

УДК: 573.7, 57.016.4

Инь и янь плюрипотентности: результаты анализа генов, демонстрирующих повышенную экспрессию в иницилирующих опухолевых клетках асцитной карциномы Кребс-2

**Ефремов Я.Р.^{1,2}, Проскурина А.С.¹, Поттер Е.А.¹, Долгова Е.В.¹,
Ефремова О.В.², Колчанов Н.А.¹, Богачев С.С.^{1*}**

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Аннотация. В работе проведен функциональный анализ 167 генов, имеющих повышенный уровень экспрессии в стволовых иницилирующих раковых клетках Кребс-2. Установлена их принадлежность к трем функциональным группам, характеризующим злокачественный фенотип раковых клеток. Эти три группы объединяют гены, обеспечивающие пролиферативную самодостаточность, инвазивность и множественную лекарственную устойчивость. Обнаружена идентичность генов, определяющих злокачественные характеристики стволовых иницилирующих раковых клеток и стволовые характеристики нормальных плюри-/мультипотентных стволовых клеток. Таким образом, мы предполагаем, что злокачественность – это способность поддерживать активность генетической платформы, определяющей стволовые характеристики клетки, вне зависимости от контролирующего влияния стволовых ниш.

Ключевые слова: злокачественность, стволовые раковые клетки, плюрипотентность, ниша стволовых клеток, гены-маркеры стволовости.

ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОНЯТИЙ КОНЦЕПЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ

Злокачественные новообразования известны медицине уже несколько тысяч лет, и можно с уверенностью утверждать, что все это время наука пыталась найти и сформулировать основополагающие свойства, которые определяют развитие опухолей *in vivo*. Эволюция наших представлений о процессах возникновения и развития опухолей прошла очень долгий путь от макроскопических анатомических описаний [1] через аналогичные микроскопические описания [2] и первые попытки определить функциональные свойства опухолевых клеток *in vitro* [3] до понимания (по крайней мере, мы склонны так думать) основополагающих физиологических и молекулярно-генетических процессов развития опухолей, что, наконец, дало возможность сформулировать так называемые «*Hallmarks of Cancer*» – свод базовых признаков, отличающих опухолевые клетки от остальных.

Существует две основные точки зрения на значимые признаки злокачественности

*labmolbiol@mail.ru

рака и его основополагающей единицы, раковой клетки. В первом случае утверждается, что эти уникальные признаки включают шесть биологических свойств, приобретенных в процессе многоэтапного развития опухоли. Эти особенности представляют собой организационный принцип, объясняющий сложности неопластических нарушений, и включают: (1) самодостаточность в пролиферативных сигналах, (2) нечувствительность к антипролиферативным сигналам, (3) способность избегать апоптоза, (4) неограниченный репликативный потенциал, (5) интенсивный ангиогенез, (6) инвазивный рост и метастазирование [4, 5].

Во втором случае авторы предлагают альтернативный набор ключевых характеристик, определяющих злокачественность раковой опухоли и формирующих ее раковых клеток, включающий (1) превосходство в росте и пролиферации, (2) изменения в ответе на стресс, способствующие общей выживаемости, (3) ангиогенез, (4) инвазивный рост и метастазирование, (5) перестройка метаболизма, (6) ремоделирование микроокружения и (7) воздействие на иммунный ответ [6].

Нетрудно заметить, что эти два списка с одной стороны совершенно очевидным образом пересекаются, а с другой – имеют достаточно принципиальные отличия. Так, авторы второй модели не включают иммортализацию в список значимых признаков, описывающих поведение опухоли, справедливо полагая его принципиальным, надирархическим качественным событием, которое, с одной стороны, не является само по себе признаком злокачественности, а с другой стороны, без него невозможно развитие злокачественности.

В нашем исследовании мы сузили слишком детализированные, как нам кажется, списки признаков злокачественности рака и раковой клетки, выделяемые цитируемыми выше авторами, в три более общие категории, определяющие злокачественный потенциал на фенотипическом уровне. Нами выделяются следующие категории. Первая – пролиферативная самодостаточность как совокупность признаков, обеспечивающих неконтролируемый рост опухоли, которая включает в себя независимость от внешних митогенных стимулов и невосприимчивость к стимулам, вызывающим остановку клеточного цикла или апоптоз. Вторая – инвазивность, которая складывается из таких свойств, как способность лизировать базальную мембрану, повышенная способность к миграции и способность адаптироваться к изначально нехарактерному для данной клетки тканевому окружению. Третья – множественная лекарственная устойчивость, которая, по сути, является частью более обширного механизма детоксикации, необходимой для выживания клеток в агрессивных условиях опухоли. Кроме того, мы исключили из рассмотрения иммортализацию (по описанной выше причине) и активный ангиогенез (по причине крайней зависимости от контекста – данный признак является принципиальным только для солидных опухолей).

Параллельно с определением основных признаков злокачественности раковой клетки и пониманием механизмов опухолевой прогрессии накапливались и данные о том, что опухоль – это не просто однородная масса клеток, а сложно организованное сообщество, состоящее из клеток, отличающихся, причем иногда очень сильно, и по фенотипу, и по физиологическим, и по генетическим признакам. В различных пионерских работах приводились неоспоримые доказательства гетерогенности клеток опухоли по их пролиферативному и злокачественному потенциалу. Так, например, было показано, что в случае глиобластом, опухоли содержат различающиеся по соотношению доли активно делящихся и неделящихся клеток, причем до 70 % клеток в этих опухолях находятся в состоянии покоя (не делятся) [7]. Одной из наиболее показательных работ в этом плане было исследование Лавровского и др. по клонированию нескольких мышинных сарком, в котором было продемонстрировано, что при клонировании клеточной массы опухолей фенотип получающихся клонов варьирует от высокоопухолеродного, характеризующегося быстрым многослойным ростом и

практически полной независимостью от содержания сыворотки в среде, до так называемого псевдонормального, для которого характерны чувствительность к ростовым факторам, контактное торможение и способность к дифференцировке в адипоциты [8]. Многочисленные подобные наблюдения привели, в конце концов, к возникновению концепции стволовой опухолевой клетки. И хотя впервые этот термин был использован еще в 1980 году [9], целенаправленно этот феномен начал изучаться только в этом тысячелетии, когда термин приобрел свое современное значение как определение низкодифференцированной клетки с «неограниченным потенциалом к самообновлению, которая движет развитие опухоли» [10].

Поскольку сформулированные нами признаки злокачественности описывают в первую очередь поведение опухоли в целом, то можно было бы предположить, что и определяются они всей совокупностью клеток опухоли, а не какой-то отдельной ее субпопуляцией. Однако обнаружение стволовой раковой клетки с ее невероятным потенциалом к самовоспроизведению и связанное с этим развитие концепции «стволовой опухолевой клетки» предполагает обратное. Именно эти иницирующие и поддерживающие развитие опухоли клетки обладают всеми указанными свойствами в полной мере, т. к. именно они отвечают за реализацию «программы опухолеродности» при метастазировании, когда в отдаленном органе формируется дочерняя опухоль, идентичная (или крайне близкая) материнской по всем параметрам.

Ранее нами было обнаружено, что определенная субпопуляция клеток асцитной карциномы Кребс-2 обладает имманентной способностью интернализировать фрагменты экстраклеточной двуцепочечной ДНК (далее – TAMRA+ клетки) и при этом демонстрирует такое базовое свойство стволовых опухолевых клеток, как способность при трансплантации индуцировать развитие новой опухоли с аналогичными исходной опухоли гистологическими и клеточными характеристиками [11–15]. Элиминация этих клеток приводит либо к потере трансплантатом перевивочного потенциала, либо к вылечиванию мышей от развитого асцита Кребс-2 [11, 12]. Мы выделили обогащенную популяцию TAMRA+ клеток, проявляющих, как сказано выше, все принципиальные свойства стволовых опухолевых клеток, и идентифицировали 167 генов, характеризующихся значительно более высокой экспрессией в этих клетках относительно TAMRA– клеток [16].

Используя полученные нами результаты анализа экспрессии и в рамках парадигмы онкогенеза, согласно которой основными признаками злокачественности опухоли и, следовательно, неотъемлемыми признаками иницирующей раковой клетки являются пролиферативная самодостаточность, инвазивность и активный общеклеточный интегральный механизм детоксикации, мы предприняли попытку проанализировать найденные нами гены в соответствии с их возможной ролью в реализации указанных свойств злокачественности. Было установлено, что гены, участвующие в формировании признаков злокачественности TAMRA+ клеток, отличаются по своей значимости, определяемой на основании их вклада в формирование одного или нескольких признаков злокачественности одновременно. При этом оказалось, что помимо того, что часть генов из этого списка являются известными маркерами стволовости опухолевых стволовых клеток, они также являются и маркерами стволовости нормальных плюри-/мультипотентных стволовых клеток, участвующими в поддержании их стволового фенотипа.

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ САМОДОСТАТОЧНОСТЬ

Как уже упоминалось, пролиферативная самодостаточность – это комплексное свойство, которое определяется с одной стороны, как способность клетки поддерживать состояние пролиферации в условиях недоступности или недостаточности внешних митогенных стимулов, а с другой стороны, способность поддерживать

жизнеспособность и избегать апоптоза несмотря на присутствие про-апоптотических сигналов. Реализация данного свойства возможна достаточно большим набором механизмов: от аутокринного, осуществляемого в результате самостоятельного синтеза и секреции ростовых факторов и компонентов внеклеточного матрикса [17], до блокировки внутренних механизмов реализации апоптотической программы [18]. Главная проблема, с которой мы столкнулись при анализе и подборе генов, участвующих в реализации данного свойства – это зависимость функциональных свойств белкового продукта гена от общего генно-белкового контекста в каждом конкретном случае. Очень часто один и тот же белковый продукт, например, *Perp* (который дифференциально экспрессировался в TAMRA+ клетках, и который мы, тем не менее, не смогли определить ни в одну из групп в силу отсутствия прямых доказательств его функционального влияния на сформулированные свойства опухолевых клеток) в одном случае функционирует как опухолевый супрессор [19], а в другом – как индуктор опухолевой прогрессии [20]. Кроме того, возможны ситуации, когда белковый продукт гена в норме функционирует как опухолевый супрессор, но в результате мутации его свойства опухолевого супрессора либо теряются, либо вообще инвертируются и он приобретает про-онкогенную функцию [21]. Поскольку с трудом прослеживаются возможности проверить все эти ситуации, мы приняли следующую установку, что ген включается в определенную функциональную группу, если в принципе существуют доказательства его положительного влияния на реализацию данного свойства. В результате мы выделили 82 гена, демонстрирующих дифференциальную повышенную экспрессию в TAMRA+ клетках карциномы Кребс-2 относительно TAMRA– клеток, которые так или иначе обеспечивают свойство пролиферативной самодостаточности опухолевых клеток: *Abca1* [22], *Acpp* [23], *Adrb3* [24], *Aldh1a1* [25], *Alox15* [26], *Amy1* [27], *Ankrd22* [28], *Arg2* [29], *Atp6v0d2* [30], *Blnk* [31], *Bmper* [32], *Cacna1d* [33], *Ccr3* [34], *Cd5l* [35], *Cd55* [36], *Cd200* [37], *Chrm1* [38], *Clec11a* [39], *Cldn1* [40], *Col3a1* [41], *Col6a2* [42], *Comp* [43], *Cp* [44], *Crabp2* [45], *Cyp7a1* [46], *Cyp26a1* [47], *Ddx3y* [48], *Dusp23* [49], *Eef1a2* [50], *Eif2s3y* [51], *Fam107a* [52], *Fblim1* [53], *Fgfr1* [54], *Fmnl2* [55], *Gas6* [56], *Gata6* [57], *Gdf6* [58], *Gpha2* [59], *Grb10* [60], *Hpn* [61], *Igf1* [62], *Igf2* [63], *Il10* [64], *Il17rb* [65], *Itga9* [66], *Itn1* [67], *Kcnq2* [68], *Lass4* [69], *Lhx4* [70], *Ltbp1* [71], *Lyve1* [72], *Maged2* [73], *Mmp2* [74], *Nfatc2* [75], *Nrcam* [76], *Nt5e* [77], *Nts* [78], *Pde4d* [79], *Pdk4* [80], *Per2* [81], *Pf4* [82], *Pon1* [83], *Prg4* [84], *Prok2* [85], *Pvrl1* [86], *Rab15* [87], *Rab37* [88], *Rasgrp3* [89], *Rragd* [90], *S100a14* [91], *Serpib1a* [92], *Serpib2* [93], *Slc2a4* [94], *Slco4a1* [95], *Tal1* [96], *Tcf7l2* [97], *Tdo2* [98], *Thpo* [99], *Tnfrsf13c* [100], *Tnn* [101], *Trpv4* [102], *Wnt5a* [103].

ИНВАЗИВНОСТЬ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Другим крайне важным свойством злокачественных опухолей является способность к инвазивному росту и метастазированию. Данный процесс начинается чаще всего с протеолитического разрушения базальной мембраны различного рода металлопротеиназами, повышенная экспрессия которых является одним из главных индикаторов инвазивного роста опухоли [104]. Далее, метастазирующая клетка должна обладать следующими свойствами. Во-первых, существовать в неприкрепленном состоянии, находясь в кровеносном или лимфатическом русле, что в значительной степени перекрывается с предыдущим свойством блокировать механизмы апоптоза, в данном случае – апоптоза, вызванного отсутствием контакта с матриксом, так называемым анойкисом [105]. Во-вторых, оседать и нормально пролиферировать в изначально чужеродном тканевом окружении, что реализуется через повышенную экспрессию многочисленных молекул клеточной адгезии, часто характерных для лимфоидных клеток [106]. И в-третьих, избегать тканеспецифичного иммунного ответа, что достигается либо, как и в предыдущем случае, экспрессией специфических

поверхностных маркеров, либо синтезом и секрецией иммуносупрессивных медиаторов и цитокинов [107]. Также, весьма существенную роль в инвазии и метастазировании играют белки, стимулирующие миграторную функцию клеток [108]. В данную группу вошло 64 гена, демонстрирующих дифференциальную повышенную экспрессию в TAMRA+ клетках карциномы Кребс-2 относительно TAMRA- клеток, которые обеспечивают по крайней мере одно из указанных свойств: *Abca1* [109], *Abca13* [110], *Acpp* [111], *Adamts2* [112], *Aldh1a1* [113], *Alox15* [114], *Arg2* [115], *Asb4* [116], *Bmper* [32], *Cacna1d* [117], *Ccr3* [118], *Cd55* [119], *Cd200* [120], *Cldn1* [121], *Col3a1* [41], *Col6a2* [122], *Comp* [123], *Cp* [124], *Cyp26a1* [125], *Dock10* [126], *Dusp23* [49], *Eef1a2* [127], *Fam107a* [128], *Fblim1* [129], *Fgfr1* [130], *Fmnl2* [131], *Gas6* [132], *Gata6* [133], *Grb10* [134], *Gstm3* [135], *Hpn* [136], *Igf1* [137], *Igf2* [138], *Il10* [139], *Il17rb* [140], *Itga9* [66], *Ltbp1* [141], *Lyve1* [142], *Maged2* [143], *Mmp2* [144], *Mycbpap* [145], *Myo1b* [146], *Nfatc2* [147], *Nrcam* [148], *Nt5e* [149], *Nts* [150], *Pde4d* [151], *Pdk4* [80], *Per2* [152], *Pon1* [83], *Ppap2b* [126], *Rasgrp3* [153], *SI00a14* [91], *Selp* [154], *Serpinb2* [155], *Slco4a1* [95], *Tal1* [156], *Tcf7l2* [157], *Tdo2* [98], *Tnn* [101], *Tnxb* [158], *Trpv4* [159], *Vsig4* [160], *Wnt5a* [161].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

Одной из главных, если не главной, проблем клинической онкологии является устойчивость опухолей к противоопухолевым препаратам. Когда в 50-х годах прошлого столетия этот феномен начал активно изучаться, считалось, что лекарственная устойчивость – это адаптивный ответ, который развивается в результате селекции опухолевых клеток в условиях длительного воздействия того или иного препарата и реализуется через повышенный уровень экспрессии ферментов, отвечающих за метаболизм ксенобиотиков, как например оксигеназы семейства P450 [162], и специфических трансмембранных транспортных белков, обеспечивающих эффлюкс ксенобиотиков и их метаболитов [163]. Однако более поздние наблюдения показали, что очень часто лекарственная устойчивость изначально свойственна определенной субпопуляции опухолевых клеток и связана не только с вышеуказанными причинами [164]. Было показано, что поскольку основное действие противоопухолевых препаратов связано либо с их цитостатическим эффектом, либо с цитотоксическими свойствами, которые, в свою очередь, реализуются через повреждение ДНК и должны активировать апоптотические процессы, то активация механизмов, позволяющих преодолевать остановку G1/S или блокирующих реализацию апоптотической программы, повышает устойчивость опухолевых клеток к химиотерапии [165]. Более того, ДНК-повреждающее действие химиопрепаратов нейтрализуется системами антиоксидативной защиты клеток [166]. И, наконец, в самом конце прошлого столетия был обнаружен еще один механизм, обеспечивающий лекарственную устойчивость опухолей – т.н. *Cell-Adhesion Mediated Drug Resistance* (CAM-DR) [167], который, по сути, является комплексным адаптивным ответом, реализуемым через повышение устойчивости к апоптозу за счет анти-апоптотических сигналов от интегринов [168], снижение проницаемости опухоли для химиопрепаратов [169, 170], и образование синцития, что также приводит к усилению лекарственной устойчивости [171–173]. В нашем исследовании данная функциональная группа оказалась представлена 38 генами, демонстрирующими дифференциальную повышенную экспрессию в TAMRA+ клетках карциномы Кребс-2 относительно TAMRA- клеток: *Abca1* [174], *Abca9* [175], *Abca13* [176], *Aldh1a1* [177], *Aldh1l1* [178], *Amy1* [27], *Cd55* [179], *Cd200* [37], *Cldn1* [180], *Col3a1* [181], *Col6a2* [181], *Cp* [182], *Cyp7a1* [183], *Fgfr1* [184], *Gas6* [132], *Gstm3* [185], *Grb10* [186], *Igf1* [187], *Igf2* [188], *Il10* [189], *Lyve1* [190], *Nfatc2* [191], *Nt5e* [192], *Nts* [193], *Pde4d* [194], *Pdk4* [195], *Pf4* [196], *Per2* [197], *Pon1* [83], *Rasgrp3* [89], *Selp* [198], *Serpinb2* [199], *Slco4a1* [200], *Tal1* [201], *Tnn* [202], *Tubb1* [203], *Vsig4* [160], *Wnt5a* [204].

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕНОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ TAMRA+ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ КРЕБС-2 ПО ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РОЛИ В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕВОГО ФЕНОТИПА

Проведенный анализ литературных данных показал, что из 167 проверенных нами генов как минимум 96 относятся к, по меньшей мере, одной из трех групп по их функциональной роли в формировании опухолевого фенотипа. При этом совершенно очевидным образом все эти гены распределились еще по 7 группам (табл. 1).

Таблица 1. Распределение генов, демонстрирующих дифференциальную повышенную экспрессию в TAMRA+ клетках карциномы Кребс-2 относительно TAMRA– клеток, по функциональным группам

Номер группы	Пролиферативная самодостаточность	Инвазивность и метастазирование	Лекарственная устойчивость	Количество генов
1	<i>Abca1, Aldh1a1, Cd55, Cd200, Cldn1, Col3a1, Col6a2, Cp, Egfr1, Gas6, Grb10, Igf1, Igf2, Il10, Lyve1, Nfatc2, Nt5e, Nts, Pde4d, Pdk4, Per2, Pon1, Rasgrp3, Serpinb2, Slco4a1, Tal1, Tnn, Wnt5a</i>			28
2	<i>Acpp, Alox15, Arg2, Bmper, Cacna1d, Ccr3, Comp, Cyp26a1, Dusp23, Eef1a2, Fam107a, Fblim1, Fmnl2, Gata6, Hpn, Il17rb, Itga9, Ltbp1, Maged2, Mmp2, Nrcam, S100a14, Tcf7l2, Tdo2, Trpv4</i>			25
3		<i>Abca13, Gstm3, Selp, Vsig4</i>		4
4	<i>Amy1, Cyp7a1, Pf4</i>		<i>Amy1, Cyp7a1, Pf4</i>	3
5	<i>Adrb3, Ankrd22, Atp6v0d2, Blnk, Cd5l, Chrm1, Clec11a, Crabp2, Ddx3y, Eif2s3y, Gdf6, Gpha2, Itln1, Kcnq2, Lass4, Lhx4, Prok2, Prg4, Pvr1l, Rab15, Rab37, Rragd, Serpinb1a, Slc2a4, Thpo, Tnfrsf13c</i>			26
6		<i>Adamts2, Asb4, Dock10, Mycbpap, Myo1b, Ppap2b, Tnxb</i>		7
7			<i>Abca9, Aldh1ll, Tubb1</i>	3

Примечание: названия генов обозначены по-разному в соответствии с их доказанной функциональной ролью в формировании стволового фенотипа нормальных плюри-/мультипотентных и опухолевых стволовых клеток: жирным шрифтом и подчеркиванием обозначены гены, являющиеся известными маркерами как нормальных плюри-/мультипотентных, так и опухолевых стволовых клеток; жирным шрифтом – известные маркеры нормальных плюри-/мультипотентных стволовых клеток; подчеркиванием – известные маркеры опухолевых стволовых клеток; остальные не отмеченные гены – гены, для которых не доказано их участие в формировании стволовости вообще.

Поскольку гены из первых четырех групп являются полифункциональными, т.е. обеспечивают два и более признаков одновременно, то логично заключить, что они вносят существенно более весомый (по сравнению с генами оставшихся трех групп 5–7) вклад в формирование высококкачественного фенотипа TAMRA+ клеток карциномы Кребс-2, и, таким образом, являются наиболее вероятными кандидатами на роль основных генетических маркеров иницирующих раковых клеток и злокачественности в целом. Кроме того, сложившийся молекулярно-генетический «портрет», подчеркивающий отличия этих клеток от основной массы клеток опухоли, дает дополнительные основания считать, что основные свойства злокачественности опухолей определяются именно стволовыми иницирующими раковыми клетками.

ИНДУКЦИЯ И ПОДДЕРЖАНИЕ СТВОЛОВОСТИ

Поскольку термин «стволовая раковая клетка» был введен для обозначения определенной субпопуляции опухолевых клеток на основе их фенотипического и функционального сходства с нормальными плюри-/мультипотентными стволовыми клетками, то изначально предполагалось существование и неких общих молекулярно-генетических механизмов, обеспечивающих такое сходство [10]. И действительно, было показано участие таких специфических для стволовых клеток сигнальных путей, как, например, Wnt, Notch и Shh, в развитии опухолей [205–211].

В этой связи нам показалось интересным попытаться найти в существующей литературе доказательства функционального участия идентифицированных нами генов-индукторов высокозлокачественного фенотипа TAMRA+ клеток карциномы Кребс-2 в поддержании стволового фенотипа нормальных плюри-/мультипотентных клеток. Кроме того, мы также проанализировали различные точки зрения относительно роли этих генов в формировании и поддержании стволового (stem-like) фенотипа опухолевых клеток.

По результатам проведенного скрининга к категории «маркеров стволовости» было отнесено 45 генов, что составляет 46 % от проанализированных и 27 % от общего количества (167) дифференциально экспрессирующихся в TAMRA+ клетках генов. При этом практически половина, а именно 27 из 45, генов имеют отношение к поддержанию и функциональной реализации свойств стволовости как опухолевых, так и нормальных плюрипотентных клеток. Четыре из указанных генов включены в эту группу с некоторыми оговорками. Для генов *Cd55* и *Il10* не показано непосредственное участие в формировании или поддержании стволовости нормальных плюри-/мультипотентных клеток, но показана их роль в реализации репаративных функций стволовых клеток через иммуносуппрессивное действие белковых продуктов указанных генов [212–215]. Для гена *Nts* участие в формировании плюрипотентного фенотипа показано лишь в случае т.н. индуцированных плюрипотентных клеток [216]. И, наконец, для гена *Crabp2* нет доказательств участия в формировании стволовости, а лишь показана специфическая экспрессия в нормальных и опухолевых стволовых клетках [217, 218], что в сочетании с его непосредственным участием в метаболизме ретиноевых кислот и их производных делает его привлекательным в качестве потенциального маркера стволовости как опухолевых, так и нормальных стволовых клеток. Еще 6 генов были идентифицированы как известные маркеры стволовых опухолевых клеток. Оставшиеся 12 генов были связаны с функционированием исключительно нормальных стволовых плюри- и мультипотентных клеток, хотя, опять же, с некоторыми оговорками. Так, для *Abca13* показана лишь специфическая экспрессия в ранних эмбриональных стволовых клетках, снижающаяся в течение последовательных пассажей [219], а для *Arg2*, как и для указанных выше *Cd55* и *Il10*, функциональная роль ограничивается иммуносуппрессивным эффектом, необходимым для преодоления тканеспецифического иммунитета стволовыми клетками [220]. Результаты скрининга обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Гены, демонстрирующие дифференциальную повышенную экспрессию в TAMRA+ клетках карциномы Кребс-2 относительно TAMRA– клеток и участвующие в формировании и поддержании стволовых свойств опухолевых и нормальных плюри-/мультипотентных клеток

	Название гена	Опухолевые стволовые клетки	Нормальные плюри-/мультипотентные стволовые клетки
1	<i>Abca1</i>	[221]	[222]
2	<i>Abca13</i>	N/A	[219]
3	<i>Aldh1a1</i>	[223]	[224]

	Название гена	Опухолевые стволовые клетки	Нормальные плюри-/мультипотентные стволовые клетки
4	<i>Aldh1l1</i>	[178, 225]	[226]
5	<i>Acpp</i>	[23]	N/A
6	<i>Alox15</i>	[227]	[228]
7	<i>Arg2</i>	N/A	[220]
8	<i>Asb4</i>	N/A	[229]
9	<i>Cacna1d</i>	[230]	N/A
10	<i>Ccr3</i>	[231]	[232]
11	<i>Cd55</i>	[179]	[212]
12	<i>Cd200</i>	[37]	[233]
13	<i>Cldn1</i>	[234]	[235]
14	<i>Clec11a</i>	[39]	[236]
15	<i>Col3a1</i>	[181]	N/A
16	<i>Cp</i>	[237, 238]	N/A
17	<i>Crabp2</i>	[217]	[218]
18	<i>Cyp26a1</i>	N/A	[239]
19	<i>Ddx3y</i>	[240]	[48]
20	<i>Fblim1</i>	N/A	[241]
21	<i>Fgfr1</i>	[242]	[243]
22	<i>Gas6</i>	[244]	[245]
23	<i>Gata6</i>	[246]	[247]
24	<i>Grb10</i>	N/A	[248]
25	<i>Igf1</i>	[249]	[250]
26	<i>Igf2</i>	[251]	[252]
27	<i>Il10</i>	[253]	[213–215]
28	<i>Il17rb</i>	[254]	[255]
29	<i>Itln1</i>	N/A	[67]
30	<i>Lhx4</i>	N/A	[256]
31	<i>Mmp2</i>	[257, 258]	[259]
32	<i>Nfatc2</i>	[260]	[261]
33	<i>Nt5e</i>	[262]	[263]
34	<i>Nts</i>	[264]	[216]
35	<i>Pdk4</i>	[265]	[266]
36	<i>Per2</i>	N/A	[267]
37	<i>Pf4</i>	N/A	[196, 268, 269]
38	<i>Prok2</i>	N/A	[270]
39	<i>Sl00a14</i>	[271, 272]	N/A
40	<i>Tal1</i>	[273]	[274, 275]
41	<i>Tcf7l2</i>	[276]	[277]
42	<i>Thpo</i>	[99]	[278]
43	<i>Tnn</i>	N/A	[279]
44	<i>Vsig4</i>	[160]	N/A
45	<i>Wnt5a</i>	[103]	[280]

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТЬ И СТВОЛОВОСТЬ: ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация такой сущности как стволовая раковая клетка позволила применить принципы органогенеза к развитию опухолей. С этой точки зрения опухоль рассматривается как аберрантный орган, развивающийся из опухолевой клетки, обладающей бесконечным пролиферативным потенциалом и низкодифференцированным фенотипом [10]. Такой подход подразумевает наличие функциональных аналогий между нормальными стволовыми клетками, участвующими в эмбриогенезе, и опухолевыми стволовыми клетками. Исходя из функционального предназначения нормальных плюри-/мультипотентных клеток, можно определить их основные физиологические свойства. Во-первых, очевидно, что стволовая клетка должна обладать определенной степенью пролиферативной автономности и повышенной выживаемостью для реализации функции самоподдержания популяции. Во-вторых, стволовая клетка должна обладать активной миграторной и иммуносупрессивной функциями вместе со способностью к мультитканевой адгезии для выполнения генезных/репаративных/регенеративных функций. И в-третьих, стволовая клетка должна обладать развитой системой детоксикации и устойчивости к ксенобиотикам, для сохранения интактности генома как своего, так и популяции в целом. Т.е. признаки стволовости и признаки злокачественности, выделяемые нами, одинаковы, по крайней мере, в первом приближении, соответственно и молекулярно-генетические механизмы, обеспечивающие эти два признака, могут в значительной степени пересекаться.

Из таблиц 1 и 2, можно заметить, что 21 из 45 маркеров стволовости попали в группу 1, включающую 28 генов, являющихся наиболее значимыми для формирования свойств злокачественности TAMRA+ клеток. То есть эта группа в значительной мере (75 %) состоит из генов, необходимых для формирования и поддержания стволового фенотипа, причем из них только 2 гена определены как индикаторы стволового фенотипа опухолевых клеток, а остальные 19 являются необходимыми для функционирования нормальных плюри-/мультипотентных стволовых клеток. Еще 12 генов попали в группу 2, включающую 25 генов, а остальные более или менее равномерно распределились по оставшимся 5 группам.

Таким образом, обнаружена идентичность генов, определяющих злокачественные свойства стволовых раковых клеток и стволовые свойства нормальных плюри-/мультипотентных стволовых клеток. То есть стволовая иницирующая раковая клетка имеет такую же, как и нормальная стволовая клетка, молекулярно-генетическую платформу, обеспечивающую сходные свойства стволовости/злокачественности, или, правильнее, свойства «независимого поведения». Известно множество примеров, экспериментально подтверждающих найденную идентичность генных платформ двух рассматриваемых типов клеток. Так, показано, что трансплантация стволовых клеток может приводить к развитию опухолей, чаще всего идентифицируемых как доброкачественные тератомы или злокачественные тератокарциномы [281, 282], и это свойство является уникальной отличительной чертой всех типов плюрипотентных клеток [283]. С другой стороны, классические опыты по инокуляции клеток тератокарцином в мышинные эмбрионы на ранних стадиях развития показали, что, попадая в «правильные» условия, злокачественные клетки могут дифференцироваться в нормальную ткань, в результате чего развивается нормальный мозаичный организм [284–286].

Эти факты могут означать, что признаки злокачественности и признаки стволовости/плюрипотентности суть одно и то же, а качественная сторона признака проявляется в зависимости от окружения клетки. Проведенный анализ свидетельствует, что найденные нами соответствия в генных платформах, определяющих эти признаки, отражают общую для обоих типов клеток базовую линию поведения. При этом мы

полагаем, что злокачественность клеток связана с тем, что стволовые иницирующие раковые клетки проявляют признаки стволовости/плюрипотентности вне регулирующего действия стволовой ниши, то есть обладают «независимым поведением».

Впервые термин «ниша стволовой клетки» был предложен Скофилдом в 1978 году для описания гипотетической клеточной структуры, которая обеспечивает условия существования стволовой клетки, при которых она способна сохранять свои основные свойства самообновления и поддержания недифференцированного или низкодифференцированного фенотипа [287]. В современном понимании роль стволовой ниши сводится к двум основным функциям. Первая – поддержание популяции стволовых клеток на определенном уровне за счет соблюдения баланса между про-митогенными и анти-митогенными сигналами и обеспечения специфического микроокружения, необходимого для поддержания недифференцированного состояния стволовых клеток [288, 289]. Вторая – функция своеобразного «демона Максвелла», который позволяет покидать нишу только коммитированным клеткам-предшественникам и не позволяет стволовым [290]. Функция «демона Максвелла» имеет и обратную сторону: если стволовая клетка по какой-либо причине покидает стволовую нишу, то она должна либо вернуться обратно – так называемый «хоуминг», характерный для гемопоэтических стволовых клеток, которые могут покидать стволовую нишу на некоторое время и потом возвращаться [291], либо потерять свойства стволовости и перейти в коммитированное состояние, которое, в конечном итоге, заканчивается дифференцировкой [292, 293]. Иными словами, вне стволовой ниши существование стволовой клетки в норме невозможно. Основное же качество раковой стволовой клетки, определяемое как злокачественность, отличающее ее от нормальной стволовой клетки, – это способность формировать и поддерживать стволовые/плюрипотентные свойства вне специфической ниши, которое характеризуется неподчинением морфогенетическим сигналам здорового стромального клеточного окружения, и, как следствие, способностью формировать как независимую раковую строму, так и опухоль в любом месте организма вне зависимости от клеточного окружения.

В заключение следует сказать, что поиск механизмов, обеспечивающих такие способности стволовой иницирующей раковой клетки, является основным приоритетным направлением в современной молекулярной онкологии.

Работа выполнена в рамках государственного задания по бюджетному проекту № 0324-2019-0042.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yelloly J. A case of tumour in the brain, with remarks on the propagation of nervous influence. *Med. Chir. Trans.* 1809. V. 1. P. 183–223.
2. Creighton C. Three cases of Tumour arising from Skin-glands in the Dog, showing the connection between disorder of the glandular structure and function, and cancerous invasion of the connective tissue. *Med. Chir. Trans.* 1882. V. 65. P. 53–70.3.
3. Carrel A., Ebeling A.H. The fundamental properties of the fibroblast and the macrophage: III. The malignant fibroblast of sarcoma 10 of the Crocker foundation. *J. Exp. Med.* 1928. V. 48. P. 105–123.
4. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000. V. 100. P. 57–70.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011. V. 144. P. 646–674.
6. Fouad Y.A., Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2017. V. 7. P. 1016–1036.

7. Hoshino T., Wilson C.B. Review of basic concepts of cell kinetics as applied to brain tumors. *J. Neurosurg.* 1975. V. 42. P. 123–131.
8. Lavrovsky V.A., Guvakova M.A., Lavrovsky Y.V. High frequency of tumour cell reversion to non-tumorigenic phenotype. *Eur. J. Cancer.* 1992. V. 28. P. 17–21.
9. Mattox D.E., Von Hoff D.D. Culture of human head and neck cancer stem cells using soft agar. *Arch. Otolaryngol.* 1980. V. 106. P. 672–674.
10. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 2001. V. 414. P. 105–111.
11. Potter E.A., Dolgova E.V., Proskurina A.S., Minkevich A.M., Efremov Y.R., Taranov O.S., Omigov V. V., Nikolin V.P., Popova N.A., Bayborodin S.I. et al. A strategy to eradicate well-developed Krebs-2 ascites in mice. *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 11580–11594.
12. Dolgova E.V., Alyamkina E.A., Efremov Y.R., Nikolin V.P., Popova N.A., Tyrinova T. V., Kozel A. V., Minkevich A.M., Andrushkevich O.M., Zavyalov E.L. et al. Identification of cancer stem cells and a strategy for their elimination. *Cancer Biol. Ther.* 2014. V. 15. P. 1378–1394.
13. Dolgova E.V., Proskurina A.S., Nikolin V.P., Popova N.A., Alyamkina E.A., Orishchenko K.E., Rogachev V.A., Efremov Y.R., Dubatolova T.D., Prokopenko A.V. et al. “Delayed death” phenomenon: A synergistic action of cyclophosphamide and exogenous DNA. *Gene.* 2012. V. 495. P. 134–145.
14. Dolgova E.V., Efremov Y.R., Orishchenko K.E., Andrushkevich O.M., Alyamkina E.A., Proskurina A.S., Bayborodin S.I., Nikolin V.P., Popova N.A., Chernykh E.R. et al. Delivery and processing of exogenous double-stranded DNA in mouse CD34+ hematopoietic progenitor cells and their cell cycle changes upon combined treatment with cyclophosphamide and double-stranded DNA. *Gene.* 2013. V. 528. P. 74–83.
15. Dolgova E.V., Shevela E.Y., Tyrinova T.V., Minkevich A.M., Proskurina A.S., Potter E.A., Orishchenko K.E., Zavyalov E.L., Bayborodin S.I., Nikolin V.P. et al. Nonadherent spheres with multiple myeloma surface markers contain cells that contribute to sphere formation and are capable of internalizing extracellular double-stranded DNA. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2016. V. 16. P. 563–576.
16. Potter E., Dolgova E., Proskurina A., Efremov Y., Minkevich A., Rozanov A., Peltek S., Nikolin V., Popova N., Seledtsov I. et al. Gene expression profiling of tumor-initiating stem cells from mouse Krebs-2 carcinoma using a novel marker of poorly differentiated cells. *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 9425–9441.
17. Hoelzinger D.B., Demuth T., Berens M.E. Autocrine factors that sustain glioma invasion and paracrine biology in the brain microenvironment. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. V. 99. P. 1583–1593.
18. Mallard B.W., Tiralongo J. Cancer stem cell marker glycosylation: Nature, function and significance. *Glycoconj. J.* 2017. V. 34. P. 441–452.
19. Kong C.S., Cao H., Kwok S., Nguyen C.M., Jordan R.C., Beaudry V.G., Attardi L.D., Le Q.-T. Loss of the p53/p63 target PERP is an early event in oral carcinogenesis and correlates with higher rate of local relapse. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2013. V. 115. P. 95–103.
20. Marques M.R., Horner J.S., Ihrle R.A., Bronson R.T., Attardi L.D. Mice lacking the p53/p63 target gene Perp are resistant to papilloma development. *Cancer Res.* 2005. V. 65. P. 6551–6556.
21. Vogiatzi F., Brandt D.T., Schneikert J., Fuchs J., Grikscheit K., Wanzel M., Pavlakis E., Charles J.P., Timofeev O., Nist A. et al., Mutant p53 promotes tumor progression and metastasis by the endoplasmic reticulum UDPase ENTPD5. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016. V. 113. P. E8433–E8442.
22. Buechler C., Bared S.M., Aslanidis C., Ritter M., Drobnik W., Schmitz G. Molecular

- and functional interaction of the ATP-binding cassette transporter A1 with Fas-associated death domain protein. *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 41307–41310.
23. Liu T., Wang X., Bai Y., Liao H., Qiu S., Yang Y., Yan X., Chen J., Guo H., Zhang S. The HIF-2 α dependent induction of PAP and adenosine synthesis regulates glioblastoma stem cell function through the A2B adenosine receptor. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014. V. 49. P. 8–16.
 24. Granneman J.G., Li P., Zhu Z., Lu Y. Metabolic and cellular plasticity in white adipose tissue I: effects of β 3 -adrenergic receptor activation. *Am. J. Physiol. Metab.* 2005. V. 289. P. E608–E616.
 25. Meng E., Mitra A., Tripathi K., Finan M.A., Scalici J., McClellan S., Da Silva L.M., Reed E., Shevde L.A., Palle K., Rocconi R.P. ALDH1A1 maintains ovarian cancer stem cell-like properties by altered regulation of cell cycle checkpoint and DNA repair network signaling. *PLoS One.* 2014. V. 9. P. e107142.
 26. Deliri H., Meller N., Kadakkal A., Malhotra R., Brewster J., Doran A.C., Pei H., Oldham S.N., Skaflen M.D., Garmey J.C., McNamara C.A. Increased 12/15-lipoxygenase enhances cell growth, fibronectin deposition, and neointimal formation in response to carotid injury. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. V. 31. P. 110–116.
 27. Mizuno S., Hanamura I., Ota A., Karnan S., Narita T., Ri M., Mizutani M., Goto M., Gotou M., Tsunekawa N. et al. Overexpression of salivary-type amylase reduces the sensitivity to bortezomib in multiple myeloma cells. *Int. J. Hematol.* 2015. V. 102. P. 569–578.
 28. Yin J., Fu W., Dai L., Jiang Z., Liao H., Chen W., Pan L., Zhao J. ANKRD22 promotes progression of non-small cell lung cancer through transcriptional up-regulation of E2F1. *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 4430.
 29. Sousa M.S.A., Latini F.R.M., Monteiro H.P., Cerutti J.M. Arginase 2 and nitric oxide synthase: Pathways associated with the pathogenesis of thyroid tumors. *Free Radic. Biol. Med.* 2010. V. 49. P. 997–1007.
 30. Morimura T., Fujita K., Akita M., Nagashima M., Satomi A. The proton pump inhibitor inhibits cell growth and induces apoptosis in human hepatoblastoma. *Pediatr. Surg. Int.* 2008. V. 24. P. 1087–1094.
 31. Tan J.E.L., Wong S.C., Gan S.K.E., Xu S., Lam K.P. The adaptor protein BLNK is required for b cell antigen receptor-induced activation of nuclear factor-kappa B and cell cycle entry and survival of B lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 20055–20063.
 32. Heinke J., Kerber M., Rahner S., Mnich L., Lassmann S., Helbing T., Werner M., Patterson C., Bode C., Moser M. Bone morphogenetic protein modulator BMPER is highly expressed in malignant tumors and controls invasive cell behavior. *Oncogene.* 2012. V. 31. P. 2919–2930.
 33. Chen R., Zeng X., Zhang R., Huang J., Kuang X., Yang J., Liu J., Tawfik O., Brantley Thrasher J., Li B. Cav1.3 channel α 1D protein is overexpressed and modulates androgen receptor transactivation in prostate cancers. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2014. V. 32. P. 524–536.
 34. Miyagaki T., Sugaya M., Murakami T., Asano Y., Tada Y., Kadono T., Okochi H., Tamaki K., Sato S. CCL11-CCR3 interactions promote survival of anaplastic large cell lymphoma cells via ERK1/2 activation. *Cancer Res.* 2011. V. 71. P. 2056–2065.
 35. You Q., Wu Y., Yao N., Shen G., Zhang Y., Xu L., Li G., Ju C. Interaction of AIM with insulin-like growth factor-binding protein-4. *Int. J. Mol. Med.* 2015. V. 36. P. 833–838.
 36. Yin H., Li C., Wang S., Guo Q., Ren X., Jiang G. Silencing of CD59 enhanced the sensitivity of HT29 cells to 5-Fluorouracil and Oxaliplatin. *J. Infect. Chemother.* 2015. V. 21. P. 8–15.
 37. Jung Y.-S., Vermeer P.D., Vermeer D.W., Lee S.-J., Goh A.R., Ahn H.-J., Lee J.H.

- CD200: Association with cancer stem cell features and response to chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015. V. 37. P. 327–335.
38. Mannan Baig A., Khan N.A., Effendi V., Rana Z., Ahmad H.R., Abbas F. Differential receptor dependencies. *Anticancer. Drugs*. 2017. V. 28. P. 75–87.
 39. Hiraoka A. Leukemia cell lines require self-secreted stem cell growth factor (SCGF) for their proliferation. *Leuk. Res*. 2008. V. 32. P. 1623–1625.
 40. Pope J.L., Bhat A.A., Sharma A., Ahmad R., Krishnan M., Washington M.K., Beauchamp R.D., Singh A.B., Dhawan P. Claudin-1 regulates intestinal epithelial homeostasis through the modulation of Notch-signalling. *Gut*. 2014. V. 63. P. 622–634.
 41. Su B., Zhao W., Shi B., Zhang Z., Yu X., Xie F., Guo Z., Zhang X., Liu J., Shen Q. et al. Let-7d suppresses growth, metastasis, and tumor macrophage infiltration in renal cell carcinoma by targeting COL3A1 and CCL7. *Mol. Cancer*. 2014. V. 13. P. 206.
 42. Cheng I.H., Lin Y.-C., Hwang E., Huang H.-T., Chang W.-H., Liu Y.-L., Chao C.-Y. Collagen VI protects against neuronal apoptosis elicited by ultraviolet irradiation via an Akt/Phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. *Neuroscience*. 2011. V. 183. P. 178–188.
 43. Hashimoto Y., Tomiyama T., Yamano Y., Mori H. Mutation (D472Y) in the type 3 repeat domain of cartilage oligomeric matrix protein affects its early vesicle trafficking in endoplasmic reticulum and induces apoptosis. *Am. J. Pathol*. 2003. V. 163. P. 101–110.
 44. Alcain F.J., Low H. Ceruloplasmin releases pH-induced inhibition of cell proliferation stimulated by growth factors. *Redox Rep*. 1997. V. 3. P. 287–293.
 45. Liu R.-Z., Li S., Garcia E., Glubrecht D.D., Yin Poon H., Easaw J.C., Godbout R. Association between cytoplasmic CRABP2, altered retinoic acid signaling, and poor prognosis in glioblastoma. *Glia*. 2016. V. 64.
 46. Liu H., Pathak P., Boehme S., Chiang J.Y.L. Cholesterol 7 α -hydroxylase protects the liver from inflammation and fibrosis by maintaining cholesterol homeostasis. *J. Lipid Res*. 2016. V. 57. P. 1831–1844.
 47. Osanai M., Sawada N., Lee G.-H. Oncogenic and cell survival properties of the retinoic acid metabolizing enzyme, CYP26A1. *Oncogene*. 2010. V. 29. P. 1135–1144.
 48. Kotov A.A., Olenkina O.M., Godneeva B.K., Adashev V.E., Olenina L.V. Progress in understanding the molecular functions of DDX3Y (DBY) in male germ cell development and maintenance. *Biosci. Trends*. 2017. V. 11. P. 46–53.
 49. Tang J.P., Tan C.P., Li J., Siddique M.M., Guo K., Chan S.W., Park J.E., Tay W.N., Huang Z.Y., Li W.C. et al. VHZ is a novel centrosomal phosphatase associated with cell growth and human primary cancers. *Mol. Cancer*. 2010. V. 9. P. 128.
 50. Sun Y., Du C., Wang B., Zhang Y., Liu X., Ren G. Up-regulation of eEF1A2 promotes proliferation and inhibits apoptosis in prostate cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2014. V. 450. P. 1–6.
 51. Li N., Mu H., Zheng L., Li B., Wu C., Niu B., Shen Q., He X., Hua J. EIF2S3Y suppresses the pluripotency state and promotes the proliferation of mouse embryonic stem cells. *Oncotarget*. 2016. V. 7. P. 11321–11331.
 52. Asano Y., Kishida S., Mu P., Sakamoto K., Murohara T., Kadomatsu K. DRR1 is expressed in the developing nervous system and downregulated during neuroblastoma carcinogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2010. V. 394. P. 829–835.
 53. Zhao J., Zhang Y., Ithychanda S.S., Tu Y., Chen K., Qin J., Wu C. Migfilin interacts with Src and contributes to cell-matrix adhesion-mediated survival signaling. *J. Biol. Chem*. 2009. V. 284. P. 34308–34320.
 54. Katoh M., Nakagama H. FGF receptors: Cancer biology and therapeutics. *Med. Res. Rev*. 2014. V. 34. P. 280–300.
 55. Li B., Xie Z., Li Z., Chen S., Li B. MicroRNA-613 targets FMNL2 and suppresses progression of colorectal cancer. *Am. J. Transl. Res*. 2016. V. 8. P. 5475–5484.

56. Jaluria P., Konstantopoulos K., Betenbaugh M., Shiloach J. Egr1 and Gas6 facilitate the adaptation of HEK-293 cells to serum-free media by conferring enhanced viability and higher growth rates. *Biotechnol. Bioeng.* 2008. V. 99. P. 1443–1452.
57. Lin L., Bass A.J., Lockwood W.W., Wang Z., Silvers A.L., Thomas D.G., Chang A.C., Lin J., Orringer M.B., Li W. et al. Activation of GATA binding protein 6 (GATA6) sustains oncogenic lineage-survival in esophageal adenocarcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012. V. 109. P. 4251–4256.
58. Pant S.D., March L.D., Famulski J.K., French C.R., Lehmann O.J., Waskiewicz A.J. Molecular mechanisms regulating ocular apoptosis in zebrafish *gdf6a* mutants. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013. V. 54. P. 5871–5879.
59. Huang W.-L., Li Z., Lin T.-Y., Wang S.-W., Wu F.-J., Luo C.-W. Thyrostimulin-TSHR signaling promotes the proliferation of NIH:OVCAR-3 ovarian cancer cells via trans-regulation of the EGFR pathway. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 27471.
60. Kazi J.U., Rönstrand L. FLT3 signals via the adapter protein Grb10 and overexpression of Grb10 leads to aberrant cell proliferation in acute myeloid leukemia. *Mol. Oncol.* 2013. V. 7. P. 402–418.
61. Xing P., Li J., Jin F., Zhao T., Liu Q., Dong H., Wei X. Clinical and biological significance of hepsin overexpression in breast cancer. *J. Investig. Med.* 2011. V. 59. P. 803–810.
62. Kasprzak A., Kwasniewski W., Adamek A., Gozdicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat. Res. Mutat. Res.* 2017. V. 772. P. 78–104.
63. Bergman D., Halje M., Nordin M., Engström W. Insulin-like growth factor 2 in development and disease: A mini-review. *Gerontology.* 2013. V. 59. P. 240–249.
64. Masood R., Zhang Y., Bond M., Scadden D., Moudgil T., Law R., Kaplan M., Jung B., Espina B., Lunardi-Iskandar Y. Interleukin-10 is an autocrine growth factor for acquired immunodeficiency syndrome-related B-cell lymphoma. *Blood.* 1995. V. 85.
65. Alinejad V., Hossein Somi M., Baradaran B., Akbarzadeh P., Atyabi F., Kazerooni H., Samadi Kafil H., Aghebati Maleki L., Siah Mansouri H., Yousefi M. Co-delivery of IL17RB siRNA and doxorubicin by chitosan-based nanoparticles for enhanced anticancer efficacy in breast cancer cells. *Biomed. Pharmacother.* 2016. V. 83. P. 229–240.
66. Zhang J., Na S., Liu C., Pan S., Cai J., Qiu J. MicroRNA-125b suppresses the epithelial–mesenchymal transition and cell invasion by targeting ITGA9 in melanoma. *Tumor Biol.* 2016. V. 37. P. 5941–5949.
67. Zhao L.-R., Du Y.-J., Chen L., Liu Z.-G., Jia X.-Y., Pan Y.-H., Liu J.-F., Liu B. Omentin-1 promotes the growth of neural stem cells via activation of Akt signaling. *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 11. P. 1859–1864.
68. Salyer S.A., Olberding J.R., Distler A.A., Lederer E.D., Clark B.J., Delamere N.A., Khundmiri S.J. Vacuolar ATPase driven potassium transport in highly metastatic breast cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 2013. V. 1832. P. 1734–1743.
69. Chen J., Li X., Ma D., Liu T., Tian P., Wu C. Ceramide synthase-4 orchestrates the cell proliferation and tumor growth of liver cancer in vitro and in vivo through the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Oncol. Lett.* 2017. V. 14. P. 1477–1483.
70. Cha N., Liu W., Yang N., Xie S., Gao Y., Chen X., Wang X., Ren J. Oncogenicity of LHX4 in colorectal cancer through Wnt/ β -catenin/TCF4 cascade. *Tumor Biol.* 2014. V. 35. P. 10319–10324.
71. Tritschler I., Gramatzki D., Capper D., Mittelbronn M., Meyermann R., Saharinen J., Wick W., Keski-Oja J., Weller M. Modulation of TGF- β activity by latent TGF- β -binding protein 1 in human malignant glioma cells. *Int. J. Cancer.* 2009. V. 125. P. 530–540.
72. Huang S.S., Tang F.-M., Huang Y.-H., Liu I.-H., Hsu S.-C., Chen S.-T., Huang J.S.

- Cloning, expression, characterization, and role in autocrine cell growth of cell surface retention sequence binding protein-1. *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 43855–43869.
73. Papageorgio C., Brachmann R., Zeng J., Culverhouse R., Zhang W., McLeod H. MAGED2: a novel p53-dissociator. *Int. J. Oncol.* 2007. V. 31. P. 1205–1211.
 74. Chen S., Yin J., Lin B., Su H., Zheng Z., Xie C., Fei Z. Upregulated expression of long noncoding RNA SNHG15 promotes cell proliferation and invasion through regulates MMP2/MMP9 in patients with GC. *Tumor Biol.* 2016. V. 37. P. 6801–6812.
 75. Horsley V., Pavlath G.K. NFAT: Ubiquitous regulator of cell differentiation and adaptation. *J. Cell Biol.* 2002. V. 156. P. 771–774.
 76. Conacci-Sorrell M., Kaplan A., Raveh S., Gavert N., Sakurai T., Ben-Ze'ev A. The shed ectodomain of Nr-CAM stimulates cell proliferation and motility, and confers cell transformation. *Cancer Res.* 2005. V. 65. P. 11605–11612.
 77. Gao Z.W., Dong K., Zhang H.Z. The roles of CD73 in cancer. *Biomed Res. Int.* 2014. V. 2014. P. 1–9.
 78. Hu H., Dong Z., Yi L., He X., Zhang Y., Liu Y., Cui H. Function and mechanism of neurotensin (NTS) and its receptor 1 (NTSR1) in occurrence and development of tumors. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2015. V. 40. P. 2524–2536.
 79. Powers G.L., Hammer K.D.P., Domenech M., Frantskevich K., Malinowski R.L., Bushman W., Beebe D.J., Marker P.C. Phosphodiesterase 4D inhibitors limit prostate cancer growth potential. *Mol. Cancer Res.* 2015. V. 13. P. 149–160.
 80. Leclerc D., Pham D.N.T., Lévesque N., Truongcao M., Foulkes W.D., Sapienza C., Rozen R. Oncogenic role of PDK4 in human colon cancer cells. *Br. J. Cancer.* 2017. V. 116. P. 930–936.
 81. Wang Q., Ao Y., Yang K., Tang H., Chen D. Circadian clock gene Per2 plays an important role in cell proliferation, apoptosis and cell cycle progression in human oral squamous cell carcinoma. *Oncol. Rep.* 2016. V. 35. P. 3387–3394.
 82. Kasper B., Brandt E., Brandau S., Petersen F. Platelet factor 4 (CXC chemokine ligand 4) differentially regulates respiratory burst, survival, and cytokine expression of human monocytes by using distinct signaling pathways. *J. Immunol.* 2007. V. 179. P. 2584–2591.
 83. Aldonza M.B.D., Son Y., Sung H.-J., Mo Ahn J., Choi Y.-J., Kim Y.-I., Cho S., Cho J.-Y. Paraoxonase-1 (PON1) induces metastatic potential and apoptosis escape via its antioxidative function in lung cancer cells. *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 42817–42835.
 84. Oikawa K., Mizusaki A., Takanashi M., Ozaki T., Sato F., Kuroda M., Muragaki Y. PRG4 expression in myxoid liposarcoma maintains tumor cell growth through suppression of an antitumor cytokine IL-24. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 485. P. 209–214.
 85. Xin H., Lu R., Lee H., Zhang W., Zhang C., Deng J., Liu Y., Shen S., Wagner K.U., Forman S. et al. G-protein-coupled receptor agonist BV8/prokineticin-2 and STAT3 protein form a feed-forward loop in both normal and malignant myeloid cells. *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 13842–13849.
 86. Bojesen K.B., Clausen O., Rohde K., Christensen C., Zhang L., Li S., Køhler L., Nielbo S., Nielsen J., Gjørnlund M.D. et al. Nectin-1 binds and signals through the fibroblast growth factor receptor. *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 37420–37433.
 87. Matsuo T., Dat L.T., Komatsu M., Yoshimaru T., Daizumoto K., Sone S., Nishioka Y., Katagiri T. Early growth response 4 is involved in cell proliferation of small cell lung cancer through transcriptional activation of its downstream genes. *PLoS One.* 2014. V. 9. P. e113606.
 88. Dobashi S., Katagiri T., Hirota E., Ashida S., Daigo Y., Shuin T., Fujioka T., Miki T., Nakamura Y. Involvement of TMEM22 overexpression in the growth of renal cell carcinoma cells. *Oncol. Rep.* 2009. V. 21. P. 305–312.

89. Nagy Z., Kovács I., Török M., Tóth D., Vereb G., Buzás K., Juhász I., Blumberg P.M., Bíró T., Czifra G. Function of RasGRP3 in the formation and progression of human breast cancer. *Mol. Cancer*. 2014. V. 13. P. 96.
90. Sasaki H., Shitara M., Yokota K., Hikosaka Y., Moriyama S., Yano M., Fujii Y. RagD gene expression and NRF2 mutations in lung squamous cell carcinomas. *Oncol. Lett.* 2012. V. 4. P. 1167–1170.
91. Wang X., Yang J., Qian J., Liu Z., Chen H., Cui Z. S100A14, a mediator of epithelial-mesenchymal transition, regulates proliferation, migration and invasion of human cervical cancer cells. *Am. J. Cancer Res.* 2015. V. 5. P. 1484–1495.
92. Seaborn T., Ravni A., Au R., Chow B.K.C., Fournier A., Wurtz O., Vaudry H., Eiden L.E., Vaudry D. Induction of serpinb1a by PACAP or NGF is required for PC12 cells survival after serum withdrawal. *J. Neurochem.* 2014. V. 131. P. 21–32.
93. Tonnetti L., Netzel-Arnett S., Darnell G.A., Hayes T., Buzza M.S., Anglin I.E., Suhrbier A., Antalis T.M. SerpinB2 protection of retinoblastoma protein from calpain enhances tumor cell survival. *Cancer Res.* 2008. V. 68. P. 5648–5657.
94. Garrido P., Osorio F.G., Morán J., Cabello E., Alonso A., Freije J.M.P., González C. Loss of GLUT4 induces metabolic reprogramming and impairs viability of breast cancer cells. *J. Cell. Physiol.* 2015. V. 230. P. 191–198.
95. Ban M.J., Ji S.H., Lee C.-K., Bae S.B., Kim H.J., Ahn T.S., Lee M.S., Baek M.-J., Jeong D. Solute carrier organic anion transporter family member 4A1 (SLCO4A1) as a prognosis marker of colorectal cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017. V. 143. P. 1437–1447.
96. Lacombe J., Krosł G., Tremblay M., Gerby B., Martin R., Aplan P.D., Lemieux S., Hoang T. Genetic interaction between Kit and Scl. *Blood*. 2013. V. 122. P. 1150–1161.
97. Shitashige M., Hirohashi S., Yamada T. Wnt signaling inside the nucleus. *Cancer Sci.* 2008. V. 99. P. 631–637.
98. D’Amato N.C., Rogers T.J., Gordon M.A., Greene L.I., Cochrane D.R., Spoelstra N.S., Nemkov T.G., D’alessandro A., Hansen K.C., Richer J.K. A TDO2-AhR signaling axis facilitates anoikis resistance and metastasis in triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2015. V. 75. P. 4651–4664.
99. Chou F.-S., Griesinger A., Wunderlich M., Lin S., Link K.A., Shrestha M., Goyama S., Mizukawa B., Shen S., Marcucci G., Mulloy J.C. The thrombopoietin/MPL/Bcl-xL pathway is essential for survival and self-renewal in human preleukemia induced by AML1-ETO. *Blood*. 2012. V. 120. P. 709–719.
100. Fu L., Lin-Lee Y.-C., Pham L. V., Tamayo A.T., Yoshimura L.C., Ford R.J. BAFF-R promotes cell proliferation and survival through interaction with IKK β and NF- κ B/c-Rel in the nucleus of normal and neoplastic B-lymphoid cells. *Blood*. 2009. V. 113. P. 4627–4636.
101. Chiovaro F., Martina E., Bottos A., Scherberich A., Hynes N.E., Chiquet-Ehrismann R. Transcriptional regulation of tenascin-W by TGF-beta signaling in the bone metastatic niche of breast cancer cells. *Int. J. Cancer*. 2015. V. 137. P. 1842–1854.
102. Zhan L., Yang Y., Ma T.-T., Huang C., Meng X.-M., Zhang L., Li J. Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits rat HSC-T6 apoptosis through induction of autophagy. *Mol. Cell. Biochem.* 2015. V. 402. P. 9–22.
103. Zhou Y., Kipps T.J., Zhang S. Wnt5a signaling in normal and cancer stem cells. *Stem Cells Int.* 2017. V. 2017. P. 1–6.
104. Jiang W.G., Sanders A.J., Katoh M., Ungefroren H., Gieseler F., Prince M., Thompson S.K., Zollo M., Spano D., Dhawan P. et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Semin. Cancer Biol.* 2015. V. 35. P. S244–S275.
105. Taddei M., Giannoni E., Fiaschi T., Chiarugi P. Anoikis: an emerging hallmark in health

- and diseases. *J. Pathol.* 2012. V. 226. P. 380–393.
106. Chong H.C., Tan C.K., Huang R.L., Tan N.S. Matricellular proteins: A sticky affair with cancers. *J. Oncol.* 2012. V. 2012. P. 1–17.
 107. Kuol N., Stojanovska L., Nurgali K., Apostolopoulos V. The mechanisms tumor cells utilize to evade the host's immune system. *Maturitas.* 2017. V. 105. P. 8–15.
 108. Bordeleau F., Alcoser T.A., Reinhart-King C.A. Physical Biology in Cancer. 5. The rocky road of metastasis: the role of cytoskeletal mechanics in cell migratory response to 3D matrix topography. *AJP Cell Physiol.* 2014. V. 306. P. C110–C120.
 109. Zhao W., Prijic S., Urban B.C., Tisza M.J., Zuo Y., Li L., Tan Z., Chen X., Mani S.A., Chang J.T. Candidate antimetastasis drugs suppress the metastatic capacity of breast cancer cells by reducing membrane fluidity. *Cancer Res.* 2016. V. 76. P. 2037–2049.
 110. Araújo T.M., Seabra A.D., Lima E.M., Assumpção P.P., Montenegro R.C., Demachki S., Burbano R.M., Khayat A.S. Recurrent amplification of RTEL1 and ABCA13 and its synergistic effect associated with clinicopathological data of gastric adenocarcinoma. *Mol. Cytogenet.* 2016. V. 9. P. 52.
 111. Kirschenbaum A., Izadmehr S., Yao S., O'Connor-Chapman K.L., Huang A., Gregoriades E.M., Yakar S., Levine A.C. Prostatic acid phosphatase alters the RANKL/OPG system and induces osteoblastic prostate cancer bone metastases. *Endocrinology.* 2016. V. 157. P. 4526–4533.
 112. Akyol S., Cömertoğlu İ., Firat R., Çakmak Ö., Yukselten Y., Erden G., Ugurcu V., Demircan K. Effect of insulin on the mRNA expression of procollagen N-proteinases in chondrosarcoma OUMS-27 cells. *Oncol. Lett.* 2015. V. 10. P. 1091–1096.
 113. Wang J., Nikhil K., Viccaro K., Chang L., White J., Shah K. Phosphorylation-dependent regulation of ALDH1A1 by Aurora kinase A: insights on their synergistic relationship in pancreatic cancer. *BMC Biol.* 2017. V. 15. P. 10.
 114. Kerjaschki D., Bago-Horvath Z., Rudas M., Sexl V., Schneckenleithner C., Wolbank S., Bartel G., Krieger S., Kalt R., Hantusch B. et al. Lipoxygenase mediates invasion of intrametastatic lymphatic vessels and propagates lymph node metastasis of human mammary carcinoma xenografts in mouse. *J. Clin. Invest.* 2011. V. 121. P. 2000–2012.
 115. Costa H., Xu X., Overbeek G., Vasaikar S., Patro C.P.K., Kostopoulou O.N., Jung M., Shafi G., Ananthaseshan S., Tsipras G. et al. Human cytomegalovirus may promote tumour progression by upregulating arginase-2. *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 47221–47231.
 116. Au V., Tsang F.H., Man K., Fan S.T., Poon R.T., Lee N.P. Expression of ankyrin repeat and SOCS box containing 4 (ASB4) confers migration and invasion properties of hepatocellular carcinoma cells. *Biosci. Trends.* 2014. V. 8. P. 101–110.
 117. Alinezhad S., Väänänen R.-M., Mattsson J., Li Y., Tallgrén T., Tong Ochoa N., Bjartell A., Åkerfelt M., Taimen P., Boström P.J. et al. Validation of novel biomarkers for prostate cancer progression by the combination of bioinformatics, clinical and functional studies. *PLoS One.* 2016. V. 11. P. e0155901.
 118. Jung D.-W., Che Z.M., Kim J., Kim K., Kim K.-Y., Williams D., Kim J. Tumor-stromal crosstalk in invasion of oral squamous cell carcinoma: a pivotal role of CCL7. *Int. J. Cancer.* 2010. V. 127.
 119. Mikesch J.-H., Schier K., Roetger A., Simon R., Buerger H., Brandt B. The expression and action of decay-accelerating factor (CD55) in human malignancies and cancer therapy. *Cell. Oncol.* 2006. V. 28. P. 223–32.
 120. Gorczynski R.M., Clark D.A., Erin N., Khatri I. Role of CD200 expression in regulation of metastasis of EMT6 tumor cells in mice. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. V. 130. P. 49–60.
 121. Mahati S., Xiao L., Yang Y., Mao R., Bao Y. miR-29a suppresses growth and migration of hepatocellular carcinoma by regulating CLDN1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*

2017. V. 486. P. 732–737.
122. Cheon D.-J., Tong Y., Sim M.-S., Dering J., Berel D., Cui X., Lester J., Beach J.A., Tighiouart M., Walts A.E. et al. A collagen-remodeling gene signature regulated by TGF- β signaling is associated with metastasis and poor survival in serous ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014. V. 20. P. 711–723.
 123. Englund E., Bartoschek M., Reitsma B., Jacobsson L., Escudero-Esparza A., Orimo A., Leandersson K., Hagerling C., Aspberg A., Storm P. et al. Cartilage oligomeric matrix protein contributes to the development and metastasis of breast cancer. *Oncogene.* 2016. V. 35. P. 5585–5596.
 124. Kluger H.M., Kluger Y., Gilmore-Hebert M., DiVito K., Chang J.T., Rodov S., Mironenko O., Kacinski B.M., Perkins A.S., Sapi E. cDNA microarray analysis of invasive and tumorigenic phenotypes in a breast cancer model. *Lab. Investig.* 2004. V. 84. P. 320–331.
 125. Osanai M., Lee G.H. The retinoic acid-metabolizing enzyme CYP26A1 upregulates fascin and promotes the malignant behavior of breast carcinoma cells. *Oncol. Rep.* 2015. V. 34. P. 850–858.
 126. Westcott J.M., Prechtel A.M., Maine E.A., Dang T.T., Esparza M.A., Sun H., Zhou Y., Xie Y., Pearson G.W. An epigenetically distinct breast cancer cell subpopulation promotes collective invasion. *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. P. 1927–1943.
 127. Xu C., Hu D., Zhu Q. eEF1A2 promotes cell migration, invasion and metastasis in pancreatic cancer by upregulating MMP-9 expression through Akt activation. *Clin. Exp. Metastasis.* 2013. V. 30. P. 933–944.
 128. Le P.U., Angers-Loustau A., de Oliveira R.M.W., Ajlan A., Brassard C.L., Dudley A., Brent H., Siu V., Trinh G., Mölenkamp G. et al. DRR drives brain cancer invasion by regulating cytoskeletal-focal adhesion dynamics. *Oncogene.* 2010. V. 29. P. 4636–4647.
 129. Gkretsi V., Bogdanos D.P. Experimental evidence of Migfilin as a new therapeutic target of hepatocellular carcinoma metastasis. *Exp. Cell Res.* 2015. V. 334. P. 219–227.
 130. Jiao J., Zhao X., Liang Y., Tang D., Pan C. FGF1–FGFR1 axis promotes tongue squamous cell carcinoma (TSCC) metastasis through epithelial–mesenchymal transition (EMT). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 466. P. 327–332.
 131. Zhu X., Zeng Y., Guan J., Li Y., Deng Y., Bian X., Ding Y., Liang L. FMNL2 is a positive regulator of cell motility and metastasis in colorectal carcinoma. *J. Pathol.* 2011. V. 224. P. 377–388.
 132. Wang C., Jin H., Wang N., Fan S., Wang Y., Zhang Y., Wei L., Tao X., Gu D., Zhao F. et al. Gas6/Axl axis contributes to chemoresistance and metastasis in breast cancer through Akt/GSK-3 β / β -catenin signaling. *Theranostics.* 2016. V. 6. P. 1205–1219.
 133. Belaguli N.S., Aftab M., Rigi M., Zhang M., Albo D., Berger D.H. GATA6 promotes colon cancer cell invasion by regulating urokinase plasminogen activator gene expression. *Neoplasia.* 2010. V. 12. P. 856–865.
 134. Khan F.H., Pandian V., Ramraj S., Aravindan S., Herman T.S., Aravindan N. Reorganization of metastamiRs in the evolution of metastatic aggressive neuroblastoma cells. *BMC Genomics.* 2015. V. 16. P. 501.
 135. Meding S., Balluff B., Elsner M., Schöne C., Rauser S., Nitsche U., Maak M., Schäfer A., Hauck S.M., Ueffing M. et al. Tissue-based proteomics reveals FXYD3, S100A11 and GSTM3 as novel markers for regional lymph node metastasis in colon cancer. *J. Pathol.* 2012. V. 228. P. 459–470.
 136. Tang X., Mahajan S.S., Nguyen L.T., Béliveau F., Leduc R., Simon J.A., Vasioukhin V. Targeted inhibition of cell-surface serine protease Hepsin blocks prostate cancer bone metastasis. *Oncotarget.* 2014. V. 5. P. 1352–1362.
 137. Lei T., Ling X. IGF-1 promotes the growth and metastasis of hepatocellular carcinoma via the inhibition of proteasome-mediated cathepsin B degradation. *World J.*

- Gastroenterol.* 2015. V. 21. P. 10137–10149.
138. Lira R.C.P., Fedatto P.F., Antonio D.S.M., Leal L.F., Martinelli C.E., De Castro M., Tucci S., Neder L., Ramalho L., Seidinger A.L. et al. IGF2 and IGF1R in pediatric adrenocortical tumors: Roles in metastasis and steroidogenesis. *Endocr. Relat. Cancer.* 2016. V. 23. P. 481–493.
 139. Zeng L., O'Connor C., Zhang J., Kaplan A.M., Cohen D.A. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines. *Cytokine.* 2010. V. 49. P. 294–302.
 140. Wu H.-H., Hwang-Verslues W.W., Lee W.-H., Huang C.-K., Wei P.-C., Chen C.-L., Shew J.-Y., Lee E.Y.-H.P., Jeng Y.-M., Tien Y.-W. et al. Targeting IL-17B–IL-17RB signaling with an anti-IL-17RB antibody blocks pancreatic cancer metastasis by silencing multiple chemokines. *J. Exp. Med.* 2015. V. 212. P. 333–349.
 141. Mercado-Pimentel M.E., Runyan R.B. Multiple transforming growth factor-beta isoforms and receptors function during epithelial-mesenchymal cell transformation in the embryonic heart. In: *Cells Tissues Organs.* 2007. P. 146–156.
 142. Prevo R., Banerji S., Ferguson D.J., Clasper S., Jackson D.G. Mouse LYVE-1 is an endocytic receptor for hyaluronan in lymphatic endothelium. *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 19420–19430.
 143. Kanda M., Nomoto S., Oya H., Takami H., Shimizu D., Hibino S., Hashimoto R., Kobayashi D., Tanaka C., Yamada S. et al. The expression of melanoma-associated antigen D2 both in surgically resected and serum samples serves as clinically relevant biomarker of gastric cancer progression. *Ann. Surg. Oncol.* 2016. V. 23. P. 214–221.
 144. Xuan X., Li S., Lou X., Zheng X., Li Y., Wang F., Gao Y., Zhang H., He H., Zeng Q. Stat3 promotes invasion of esophageal squamous cell carcinoma through up-regulation of MMP2. *Mol. Biol. Rep.* 2015. V. 42. P. 907–915.
 145. Sabe H., Hashimoto S., Morishige M., Ogawa E., Hashimoto A., Nam J.-M., Miura K., Yano H., Onodera Y. The EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 signaling pathway specific to breast cancer invasion and metastasis. *Traffic.* 2009. V. 10. P. 982–993.
 146. Ohmura G., Tsujikawa T., Yaguchi T., Kawamura N., Mikami S., Sugiyama J., Nakamura K., Kobayashi A., Iwata T., Nakano H. et al. Aberrant myosin 1b expression promotes cell migration and lymph node metastasis of HNSCC. *Mol. Cancer Res.* 2015. V. 13. P. 721–731.
 147. Jauliac S., López-Rodríguez C., Shaw L.M., Brown L.F., Rao A., Toker A. The role of NFAT transcription factors in integrin-mediated carcinoma invasion. *Nat. Cell Biol.* 2002. V. 4. P. 540–544.
 148. Zhang Y., Sui F., Ma J., Ren X., Guan H., Yang Q., Shi J., Ji M., Shi B., Sun Y., Hou P. Positive feedback loops between NrCAM and major signaling pathways contribute to thyroid tumorigenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. V. 102. P. 613–624.
 149. Wang L., Zhou X., Zhou T., Ma D., Chen S., Zhi X., Yin L., Shao Z., Ou Z., Zhou P. Ecto-5'-nucleotidase promotes invasion, migration and adhesion of human breast cancer cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008. V. 134. P. 365–372.
 150. Ye Y., Long X., Zhang L., Chen J., Liu P., Li H., Wei F., Yu W., Ren X., Yu J. NTS/NTR1 co-expression enhances epithelial-to-mesenchymal transition and promotes tumor metastasis by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2014. V. 7. P. 70303–70322.
 151. Delyon J., Servy A., Laugier F., André J., Ortonne N., Battistella M., Mourah S., Bensussan A., Lebbé C., Dumaz N. PDE4D promotes FAK-mediated cell invasion in BRAF-mutated melanoma. *Oncogene.* 2017. V. 36. P. 3252–3262.
 152. Li S., Qin X., Chai S., Qu C., Wang X., Zhang H. Modulation of E-cadherin expression promotes migration ability of esophageal cancer cells. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 21713.
 153. Zeng X., Hu Z., Wang Z., Tao J., Lu T., Yang C., Lee B., Ye Z. Upregulation of

- RASGRP3 expression in prostate cancer correlates with aggressive capabilities and predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014. V. 17. P. 119–125.
154. Stübke K., Wicklein D., Herich L., Schumacher U., Nehmann N. Selectin-deficiency reduces the number of spontaneous metastases in a xenograft model of human breast cancer. *Cancer Lett.* 2012. V. 321. P. 89–99.
 155. Jin T., Kim H.S., Choi S.K., Hwang E.H., Woo J., Ryu H.S., Kim K., Moon A., Moon W.K. microRNA-200c/141 upregulates SerpinB2 to promote breast cancer cell metastasis and reduce patient survival. *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 32769–32782.
 156. Correia N.C., Fragoso R., Carvalho T., Enguita F.J., Barata J.T. MiR-146b negatively regulates migration and delays progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 31894.
 157. Ravindranath A., O’Connell A., Johnston P.G., El-Tanani M.K. The role of LEF/TCF factors in neoplastic transformation. *Curr. Mol. Med.* 2008. V. 8. P. 38–50.
 158. Hu X., Zhang Y., Zhang A., Li Y., Zhu Z., Shao Z., Zeng R., Xu L.X. Comparative serum proteome analysis of human lymph node negative/positive invasive ductal carcinoma of the breast and benign breast disease controls via label-free semiquantitative shotgun technology. *OMICS.* 2009. V. 13. P. 291–300.
 159. Lee W.H., Choong L.Y., Jin T.H., Mon N.N., Chong S., Liew C.S., Putti T., Lu S.Y., Harteneck C., Lim Y.P. TRPV4 plays a role in breast cancer cell migration via Ca²⁺-dependent activation of AKT and downregulation of E-cadherin cell cortex protein. *Oncogenesis.* 2017. V. 6. P. e338.
 160. Zhang X.-H., Qian Y., Li Z., Zhang N.-N., Xie Y.-J. Let-7g-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition consistent with reduction of glioma stem cell phenotypes by targeting VSIG4 in glioblastoma. *Oncol. Rep.* 2016. V. 36. P. 2967–2975.
 161. Shojima K., Sato A., Hanaki H., Tsujimoto I., Nakamura M., Hattori K., Sato Y., Dohi K., Hirata M., Yamamoto H., Kikuchi A. Wnt5a promotes cancer cell invasion and proliferation by receptor-mediated endocytosis-dependent and -independent mechanisms, respectively. *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 8042.
 162. Donald Harvey R., Morgan E.T. Cancer, inflammation, and therapy: Effects on cytochrome P450-mediated drug metabolism and implications for novel immunotherapeutic agents. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014. V. 96. P. 449–457.
 163. Chen Z., Shi T., Zhang L., Zhu P., Deng M., Huang C., Hu T., Jiang L., Li J. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Lett.* 2016. V. 370. P. 153–164.
 164. Gottesman M.M. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu. Rev. Med.* 2002. V. 53. P. 615–627.
 165. Volm M. Multidrug resistance and its reversal. *Anticancer Res.* 1998. V. 18. P. 2905–2917.
 166. Victorino V.J., Pizzatti L., Michelletti P., Panis C. Oxidative stress, redox signaling and cancer chemoresistance: putting together the pieces of the puzzle. *Curr. Med. Chem.* 2014. V. 21. P. 3211–3226.
 167. Dalton W.S. The tumor microenvironment as a determinant of drug response and resistance. *Drug Resist. Updat.* 1999. V. 2. P. 285–288.
 168. Damiano J.S. Integrins as novel drug targets for overcoming innate drug resistance. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2002. V. 2. P. 37–43.
 169. Grantab R.H., Tannock I.F. Penetration of anticancer drugs through tumour tissue as a function of cellular packing density and interstitial fluid pressure and its modification by bortezomib. *BMC Cancer.* 2012. V. 12. P. 214.
 170. Kerbel R.S., St Croix B., Florenes V.A., Rak J. Induction and reversal of cell adhesion-

- dependent multicellular drug resistance in solid breast tumors. *Hum. Cell.* 1996. V. 9. P. 257–264.
171. Lu X., Kang Y. Cell fusion as a hidden force in tumor progression. *Cancer Res.* 2009. V. 69. P. 8536–8539.
 172. Nagler C., Hardt C., Zänker K.S., Dittmar T. Co-cultivation of murine BMDCs with 67NR mouse mammary carcinoma cells give rise to highly drug resistant cells. *Cancer Cell Int.* 2011. V. 11. P. 21.
 173. Mittal K., Donthamsetty S., Kaur R., Yang C., Gupta M. V, Reid M.D., Choi D.H., Rida P.C.G., Aneja R. Multinucleated polyploidy drives resistance to Docetaxel chemotherapy in prostate cancer. *Br. J. Cancer.* 2017. V. 116. P. 1186–1194.
 174. Hou H., Kang Y., Li Y., Zeng Y., Ding G., Shang J. miR-33a expression sensitizes Lgr5+ HCC-CSCs to doxorubicin via ABCA1. *Neoplasma.* 2017. V. 64. P. 81–91.
 175. Chen K.G., Valencia J.C., Gillet J.-P., Hearing V.J., Gottesman M.M. Involvement of ABC transporters in melanogenesis and the development of multidrug resistance of melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009. V. 22. P. 740–749.
 176. Hlavata I., Mohelnikova-Duchonova B., Vaclavikova R., Liska V., Pitule P., Novak P., Bruha J., Vycital O., Holubec L., Treska V. et al. The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer. *Mutagenesis.* 2012. V. 27. P. 187–196.
 177. Jiang J., Liu Y., Tang Y., Li L., Zeng R., Zeng S., Zhong M. ALDH1A1 induces resistance to CHOP in diffuse large B-cell lymphoma through activation of the JAK2/STAT3 pathway. *Oncotargets Ther.* 2016. V. Volume 9. P. 5349–5360.
 178. Hartomo T.B., Van Huyen Pham T., Yamamoto N., Hirase S., Hasegawa D., Kosaka Y., Matsuo M., Hayakawa A., Takeshima Y., Iijima K. et al. Involvement of aldehyde dehydrogenase 1A2 in the regulation of cancer stem cell properties in neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* 2015. V. 46. P. 1089–1098.
 179. Saygin C., Wiechert A., Rao V.S., Alluri R., Connor E., Thiagarajan P.S., Hale J.S., Li Y., Chumakova A., Jarrar A. et al. CD55 regulates self-renewal and cisplatin resistance in endometrioid tumors. *J. Exp. Med.* 2017. V. 214. P. 2715–2732.
 180. Zhao Z., Li J., Jiang Y., Xu W., Li X., Jing W. CLDN1 increases drug resistance of non-small cell lung cancer by activating autophagy via up-regulation of ULK1 phosphorylation. *Med. Sci. Monit.* 2017. V. 23. P. 2906–2916.
 181. Januchowski R., Świerczewska M., Sterzyńska K., Wojtowicz K., Nowicki M., Zabel M. Increased expression of several collagen genes is associated with drug resistance in ovarian cancer cell lines. *J. Cancer.* 2016. V. 7. P. 1295–1310.
 182. Chekhun V.F., Lozovska Y. V, Burlaka A.P., Lukyanova N.Y., Todor I.N., Naleskina L.A. Peculiarities of antioxidant system and iron metabolism in organism during development of tumor resistance to cisplatin. *Exp. Oncol.* 2014. V. 36. P. 196–201.
 183. Eloranta J.J., Kullak-Ublick G.A. Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.* 2005. V. 433. P. 397–412.
 184. Cole C., Lau S., Backen A., Clamp A., Rushton G., Dive C., Hodgkinson C., McVey R., Kitchener H., Jayson G.C. Inhibition of FGFR2 and FGFR1 increases cisplatin sensitivity in ovarian cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2010. V. 10. P. 495–504.
 185. Black S.M., Beggs J.D., Hayes J.D., Bartoszek A., Muramatsu M., Sakai M., Wolf C.R. Expression of human glutathione S-transferases in *Saccharomyces cerevisiae* confers resistance to the anticancer drugs adriamycin and chlorambucil. *Biochem. J.* 1990. V. 268. P. 309–315.
 186. Roszak J., Smok-Pieniżek A., Nocuń M., Stępnik M. Characterization of arsenic trioxide resistant clones derived from Jurkat leukemia T cell line: Focus on PI3K/Akt signaling pathway. *Chem. Biol. Interact.* 2013. V. 205. P. 198–211.
 187. Kikuchi J., Koyama D., Wada T., Izumi T., Hofgaard P.O., Bogen B., Furukawa Y.

- Phosphorylation-mediated EZH2 inactivation promotes drug resistance in multiple myeloma. *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. P. 4375–4390.
188. Woźniak M., Duś-Szachniewicz K., Ziółkowski P. Insulin-like growth factor-2 is induced following 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in SW620 human colon cancer cell line. *Int. J. Mol. Sci.* 2015. V. 16. P. 23615–23629.
 189. Park Y.H., Sohn S.K., Kim J.G., Lee M.H., Song H.S., Kim M.K., Jung J.S., Lee J.J., Kim H.J., Kim D.H. Interaction between BCL2 and interleukin-10 gene polymorphisms alter outcomes of diffuse large B-cell lymphoma following rituximab plus CHOP chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2009. V. 15. P. 2107–2115.
 190. Qin Z., Dai L., Bratoeva M., Slomiany M.G., Toole B.P., Parsons C. Cooperative roles for emmprin and LYVE-1 in the regulation of chemoresistance for primary effusion lymphoma. *Leukemia.* 2011. V. 25. P. 1598–1609.
 191. Griesmann H., Ripka S., Pralle M., Ellenrieder V., Baumgart S., Buchholz M., Pilarsky C., Aust D., Gress T.M., Michl P. WNT5A-NFAT signaling mediates resistance to apoptosis in pancreatic cancer. *Neoplasia.* 2013. V. 15. P. 11–22.
 192. Loi S., Pommey S., Haibe-Kains B., Beavis P.A., Darcy P.K., Smyth M.J., Stagg J. CD73 promotes anthracycline resistance and poor prognosis in triple negative breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. P. 11091–11096.
 193. Vias M., Burt G., Culig Z., Veerakumarasivam A., Neal D.E., Mills I.G. A role for neurotensin in bicalutamide resistant prostate cancer cells. *Prostate.* 2007. V. 67. P. 190–202.
 194. Miklos W., Heffeter P., Pirker C., Hager S., Kowol C., van Schoonhoven S., Stojanovic M., Keppler B., Berger W. Loss of phosphodiesterase 4D mediates acquired triapine resistance via Epac-Rap1-Integrin signaling. *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 84556–84574.
 195. Zhang Y., Zhang Y., Geng L., Yi H., Huo W., Talmon G., Kim Y.C., Wang S.M., Wang J. Transforming growth factor β mediates drug resistance by regulating the expression of pyruvate dehydrogenase kinase 4 in colorectal cancer. *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. P. 17405–17416.
 196. Han Z.C., Lu M., Li J., Defard M., Boval B., Schlegel N., Caen J.P. Platelet factor 4 and other CXC chemokines support the survival of normal hematopoietic cells and reduce the chemosensitivity of cells to cytotoxic agents. *Blood.* 1997. V. 89. P. 2328–2335.
 197. Mitchell M.I., Engelbrecht A.M. Circadian rhythms and breast cancer: The role of Per2 in doxorubicin-induced cell death. *J. Toxicol.* 2015. V. 2015. P. 392360.
 198. Zheng Y., Yang J., Qian J., Qiu P., Hanabuchi S., Lu Y., Wang Z., Liu Z., Li H., He J. et al. PSGL-1/selectin and ICAM-1/CD18 interactions are involved in macrophage-induced drug resistance in myeloma. *Leukemia.* 2013. V. 27. P. 702–710.
 199. Taoka Y., Matsumoto K., Ohashi K., Minamida S., Hagiwara M., Nagi S., Saito T., Kodera Y., Iwamura M. Protein expression profile related to cisplatin resistance in bladder cancer cell lines detected by two-dimensional gel electrophoresis. *Biomed. Res.* 2015. V. 36. P. 253–261.
 200. Brenner S., Klameth L., Riha J., Schölm M., Hamilton G., Bajna E., Ausch C., Reiner A., Jäger W., Thalhammer T., Buxhofer-Ausch V. Specific expression of OATPs in primary small cell lung cancer (SCLC) cells as novel biomarkers for diagnosis and therapy. *Cancer Lett.* 2015. V. 356. P. 517–524.
 201. Bernard M., Delabesse E., Novault S., Hermine O., Macintyre E.A. Antiapoptotic effect of ectopic TAL1/SCL expression in a human leukemic T-cell line. *Cancer Res.* 1998. V. 58. P. 2680–2687.
 202. Fukunaga-Kalabis M., Martinez G., Nguyen T.K., Kim D., Santiago-Walker A., Roesch A., Herlyn M. Tenascin-C promotes melanoma progression by maintaining the ABCB5-positive side population. *Oncogene.* 2010. V. 29. P. 6115–6124.

203. Li W., Zhai B., Zhi H., Li Y., Jia L., Ding C., Zhang B., You W. Association of ABCB1, β tubulin I, and III with multidrug resistance of MCF7/DOC subline from breast cancer cell line MCF7. *Tumor Biol.* 2014. V. 35. P. 8883–8891.
204. Hung T.-H., Hsu S.-C., Cheng C.-Y., Choo K.-B., Tseng C.-P., Chen T.-C., Lan Y.-W., Huang T.-T., Lai H.-C., Chen C.-M., Chong K.-Y. Wnt5A regulates ABCB1 expression in multidrug-resistant cancer cells through activation of the non-canonical PKA/ β -catenin pathway. *Oncotarget.* 2014. V. 5. P. 12273–12290.
205. Korinek V., Barker N., Moerer P., van Donselaar E., Huls G., Peters P.J., Clevers H. Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4. *Nat. Genet.* 1998. V. 19. P. 379–383.
206. Wechsler-Reya R.J., Scott M.P. Control of neuronal precursor proliferation in the cerebellum by Sonic Hedgehog. *Neuron.* 1999. V. 22. P. 103–114.
207. Zhang Y., Kalderon D. Hedgehog acts as a somatic stem cell factor in the Drosophila ovary. *Nature.* 2001. V. 410. P. 599–604.
208. Chan E.F., Gat U., McNiff J.M., Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in β -catenin. *Nat. Genet.* 1999. V. 21. P. 410–413.
209. Wechsler-Reya R., Scott M.P. The developmental biology of brain tumors. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 385–428.
210. Henrique D., Hirsinger E., Adam J., Roux I. Le, Pourquié O., Ish-Horowicz D., Lewis J. Maintenance of neuroepithelial progenitor cells by Delta–Notch signalling in the embryonic chick retina. *Curr. Biol.* 1997. V. 7. P. 661–670.
211. Ellisen L.W., Bird J., West D.C., Soreng A.L., Reynolds T.C., Smith S.D., Sklar J. TAN-1, the human homolog of the Drosophila Notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms. *Cell.* 1991. V. 66. P. 649–661.
212. Ardianto B., Sugimoto T., Kawano S., Kasagi S., Jauharoh S.N., Kurimoto C., Tatsumi E., Morikawa K., Kumagai S., Hayashi Y. The HPB-AML-I cell line possesses the properties of mesenchymal stem cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010. V. 29. P. 163.
213. Lee W.-J., Hah Y.-S., Ock S.-A., Lee J.-H., Jeon R.-H., Park J.-S., Lee S.-I., Rho N.-Y., Rho G.-J., Lee S.-L. Cell source-dependent in vivo immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells derived from the bone marrow and synovial fluid of minipigs. *Exp. Cell Res.* 2015. V. 333. P. 273–288.
214. Liu S., Yuan M., Hou K., Zhang L., Zheng X., Zhao B., Sui X., Xu W., Lu S., Guo Q. Immune characterization of mesenchymal stem cells in human umbilical cord Wharton’s jelly and derived cartilage cells. *Cell. Immunol.* 2012. V. 278. P. 35–44.
215. de Almeida P., Meyer E.H., Kooreman N.G., Diecke S., Dey D., Sanchez-Freire V., Hu S., Ebert A., Odegaard J., Mordwinkin N.M. et al. Transplanted terminally differentiated induced pluripotent stem cells are accepted by immune mechanisms similar to self-tolerance. *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 3903.
216. Cai Y.N., Dai X.H., Zhang Q.H., Hu R., Dai Z.M. Gene expression profiling of somatic and pluripotent cells reveals novel pathways involved in reprogramming. *Genet. Mol. Res.* 2015. V. 14. P. 12085–12092.
217. Kim Y.W., Kim H.-J., Bae S.-M., Kim Y.J., Shin J.-C., Chun H.-J., Rhie J.-W., Kim J., Kim H., Ahn W.S. Time-course transcriptional profiling of human amniotic fluid-derived stem cells using microarray. *Cancer Res. Treat.* 2010. V. 42. P. 82–94.
218. Steidl U., Schroeder T., Steidl C., Kobbe G., Graef T., Bork S., Pechtel S., Kliszewski S., Kuendgen A., Rohr U.P. et al. Distinct gene expression pattern of malignant hematopoietic stem and progenitor cells in polycythemia vera. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2005. P. 94–108.
219. Barbet R., Peiffer I., Hutchins J.R.A., Hatzfeld A., Garrido E., Hatzfeld J.A. Expression of the 49 human ATP binding cassette (ABC) genes in pluripotent embryonic stem cells and in early- and late-stage multipotent mesenchymal stem cells: Possible role of ABC

- plasma membrane transporters in maintaining human stem cell pluripotency. *Cell Cycle*. 2012. V. 11. P. 1611–1620.
220. Chen H.-F., Yu C.-Y., Chen M.-J., Chou S.-H., Chiang M.-S., Chou W.-H., Ko B.-S., Huang H.-P., Kuo H.-C., Ho H.-N. Characteristic expression of major histocompatibility complex and immune privilege genes in human pluripotent stem cells and their derivatives. *Cell Transplant*. 2015. V. 24. P. 845–864.
221. Sun D.X., Liao G.J., Liu K.G., Jian H. Endosialin-expressing bone sarcoma stem-like cells are highly tumor-initiating and invasive. *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 12. P. 5665–5670.
222. Peeters S.D.P.W.M., van der Kolk D.M., de Haan G., Bystrykh L., Kuipers F., de Vries E.G.E., Vellenga E. Selective expression of cholesterol metabolism genes in normal CD34+CD38– cells with a heterogeneous expression pattern in AML cells. *Exp. Hematol.* 2006. V. 34. P. 622–630.
223. Yang L., Ren Y., Yu X., Qian F., Bian B.-S.-J., Xiao H., Wang W., Xu S., Yang J., Cui W. et al. ALDH1A1 defines invasive cancer stem-like cells and predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2014. V. 27. P. 775–783.
224. Dey D., Pan G., Varma N.R.S., Palaniyandi S.S. Sca-1 + cells from fetal heart with high aldehyde dehydrogenase activity exhibit enhanced gene expression for self-renewal, proliferation, and survival. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. V. 2015. P. 1–8.
225. Wang Z., Li K., Guo X., Li X., Bu Y., Bai X., Zheng L., Huang Y. The prognostic roles of ALDH1 isoenzymes in gastric cancer. *Oncotargets. Ther.* 2016. V. 9. P. 3405.
226. Foo L.C., Dougherty J.D. Aldh1L1 is expressed by postnatal neural stem cells *in vivo*. *Glia*. 2013. V. 61. P. 1533–1541.
227. Chen Y., Peng C., Abraham S.A., Shan Y., Guo Z., Desouza N., Cheloni G., Li D., Holyoake T.L., Li S. Arachidonate 15-lipoxygenase is required for chronic myeloid leukemia stem cell survival. *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124. P. 3847–3862.
228. Kinder M., Wei C., Shelat S.G., Kundu M., Zhao L., Blair I.A., Pure E. Hematopoietic stem cell function requires 12/15-lipoxygenase-dependent fatty acid metabolism. *Blood*. 2010. V. 115. P. 5012–5022.
229. Yang C.-S., Chang K.-Y., Rana T.M. Genome-wide functional analysis reveals factors needed at the transition steps of induced reprogramming. *Cell Rep.* 2014. V. 8. P. 327–337.
230. Gerber J.M., Gucwa J.L., Esopi D., Gurel M., Haffner M.C., Vala M., Nelson W.G., Jones R.J., Yegnasubramanian S. Genome-wide comparison of the transcriptomes of highly enriched normal and chronic myeloid leukemia stem and progenitor cell populations. *Oncotarget*. 2013. V. 4. P. 715–728.
231. Long H., Xie R., Xiang T., Zhao Z., Lin S., Liang Z., Chen Z., Zhu B. Autocrine CCL5 signaling promotes invasion and migration of CD133+ovarian cancer stem-like cells via NF- κ B-mediated MMP-9 upregulation. *Stem Cells*. 2012. V. 30. P. 2309–2319.
232. Krathwohl M.D. Chemokines promote quiescence and survival of human neural progenitor cells. *Stem Cells*. 2004. V. 22. P. 109–118.
233. Wang J., Zhu Z., Huang Y., Wang P., Luo Y., Gao Y., Du Z. The subtype CD200-positive, chorionic mesenchymal stem cells from the placenta promote regeneration of human hepatocytes. *Biotechnol. Lett.* 2014. V. 36. P. 1335–1341.
234. Mahati S., Bolati D., Yang Y., Mao R., Zhang H., Bao Y. TMPRSS4 promotes cancer stem cell traits by regulating CLDN1 in hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 490. P. 906–912.
235. Zinner B., Gyöngyösi B., Babarczy E., Kiss A., Sobel G. Claudin 1 expression characterizes human uterine cervical reserve cells. *J. Histochem. Cytochem.* 2013. V. 61. P. 880–888.

236. Hiraoka A., Yano Ki K., Kagami N., Takeshige K., Mio H., Anazawa H., Sugimoto S. Stem cell growth factor: in situ hybridization analysis on the gene expression, molecular characterization and in vitro proliferative activity of a recombinant preparation on primitive hematopoietic progenitor cells. *Hematol. J. Off. J. Eur. Haematol. Assoc.* 2001. V. 2. P. 307–315.
237. Brandi J., Pozza E.D., Dando I., Biondani G., Robotti E., Jenkins R., Elliott V., Park K., Marengo E., Costello E. et al. Secretome protein signature of human pancreatic cancer stem-like cells. *J. Proteomics.* 2016. V. 136. P. 1–12.
238. Tye S.L., Gilg A.G., Tolliver L.B., Wheeler W.G., Toole B.B., Maria B.L. Hyaluronan regulates ceruloplasmin production by gliomas and their treatment-resistant multipotent progenitors. *Journal of Child Neurology.* 2008. P. 1221–1230.
239. Assou S., Le Carrouer T., Tondeur S., Ström S., Gabelle A., Marty S., Nadal L., Pantesco V., Réme T., Hugnot J.-P. et al. A meta-analysis of human embryonic stem cells transcriptome integrated into a web-based expression atlas. *Stem Cells.* 2007. V. 25. P. 961–973.
240. Rosinski K. V., Fujii N., Mito J.K., Koo K.K.W., Xuereb S.M., Sala-Torra O., Gibbs J.S., Radich J.P., Akatsuka Y., Van den Eynde B.J. et al. DDX3Y encodes a class I MHC-restricted H-Y antigen that is expressed in leukemic stem cells. *Blood.* 2008. V. 111. P. 4817–4826.
241. Xiao G., Cheng H., Cao H., Chen K., Tu Y., Yu S., Jiao H., Yang S., Im H.-J., Chen D. et al. Critical role of filamin-binding LIM protein 1 (FBLP-1)/migfilin in regulation of bone remodeling. *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 21450–21460.
242. Ji W., Yu Y., Li Z., Wang G., Li F., Xia W., Lu S. FGFR1 promotes the stem cell-like phenotype of FGFR1-amplified non-small cell lung cancer cells through the Hedgehog pathway. *Oncotarget.* 2016. V. 7. P. 15118–15134.
243. Coutu D.L., Francois M., Galipeau J. Inhibition of cellular senescence by developmentally regulated FGF receptors in mesenchymal stem cells. *Blood.* 2011. V. 117. P. 6801–6812.
244. Jin Y., Nie D., Li J., Du X., Lu Y., Li Y., Liu C., Zhou J., Pan J. Gas6/AXL signaling regulates self-renewal of chronic myelogenous leukemia stem cells by stabilizing β -catenin. *Clin. Cancer Res.* 2017. V. 23. P. 2842–2855.
245. Gely-Pernot A., Coronas V., Harnois T., Prestoz L., Mandairon N., Didier A., Berjeaud J.M., Monvoisin A., Bourmeyster N., De Frutos P.G. et al. An endogenous vitamin K-dependent mechanism regulates cell proliferation in the brain subventricular stem cell niche. *Stem Cells.* 2012. V. 30. P. 719–731.
246. Whissell G., Montagni E., Martinelli P., Hernando-Momblona X., Sevillano M., Jung P., Cortina C., Calon A., Abuli A., Castells A. et al. The transcription factor GATA6 enables self-renewal of colon adenoma stem cells by repressing BMP gene expression. *Nat. Cell Biol.* 2014. V. 16. P. 695–707.
247. Kubo H., Shimizu M., Taya Y., Kawamoto T., Michida M., Kaneko E., Igarashi A., Nishimura M., Segoshi K., Shimazu Y. et al. Identification of mesenchymal stem cell (MSC)-transcription factors by microarray and knockdown analyses, and signature molecule-marked MSC in bone marrow by immunohistochemistry. *Genes to Cells.* 2009. V. 14. P. 407–424.
248. Li H., Gao S., Huang H., Liu W., Huang H., Liu X., Gao Y., Le R., Kou X., Zhao Y. et al. High throughput sequencing identifies an imprinted gene, Grb10, associated with the pluripotency state in nuclear transfer embryonic stem cells. *Oncotarget.* 2017. V. 8. P. 47344–47355.
249. Bu Y., Jia Q.A., Ren Z.G., Zhang J.B., Jiang X.M., Liang L., Xue T.C., Zhang Q.B., Wang Y.H., Zhang L. et al. Maintenance of stemness in oxaliplatin-resistant hepatocellular carcinoma is associated with increased autocrine of IGF1. *PLoS One.*

2014. V. 9. P. e89686.
250. Li T.S., Cheng K., Lee S.T., Matsushita S., Davis D., Malliaras K., Zhang Y., Matsushita N., Smith R.R., Marbán E. Cardiospheres recapitulate a niche-like microenvironment rich in stemness and cell-matrix interactions, rationalizing their enhanced functional potency for myocardial repair. *Stem Cells*. 2010. V. 28. P. 2088–2098.
 251. Tominaga K., Shimamura T., Kimura N., Murayama T., Matsubara D., Kanauchi H., Niida A., Shimizu S., Nishioka K., Tsuji E. et al. Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells. *Oncogene*. 2017. V. 36. P. 1276–1286.
 252. Bendall S.C., Stewart M.H., Menendez P., George D., Vijayaragavan K., Werbowetski-Ogilvie T., Ramos-Mejia V., Rouleau A., Yang J., Bossé M. et al. IGF and FGF cooperatively establish the regulatory stem cell niche of pluripotent human cells *in vitro*. *Nature*. 2007. V. 448. P. 1015–1021.
 253. Tuccitto A., Tazzari M., Beretta V., Rini F., Miranda C., Greco A., Santinami M., Patuzzo R., Vergani B., Villa A. et al. Immunomodulatory factors control the fate of melanoma tumor initiating cells. *Stem Cells*. 2016. V. 34. P. 2449–2460.
 254. Bie Q., Sun C., Gong A., Li C., Su Z., Zheng D., Ji X., Wu Y., Guo Q., Wang S., Xu H. Non-tumor tissue derived interleukin-17B activates IL-17RB/AKT/ β -catenin pathway to enhance the stemness of gastric cancer. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 25447.
 255. Bie Q., Zhang B., Sun C., Ji X., Barnie P.A., Qi C., Peng J., Zhang D., Zheng D., Su Z. et al. IL-17B activated mesenchymal stem cells enhance proliferation and migration of gastric cancer cells. *Oncotarget*. 2017. V. 8. P. 18914–18923.
 256. Chen J., Hersmus N., Van Duppen V., Caesens P., Denef C., Vankelecom H. The adult pituitary contains a cell population displaying stem/progenitor cell and early-embryonic characteristics. *Endocrinology*. 2005. V. 146. P. 3985–3998.
 257. Sun M., Zhou W., Zhang Y.Y., Wang D.L., Wu X.L. CD44+ gastric cancer cells with stemness properties are chemoradioresistant and highly invasive. *Oncol. Lett.* 2013. V. 5. P. 1793–1798.
 258. An H., Kim J.Y., Oh E., Lee N., Cho Y., Seo J.H. Salinomycin promotes anoikis and decreases the CD44+/CD24-stem-like population via inhibition of STAT3 activation in MDA-MB-231 cells. *PLoS One*. 2015. V. 10. P. e0141919.
 259. Huang G.-S., Dai L.-G., Yen B.L., Hsu S. Spheroid formation of mesenchymal stem cells on chitosan and chitosan-hyaluronan membranes. *Biomaterials*. 2011. V. 32. P. 6929–6945.
 260. Perotti V., Baldassari P., Molla A., Vegetti C., Bersani I., Maurichi A., Santinami M., Anichini A., Mortarini R. NFATc2 is an intrinsic regulator of melanoma dedifferentiation. *Oncogene*. 2016. V. 35. P. 2862–2872.
 261. Kiani A., Habermann I., Haase M., Feldmann S., Boxberger S., Sanchez-Fernandez M.A., Thiede C., Bornhäuser M., Ehninger G. Expression and regulation of NFAT (nuclear factors of activated T cells) in human CD34+ cells: down-regulation upon myeloid differentiation. *J. Leukoc. Biol.* 2004. V. 76. P. 1057–1065.
 262. Katsuta E., Tanaka S., Mogushi K., Shimada S., Akiyama Y., Aihara A., Matsumura S., Mitsunori Y., Ban D., Ochiai T. et al. CD73 as a therapeutic target for pancreatic neuroendocrine tumor stem cells. *Int. J. Oncol.* 2016. V. 48. P. 657–669.
 263. Corradetti B., Meucci A., Bizzaro D., Cremonesi F., Lange Consiglio A. Mesenchymal stem cells from amnion and amniotic fluid in the bovine. *Reproduction*. 2013. V. 145. P. 391–400.
 264. Zhou J., Yi L., Ouyang Q., Xu L., Cui H., Xu M. Neurotensin signaling regulates stem-like traits of glioblastoma stem cells through activation of IL-8/CXCR1/STAT3 pathway. *Cell. Signal.* 2014. V. 26. P. 2896–2902.
 265. Song K., Kwon H., Han C., Zhang J., Dash S., Lim K., Wu T. Active glycolytic

- metabolism in CD133(+) hepatocellular cancer stem cells: regulation by MIR-122. *Oncotarget*. 2015. V. 6. P. 40822–40835.
266. Takubo K., Nagamatsu G., Kobayashi C.I., Nakamura-Ishizu A., Kobayashi H., Ikeda E., Goda N., Rahimi Y., Johnson R.S., Soga T. et al. Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2013. V. 12. P. 49–61.
267. Boucher H., Vanneaux V., Domet T., Parouchev A., Larghero J. Circadian clock genes modulate human bone marrow mesenchymal stem cell differentiation, migration and cell cycle. *PLoS One*. 2016. V. 11. P. e0146674.
268. Chen J.-J., Gao Y., Tian Q., Liang Y.-M., Yang L. Platelet factor 4 protects bone marrow mesenchymal stem cells from acute radiation injury. *Br. J. Radiol.* 2014. V. 87. P. 20140184.
269. Calaminus S.D.J., Guitart A., Sinclair A., Schachtner H., Watson S.P., Holyoake T.L., Kranc K.R., Machesky L.M. Lineage Tracing of Pf4-Cre Marks Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny. *PLoS One*. 2012. V. 7. P. e51361.
270. LeCouter J., Zlot C., Tejada M., Peale F., Ferrara N., Bv8 and endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor stimulate hematopoiesis and hematopoietic cell mobilization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004. V. 101. P. 16813–16818.
271. Ko C.H., Cheng C.F., Lai C.P., Tzu T.H., Chiu C.W., Lin M.W., Wu S.Y., Sun C.Y., Tseng H.W., Wang C.C. et al. Differential proteomic analysis of cancer stem cell properties in hepatocellular carcinomas by isobaric tag labeling and mass spectrometry. *J. Proteome Res.* 2013. V. 12. P. 3573–3585.
272. Leth-Larsen R., Terp M.G., Christensen A.G., Elias D., Kühlwein T., Jensen O.N., Petersen O.W., Ditzel H.J. Functional heterogeneity within the CD44 high human breast cancer stem cell-like compartment reveals a gene signature predictive of distant metastasis. *Mol. Med.* 2012. V. 18. P. 1109–1121.
273. Gerby B., Veiga D.F.T., Kros J., Nourredine S., Ouellette J., Haman A., Lavoie G., Fares I., Tremblay M., Litalien V. et al. High-throughput screening in niche-based assay identifies compounds to target preleukemic stem cells. *J. Clin. Invest.* 2016. V. 126. P. 4569–4584.
274. Baharvand H., Ashtiani S.K., Tae A., Massumi M., Valojerdi M.R., Yazdi P.E., Moradi S.Z., Farrokhi A. Generation of new human embryonic stem cell lines with diploid and triploid karyotypes. *Dev. Growth Differ.* 2006. V. 48. P. 117–128.
275. Souroullas G.P., Salmon J.M., Sablitzky F., Curtis D.J., Goodell M.A. Adult hematopoietic stem and progenitor cells require either Lyl1 or Scf for survival. *Cell Stem Cell*. 2009. V. 4. P. 180–186.
276. Chen C., Cao F., Bai L., Liu Y., Xie J., Wang W., Si Q., Yang J., Chang A., Liu D. et al. IKK β enforces a LIN28B/TCF7L2 positive feedback loop that promotes cancer cell stemness and metastasis. *Cancer Res.* 2015. V. 75. P. 1725–1735.
277. Quan Y., Zhang X., Xu S., Li K., Zhu F., Li Q., Cai X., Lu R. Tcf7l2 localization of putative stem/progenitor cells in mouse conjunctiva. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2016. V. 311. P. C246–C254.
278. Kohlscheen S., Wintterle S., Schwarzer A., Kamp C., Brugman M.H., Breuer D.C., Büsche G., Baum C., Modlich U. Inhibition of thrombopoietin/Mpl signaling in adult hematopoiesis identifies new candidates for hematopoietic stem cell maintenance. *PLoS One*. 2015. V. 10. P. e0131866.
279. Tucker R.P., Ferralli J., Schittny J.C., Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C and tenascin-W in whisker follicle stem cell niches: possible roles in regulating stem cell proliferation and migration. *J. Cell Sci.* 2013. V. 126. P. 5111–5115.
280. Hao J., Li T.-G., Qi X., Zhao D.-F., Zhao G.-Q. WNT/ β -catenin pathway up-regulates Stat3 and converges on LIF to prevent differentiation of mouse embryonic stem cells.

- Dev. Biol.* 2006. V. 290. P. 81–91.
281. Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic stem cells. *Adv. Cancer Res.* 2008. V. 100. P. 133–158.
282. Blum B., Benvenisty N. The tumorigenicity of diploid and aneuploid human pluripotent stem cells. *Cell Cycle.* 2009. V. 8. P. 3822–3830.
283. Dressel R. Effects of histocompatibility and host immune responses on the tumorigenicity of pluripotent stem cells. *Semin. Immunopathol.* 2011. V. 33. P. 573–591.
284. Martin G.R., Evans M.J. Differentiation of clonal lines of teratocarcinoma cells: formation of embryoid bodies *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975. V. 72. P. 1441–1445.
285. Mintz B., Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975. V. 72. P. 3585–3589.
286. Illmensee K., Mintz B. Totipotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cells cloned by injection into blastocysts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976. V. 73. P. 549–553.
287. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells.* 1978. V. 4. P. 7–25.
288. Li L., Neaves W.B. Normal stem cells and cancer stem cells: The niche matters. *Cancer Res.* 2006. V. 66. P. 4553–4557.
289. Ohlstein B., Kai T., Decotto E., Spradling A. The stem cell niche: theme and variations. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004. V. 16. P. 693–699.
290. Marthiens V., Kazanis I., Moss L., Long K., Ffrench-Constant C. Adhesion molecules in the stem cell niche – more than just staying in shape? *J. Cell Sci.* 2010. V. 123. P. 1613–1622.
291. Whetton A.D., Graham G.J. Homing and mobilization in the stem cell niche. *Trends Cell Biol.* 1999. V. 9. P. 233–238.
292. Voog J., Jones D.L. Stem cells and the niche: A dynamic duo. *Cell Stem Cell.* 2010. V. 6. P. 103–115.
293. O’Brien L.E., Bilder D. Beyond the niche: tissue-level coordination of stem cell dynamics. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2013. V. 29. P. 107–136.

Рукопись поступила в редакцию 29.03.2019.

Дата опубликования 30.04.2019.