Exhibit DNA Damage Response Pathways and Dormant Polyploid Giant Cancer Cell Enrichment Relating to Their p53 Status. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23;9. Doi: 10.3390/ijms23094922.
- Ponti D., Costa A., Zaffaroni N., Pratesi G., Petrangolini G., Coradini D., et al. Isolation and in vitro Propagation of Tumorigenic Breast Cancer Cells with Stem/Progenitor Cell Properties. *Cancer Research*. 2005;65;13:5506-11. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0626.
- Pustovalova M., Alhaddad L., Blokhina T., Smetanina N., Chigasova A., Chuprov-Netochin R., et al. The CD₄₄⁺high Subpopulation of Multifraction Irradiation-Surviving NSCLC Cells Exhibits Partial EMT-Program Activation and DNA Damage Response Depending on Their p53 Status. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22;5:2369. Doi: 10.3390/ijms22052369.
- Collins A.T., Berry P.A., Hyde C., Stower M.J., Maitland N.J. Prospective Identification of Tumorigenic Prostate Cancer Stem Cells. *Cancer Research*. 2005;65;23:10946-51. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2018.
- Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E., Biffoni M., Todaro M., Peschle C., et al. Identification and Expansion of Human Colon-Cancer-Initiating Cells. *Nature*. 2007;445;7123:111-5. Doi: 10.1038/nature05384.
- Hirschmann-Jax C., Foster A.E., Wulf G.G., Nuchtern J.G., Jax T.W., Gobel U., et al. A Distinct «Side Population» of Cells with High drug Efflux Capacity in Human Tumor Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101;39:14228-33. Doi: 10.1073/pnas.0400067101.
- Jiang F., Qiu Q., Khanna A., Todd N.W., Deepak J., Xing L., et al. Aldehyde Dehydrogenase 1 is a Tumor Stem Cell-Associated Marker in Lung Cancer. *Molecular Cancer Research*. 2009;7;3:330-8. Doi: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0393.
- Tirino V., Camerlingo R., Franco R., Malanga D., La Rocca A., Viglietto G., et al. The Role of CD₁₃₃ in the Identification and Characterisation of Tumour-Initiating Cells in Non-Small-Cell Lung Cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;36;3:446-53. Doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.063.
- Huang Z., Cheng L., Guryanova O.A., Wu Q., Bao S. Cancer Stem Cells in Glioblastoma—Molecular Signaling and Therapeutic Targeting. *Protein & Cell*. 2010;1;7:638-55. Doi: 10.1007/s12338-010-0078-y.
- Gilbert C.A., Ross A.H. Glioma Stem Cells: Cell Culture, Markers and Targets for New Combination Therapies. *Cancer Stem Cells Theories and Practice*. Rijeka, IntechOpen, 2011. P. 3-22.
- Cole M.F., Johnstone S.E., Newman J.J., Kagey M.H., Young R.A. Tcf3 is an Integral Component of the Core Regulatory Circuitry of Embryonic Stem Cells. *Genes & Development*. 2008;22;6:746-55. Doi: 10.1101/gad.1642408.
- Hu Q., Zhang L., Wen J., Wang S., Li M., Feng R., et al. The EGF Receptor-Sox2-EGF Receptor Feedback Loop Positively Regulates the self-Renewal of Neural Precursor Cells. *Stem Cells*. 2010;28;2:279-86. Doi: 10.1002/stem.246.
- Ikushima H., Todo T., Ino Y., Takahashi M., Miyazawa K., Miyazono K. Autocrine TGF-β Signaling Maintains Tumorigenicity of Glioma-Initiating Cells Through SRY-Related HMG-Box Factors. *Cell Stem Cell*. 2009;5;5:504-14. Doi: 10.1016/j.stem.2009.08.018.
- Marson A., Foreman R., Chevalier B., Bilodeau S., Kahn M., Young R.A., et al. Wnt Signaling Promotes Reprogramming of Somatic Cells to Pluripotency. *Cell Stem Cell*. 2008;3;2:132-5. Doi: 10.1016/j.stem.2008.06.019.
- Po A., Ferretti E., Miele E., De Smaele E., Paganelli A., Canetti G., et al. Hedgehog Controls Neural Stem Cells through p53-Independent Regulation of Nanog. *The EMBO Journal*. 2010;29;15:2646-58. Doi: 10.1038/emboj.2010.131.
- Song I.S., Jeong Y.J., Han J. Mitochondrial Metabolism in Cancer Stem Cells: a Therapeutic Target for Colon Cancer. *BMB Reports*. 2015;48;10:539-40. Doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.10.179.
- Johannessen T.C., Bjerkvig R., Tynes B.B. DNA Repair and Cancer Stem-Like Cells—Potential Partners in Glioma drug Resistance? *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34;6:558-67. Doi: 10.1016/j.ctrv.2008.03.125.
- Al-Hajj M., Becker M.W., Wicha M., Weissman I., Clarke M.F. Therapeutic Implications of Cancer Stem Cells. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2004;14;1:43-7. Doi: 10.1016/j.gde.2003.11.007.

44. Hemmati H.D., Nakano I., Lazareff J.A., Masterman-Smith M., Geschwind D.H., Bronner-Fraser M., et al. Cancerous Stem Cells Can Arise from Pediatric Brain Tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:25:15178-83. Doi: 10.1073/pnas.2036535100.
45. Lee S.Y., Jeong E.K., Ju M.K., Jeon H.M., Kim M.Y., Kim C.H., et al. Induction of Metastasis, Cancer Stem Cell Phenotype, and Oncogenic Metabolism in Cancer Cells by Ionizing Radiation. *Molecular Cancer*. 2017;16:1:10. Doi: 10.1186/s12943-016-0577-4.
46. Никифорова З.Н., Кудрявцев И.А., Арноцкая Н.Е., Брюховецкий И.С., Шевченко В.Е. Опухолевые стволовые клетки мультиформной глиобластомы // *Успехи молекулярной онкологии*. 2016. Т.3. №2. С. 26–33. [Nikiforova Z.N., Kudryavtsev I.A., Arnotskaya N.Ye., Bryukhovetskiy I.S., Shevchenko V.Ye. Tumor Stem Cells of Glioblastoma Multiforme. *Uspekhi Molekulyarnoy Onkologii* = *Advances in Molecular Oncology*. 2016;3:2:26-33 (In Russ.)].
47. Oskarsson T., Batlle E., Massague J. Metastatic Stem Cells: Sources, Niches, and Vital Pathways. *Cell Stem Cell*. 2014;14:3:306-21. Doi: 10.1016/j.stem.2014.02.002.
48. Ye J., Wu D., Wu P., Chen Z., Huang J. The Cancer Stem Cell Niche: Cross Talk between Cancer Stem Cells and Their Microenvironment. *Tumour Biology*. 2014;35:5:3945-51. Doi: 10.1007/s13277-013-1561-x.
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;16:3:225-38. Doi: 10.1016/j.stem.2015.02.015.
50. Pozdnyakov D., Shuvalov O., Barlev N., Mittenberg A. Transcription Factor ZEB1: Post-Transcriptional Regulation of its Activity in Human Breast Carcinomas. *Cytology*. 2020;62:1:3-15.
51. Mani S.A., Guo W., Liao M.J., Eaton E.N., Ayyanan A., Zhou A.Y., et al. The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell*. 2008;133:4:704-15. Doi: 10.1016/j.cell.2008.03.027.
52. Kotiyal S., Bhattacharya S. Breast Cancer Stem Cells, EMT and Therapeutic Targets. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;453:1:112-6. Doi: 10.1016/j.bbrc.2014.09.069.
53. Dezzo Z., Oestreicher J., Weaver A., Santiago S., Agoulnik S., Chow J., et al. Gene Expression Profiling Reveals Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) Genes can Selectively Differentiate Eribulin Sensitive Breast Cancer Cells. *PLoS One*. 2014;9:8:e106131. Doi: 10.1371/journal.pone.0106131.
54. Kalluri R., Weinberg R.A. The Basics of Epithelial-Mesenchymal Transition. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009;119:6:1420-8. Doi: 10.1172/JCI39104.
55. Caramel J., Papadogeorgakis E., Hill L., Browne G.J., Richard G., Wierincx A., et al. A Switch in the Expression of Embryonic EMT-Inducers Drives the Development of Malignant Melanoma. *Cancer Cell*. 2013;24:4:466-80. Doi: 10.1016/j.ccr.2013.08.018.
56. Byers L.A., Diao L., Wang J., Saintigny P., Girard L., Peyton M., et al. An Epithelial-Mesenchymal Transition Gene Signature Predicts Resistance to EGFR and PI3K Inhibitors and Identifies Axl as a Therapeutic Target for Overcoming EGFR Inhibitor Resistance. *Clinical Cancer Research*. 2013;19:1:279-90. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1558.
57. Takebe N., Miele L., Harris P.J., Jeong W., Bando H., Kahn M., et al. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt Pathways in Cancer Stem Cells: Clinical Update. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12:8:445-64. Doi: 10.1038/nrclinonc.2015.61.
58. Arumugam T., Ramachandran V., Fournier K.F., Wang H., Marquis L., Abbruzzese J.L., et al. Epithelial to Mesenchymal Transition Contributes to Drug Resistance in Pancreatic Cancer. *Cancer Research*. 2009;69:14:5820-8. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2819.
59. Gonzalez-Moreno O., Lecanda J., Green J.E., Segura V., Catena R., Serrano D., et al. VEGF elicits Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in Prostate Intraepithelial Neoplasia (PIN)-Like Cells via an Autocrine Loop. *Experimental Cell Research*. 2010;316:4:554-67. Doi: 10.1016/j.yexcr.2009.11.020.
60. Khromova N., Kopnin P., Rybko V., Kopnin B.P. Downregulation of VEGF-C Expression in Lung and Colon Cancer Cells Decelerates Tumor Growth and Inhibits Metastasis Via Multiple Mechanisms. *Oncogene*. 2012;31:11:1389-97. Doi: 10.1038/onc.2011.330.
61. Yi Z.Y., Feng L.J., Xiang Z., Yao H. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 Activation Mediates Epithelial to Mesenchymal Transition in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Journal of Investigative Surgery*. 2011;24:2:67-76. Doi: 10.3109/08941939.2010.542272.
62. Brabletz T., Hlubek F., Spaderna S., Schmalhofer O., Hiendlmeyer E., Jung A., et al. Invasion and Metastasis in Colorectal Cancer: Epithelial-Mesenchymal Transition, Mesenchymal-Epithelial Transition, Stem Cells and Beta-Catenin. *Cells, Tissues, Organs*. 2005;179:1-2:56-65. Doi: 10.1159/000084509.
63. Ortensi B., Setti M., Osti D., Pelicci G. Cancer Stem Cell Contribution to Glioblastoma Invasiveness. *Stem Cell Research & Therapy*. 2013;4:1:18. Doi: 10.1186/scrt166.
64. Heldin C.H., Landstrom M., Moustakas A. Mechanism of TGF-Beta Signaling to Growth Arrest, Apoptosis, and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Current Opinion in Cell Biology*. 2009;21:2:166-76. Doi: 10.1016/j.ccb.2009.01.021.
65. Mallini P., Lennard T., Kirby J., Meeson A. Epithelial-to-Mesenchymal Transition: what is the Impact on Breast Cancer Stem Cells and drug Resistance. *Cancer Treatment Reviews*. 2014;40:3:341-8. Doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.008.
66. Фармаковская М.Д., Хромова Н.В., Рыбко В.А., Копнин П.Б. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в регуляции свойств раковых стволовых клеток солидных опухолей // *Российский биотерапевтический журнал*. 2015. Т.14. №4. С. 3-8 [Farkovskaya M.D., Khromova N.V., Rybko V.A., Kopnin P.B. The Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Regulating the Properties of Cancer Stem Cells of Solid Tumors. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal* = *Russian Journal of Biotherapeutics*. 2015;14:4:3-8 (In Russ.)].
67. Kurrey N.K., Jalgaonkar S.P., Joglekar A.V., Ghanate A.D., Chaskar P.D., Doiphode R.Y., et al. Snail and Slug Mediate Radioresistance and Chemoresistance by Antagonizing p53-Mediated Apoptosis and Acquiring a Stem-Like Phenotype in Ovarian Cancer Cells. *Stem Cells*. 2009;27:9:2059-68. Doi: 10.1002/stem.154.
68. Zhang X., Wu J., Luo S., Lechler T., Zhang J.Y. FRA1 Promotes Squamous Cell Carcinoma Growth and Metastasis through Distinct AKT and c-JUN Dependent Mechanisms. *Oncotarget*. 2016;7:23:34371-83. Doi: 10.18632/oncotarget.9110.
69. Diesch J., Sanij E., Gilan O., Love C., Tran H., Fleming N.I., et al. Widespread FRA1-Dependent Control of Mesenchymal Transdifferentiation Programs in Colorectal Cancer Cells. *PLoS One*. 2014;9:3:e88950. Doi: 10.1371/journal.pone.0088950.
70. Zhang L., Liu H., Mu X., Cui J., Peng Z. Dysregulation of Fra1 Expression by Wnt/Beta-Catenin Signalling Promotes Glioma Aggressiveness through Epithelial-Mesenchymal Transition. *Bioscience Reports*. 2017;37:2:BSR20160643. Doi: 10.1042/BSR20160643.
71. Risolino M., Mandia N., Iavarone F., Dardaei L., Longobardi E., Fernandez S., et al. Transcription Factor PREP1 Induces EMT and Metastasis by Controlling the TGF-Beta-SMAD3 Pathway in Non-Small Cell Lung Adenocarcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111:36:E3775-84. Doi: 10.1073/pnas.1407074111.
72. Usui A., Hoshino I., Akutsu Y., Sakata H., Nishimori T., Murakami K., et al. The Molecular Role of Fra-1 and its Prognostic Significance in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer*. 2012;118:13:3387-96. Doi: 10.1002/cncr.26652.
73. Lu D., Chen S., Tan X., Li N., Liu C., Li Z., et al. Fra-1 Promotes Breast Cancer Chemosensitivity by Driving Cancer Stem Cells from Dormancy. *Cancer Research*. 2012;72:14:3451-6. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2536.
74. Sayan A.E., Stanford R., Vickery R., Grigorenko E., Diesch J., Kulbicki K., et al. Fra-1 Controls Motility of Bladder Cancer Cells via Transcriptional Upregulation of the Receptor Tyrosine Kinase AXL. *Oncogene*. 2012;31:12:1493-503. Doi: 10.1038/onc.2011.336.
75. Zhong G., Chen X., Fang X., Wang D., Xie M., Chen Q. Fra-1 is Upregulated in Lung Cancer Tissues and Inhibits the Apoptosis of Lung Cancer Cells by the P53 Signaling Pathway. *Oncology Reports*. 2016;35:1:447-53. Doi: 10.3892/or.2015.4395.
76. Gomez-Casal R., Bhattacharya C., Ganesh N., Bailey L., Basse P., Gibson M., et al. Non-Small Cell Lung Cancer Cells Survived Ionizing Radiation Treatment Display Cancer Stem Cell and Epithelial-Mesenchymal Transition Phenotypes. *Molecular Cancer*. 2013;12:1:94. Doi: 10.1186/1476-4598-12-94.
77. Siebzehnrubl F.A., Silver D.J., Tugertimur B., Deleyrolle L.P., Siebzehnrubl D., Sarkisian M.R., et al. The ZEB1 Pathway Links Glioblastoma Initiation, Invasion and Chemoresistance. *EMBO Molecular Medicine*. 2013;5:8:1196-212. Doi: 10.1002/emmm.201302827.
78. 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;16:3:225-38. Doi: 10.1016/j.stem.2015.02.015.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-45-20002, <https://rscf.ru/project/24-45-20002/>).

Участие авторов. Л. Алхаддад: сбор и анализ литературного материала, написание и редактирование текста; А.Н. Осипов и С.В. Леонов: разработка концепции и научное редактирование.

Поступила: 20.04.2026. Принята к публикации: 25.05.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-45-20002, <https://rscf.ru/project/24-45-20002/>).

Contribution. L. Alhaddad: writing – original draft preparation and editing; A.N. Osipov and S.V. Leonov: conceptualization, writing – review and editing.

Article received: 20.04.2026. Accepted for publication: 25.05.2026.