

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.831-006:576.53

Поступила в редакцию 15.11.2017
Received 15.11.2017

Е. Ю. Черныш¹, Л. Н. Николаевич², Л. П. Пархач¹

¹Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

²Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ

Аннотация. Медуллобластома относится к группе злокачественных новообразований эмбрионального генеза и является самой распространенной злокачественной солидной опухолью у детей и подростков. Современные технологии лечения медуллобластомы, включающие хирургическое лечение в сочетании с радио-, химио- и адъювантной терапией, позволили значительно улучшить результаты лечения, однако показатель выживаемости еще далек от идеального. Сложность лечения заключается в том, что по своему клеточному составу опухоли гетерогенны, а разные клетки имеют различные уровни чувствительности к действию химиотерапевтических лекарственных средств. Среди популяции опухолевых клеток особо выделяют малочисленную группу стволовых клеток, которые являются важным звеном в инициации, поддержании и прогрессировании первичного и продолженного роста опухоли. Ключевыми свойствами опухолевых стволовых клеток являются неограниченные возможности самообновления, миграции в пределах паренхимы мозга, гипоксический тип метаболизма и локализация в максимально гипоксичных зонах опухоли. В работе проанализированы имеющиеся на сегодняшний день литературные данные об опухолевых стволовых клетках в медуллобластомах у детей, их основные маркеры и особенности, позволяющие им проявлять свойства химио- и радиорезистентности.

Ключевые слова: медуллобластома, опухолевые стволовые клетки, CD133, гетерогенность, головной мозг

Для цитирования: Черныш, Е. Ю. Опухолевые стволовые клетки в канцерогенезе медуллобластомы у детей / Е. Ю. Черныш, Л. Н. Николаевич, Л. П. Пархач // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 99–107.

Е. Y. Chernysh¹, L. N. Nikolaevich², L. P. Parkhach¹

¹Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ROLE OF CANCER STEM CELLS IN PEDIATRIC MEDULLOBLASTOMA CARCINOGENESIS

Abstract. Medulloblastoma refers to the group of malignant brain tumors of embryonic origin. It is the most common malignant primary tumor in children. Present-day technologies of medulloblastoma treatment include surgical methods combined with radio-, chemo- and adjuvant therapies allowed one to bring a vast improvement in results of tumor treatment. However, the survival rates are still far from ideal. Difficulties of treatment consist in tumor cell heterogeneity – various cells exhibit different properties and levels of sensitivity to chemotherapeutic drugs. Cell heterogeneity is an unsolved problem in oncology. Among the population of cancer cells is a small group of cancer stem cells, which is revealed to be the main element in initiation, maintenance and progression of a tumor growth. Cancer stem cell key properties are the unrestricted ability to self-renewal, migration within brain parenchyma, hypoxic type of metabolism and localization in the most hypoxic regions of tumor. We analyzed all literature data about medulloblastoma cancer stem cells in children, their main markers and properties, which allow them to express chemo- and radioresistance.

Keywords: medulloblastoma, cancer stem cells, CD133, heterogeneity, brain

For citation: Chernysh E. Y., Nikolaevich L. N., Parkhach L. P. Role of cancer stem cells in pediatric medulloblastoma carcinogenesis. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 99–107 (in Russian).

Медуллобластома – злокачественная нейроэктодермальная опухоль, развивающаяся из эмбриональных клеток и характеризующаяся инвазивным ростом. Ее генез связан с клетками наружного зернистого слоя мозжечка. Медуллобластома возникает в задней черепной ямке, как правило, из червя мозжечка и в крыше четвертого желудочка. Опухоль провоцирует развитие мозжечковой атаксии, обструктивной гидроцефалии и пареза черепных нервов как следствие

сдавления четвертого желудочка и его инфильтрации опухолью. Повышение внутричерепного давления приводит к развитию окклюзионной гидроцефалии и, возможно, к дислокационному синдрому, следствием которых являются необратимые морфофункциональные изменения структур головного мозга. Медуллобластома является наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга у пациентов детского возраста, составляя от 15 до 25 % от всех первичных опухолей центральной нервной системы у детей. Возрастной пик постановки диагноза приходится на возраст 3–6 лет. У 58 % пациентов наблюдается 5-летняя выживаемость.

Медуллобластома – одна из немногих опухолей центральной нервной системы, которая способна к метастазированию. Особенностью ее метастазирования является распространение опухолевых клеток по ликворным путям в мягкую оболочку головного и спинного мозга и эпендиму желудочков мозга. В 4–10 % случаев выявляются экстракраниальные метастазы: чаще – в костях (до 80 %), реже – в легких, печени, по брюшине.

При лечении медуллобластомы одним из основных критериев успешного прогноза является максимально полная ее резекция, однако она не всегда возможна. Остаточная опухоль отрицательно влияет на результаты лечения. Неблагоприятным считается размер остаточной опухоли более 1,5 см³. Диссеминация медуллобластомы на момент постановки диагноза также является нежелательным фактором и достоверно отрицательно влияет на прогноз лечения.

Опухолевые стволовые клетки. Поскольку различные типы медуллобластом происходят из разных клеток-предшественников и связаны с нарушениями в сигнальных путях, имеются отличия в прогнозе течения заболевания. На сегодняшний день предложено несколько теорий возникновения медуллобластом. Так, опухоли могут развиваться из нейрональных клеток-предшественников наружного зернистого слоя мозжечка и из плюрипотентных стволовых клеток субэпендимарного матрикса. Кроме того, опухоли могут возникать из обоих источников: клетки наружного зернистого слоя (особенно клетки бледных островков), которые иммунопозитивны для играющей важную роль в развитии и дифференцировке нейрональных клеток-предшественников *neurotrophin receptor p75NTR*, дают начало образованию опухолей десмопластического типа и небольшой части классических опухолей, а клетки вентрикулярного матрикса дают начало образованию медуллобластом классического типа [1]. Поэтому чрезвычайно актуальным является изучение клеточного состава опухоли и особенно ее немногочисленной популяции – опухолевых стволовых клеток (ОСК). Как известно, эти клетки способны к миграции, индукции роста опухоли и являются устойчивыми к лучевой и химиотерапии. По современным представлениям, к критериям, определяющим принадлежность культивируемых клеток к ОСК, относят следующие:

- а) генерацию кластеров клональных производных, формирующих нейросферы в культуре;
- б) самообновление и пролиферацию опухолевых клеток;
- в) дифференцировку с воспроизведением фенотипа клеток исходной опухоли;
- г) экспрессию иммуноцитохимических маркеров ОСК в нейросфероподобных клеточных кластерах [2].

Пока нет единого мнения о происхождении ОСК. Известно, что они могут образовываться как из нормальных стволовых клеток вследствие мутации, так и из зрелых опухолевых клеток под воздействием сигналов патологически измененного матрикса и микроокружения, что ведет к большому спектру гетерогенности, начиная с ниши ОСК. Последние схожи с нормальными стволовыми клетками, но, в отличие от них, функционируют нерегулируемым образом и являются важным звеном в инициации, поддержании и прогрессировании первичного и продолженного роста опухолей головного мозга. ОСК обладают высокой способностью к инвазии, стимулируют образование кровеносных сосудов, выделяют факторы подвижности клеток, а также характеризуются гиперэкспрессией генов множественной лекарственной устойчивости.

Количество ОСК в опухолевой массе медуллобластомы варьируется в широких пределах – от 2 до 45,4 % и зависит от типа медуллобластомы, стадии и степени агрессивности. Присутствие большого количества ОСК является плохим прогностическим признаком. Экспрессия гена *CD133* значительно выше в области рецидива опухоли, чем в первоначальном источнике, что обуславливает плохой прогноз заболевания (средняя продолжительность жизни после выявления роста опухоли на месте ее удаления составляет 13–18 мес.).

Клеточные маркеры опухолевых стволовых клеток. ОСК подобны нормальным нейрональным стволовым клеткам по экспрессируемым клеточным маркерам: CD133, CD15, нестину, CD44 и др. Одним из основных маркеров для изоляции ОСК из общей популяции опухолевых клеток и их идентификации считается CD133 (промнин-1). Введение nude-мышам с дефектным клеточным иммунитетом клеток ОСКCD133+ медуллобластомы приводит к развитию опухоли. Предполагается, что CD133 является организатором топологии клеточной мембраны, однако его функция пока не ясна. Клеточная часть этого маркера связывается с молекулами клеточной адгезии (кадгерин-1) и актиновыми микрофиламентами, что доказывает участие данного гликопротеина в адгезии и направленном движении клетки [3]. Наблюдается прямая корреляция между уровнем злокачественности опухоли и количеством содержащихся в ней CD133+ ОСК. Промитин является важным, но не абсолютным признаком наличия ОСК.

CD15 также может использоваться для идентификации ОСК в качестве дополнительного маркера [4]. Помимо ОСК этот опухолеассоциированный антиген представлен на нейронах взрослого мозга, прогениторных и эмбриональных клетках при развитии нервной системы. CD15+ клетки проявляют свойства ОСК – инициируют опухолевый рост, обладают повышенной пролиферативной активностью и способностью уклоняться от апоптоза. Повышенная экспрессия CD15 ассоциируется с плохим прогнозом. Однако в пределах одной опухоли количество CD133+ клеток, как правило, значительно превышает количество CD15+ клеток [5].

На поверхности ОСК может присутствовать маркер CD44, однако при медуллобластоме он не является критически важным. В отличие от глиобластомы, при которой наблюдается резко повышенная экспрессия CD44, при медуллобластоме его уровень приближен к уровню в здоровой ткани головного мозга [6]. Моноклональные антитела к CD44 ингибируют миграционную способность клеток, но не влияют на их жизнедеятельность и пролиферативную активность.

ОСК медуллобластомы способны образовывать нейросферы *in vitro* [7]. Изучение их гетерогенного состава показало, что в середине сферы преобладают опухолевые клетки CD271+/CD24+, в то время как повышенная экспрессия CD133 наблюдается у клеток с высоким пролиферативным потенциалом, способных к миграции [8].

Свойства опухолевых стволовых клеток. ОСК обладают теми же свойствами, что и нормальные стволовые клетки: способностью к самоподдержанию, асимметричному делению и образованию разнотипных клеток, адгезии, миграции. Они поддерживаются и стимулируются внеклеточными сигналами со стороны микроокружения и внутренней генетической программой самой стволовой клетки. CD133+ клетки медуллобластомы имеют тенденцию располагаться преимущественно в периваскулярной нише (рис. 1) [9]. Этим они схожи с нейрональными стволовыми клетками, которые способны к пролиферации в области плотностной микрососудистой сети. В субэпендимальном слое боковых желудочков и в области зубчатой извилины гиппокампа находится существенный для нейрогенеза васкулярный компонент ниши стволовых клеток. Вблизи сосудов на ОСК оказывают влияние секретируемые эндотелием факторы, которые стимулируют и ускоряют пролиферацию. ОСК индуцируют миграцию нормальных стволовых клеток в опухолевую ткань посредством секреции множества цитокинов. Возможна трансформация нейрональных стволовых клеток в ОСК. Этот процесс опосредован возникновением мутаций в генах *p53* и *PTEN*, которые в норме модулируют процессы транскрипции и репарации ДНК, пролиферации и апоптоза клетки.

Резистентность опухолевых стволовых клеток. Изучению химио- и радиорезистентности ОСК посвящено множество исследований, однако этот вопрос до сих пор остается открытым. Активно изучаются механизмы, посредством которых в CD133+ клетках происходят репарация ДНК после облучения, угнетение апоптоза, восстановление функции органелл [10]. Так, при инкубации клеток медуллобластомы с химиотерапевтическим препаратом циклопamidом, только CD133+ клетки не подвергались апоптозу, сохраняли активность и были резистентными к действию препарата. В этих клетках обнаружена гиперэкспрессия антиапоптотического гена *ливин-β* и гена *MRP-1*, которые обеспечивают резистентность клетки к лекарственным средствам. На активность ОСК влияет экспрессия молекул адгезии ICAM – подавление экспрессии этих молекул приводит к запуску апоптоза ОСК, что может быть использовано при разработке новых методов лечения опухолей головного мозга.

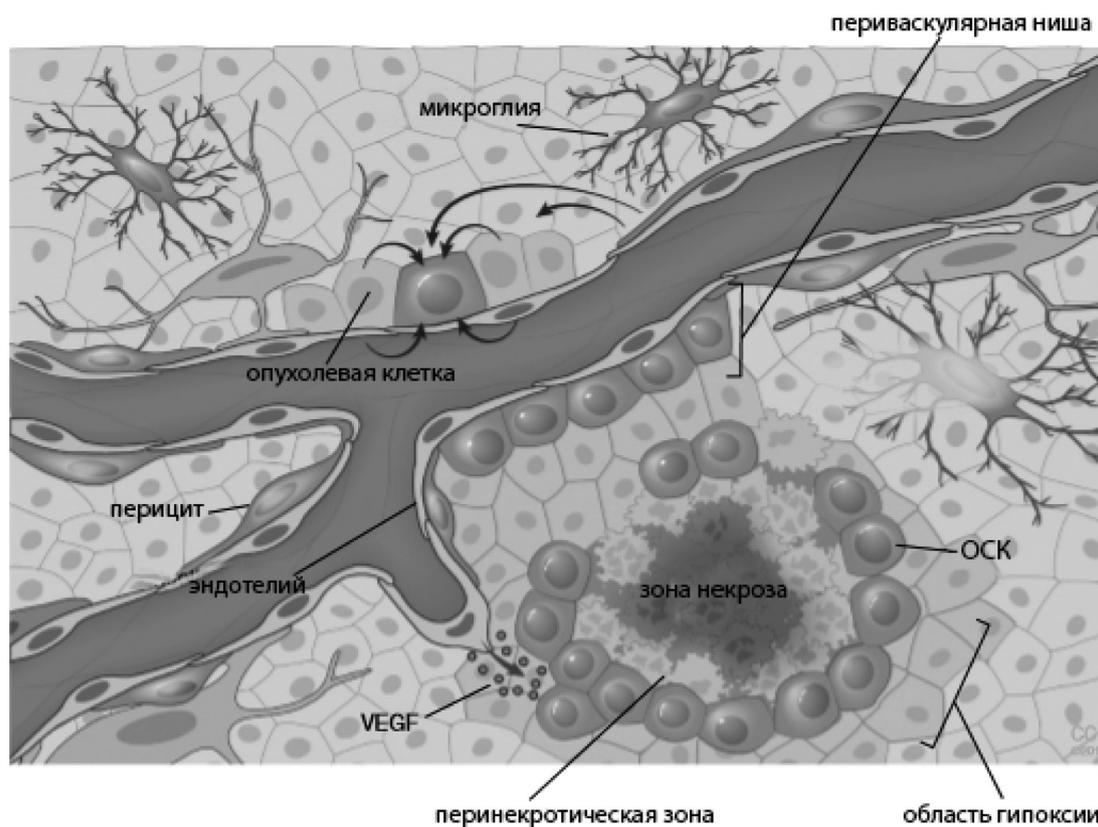


Рис. 1. Схематичное изображение клеточного строения и микроокружения опухоли головного мозга. Опухолевые клетки и опухолевые стволовые клетки находятся в постоянном взаимодействии с экзогенными сигналами микроглии, пероцитов, эндотелиальных клеток и другими неопластическими клетками. Эти взаимодействия опосредованы большим разнообразием ростовых факторов (например, VEGF), питательных веществ и т. д.

Fig. 1. Schematic representation of the cell structure and microenvironment of the brain tumor. Tumor cells and tumor stem cells are in constant interaction with exogenic signals of microglia, pericytes, endothelial cells and other nonplastic cells. These interactions are mediated by a variety of factors (for example, VEGF), nutritional substances, etc.

Авторы работы [7] сообщают, что им удалось выделить 2,9 % ОСК из общей популяции опухолевых клеток медуллобластомы. После того как эти ОСК подвергли воздействию лекарственного препарата Верапамил, который представляет собой ингибитор активности АВС-транспортных белков, обеспечивающих выведение химиотерапевтических препаратов из клетки и отвечающих за ее химиорезистентность, их количество сократилось до 0,4 %.

Генетические мутации в медуллобластомах в основном затрагивают такие сигнальные пути, как SHH, WNT, Notch, АКТ/PI3K [11]. Ведется активный поиск патологических сигнальных путей, вовлеченных в опухолевый процесс, а также влияющих на них средств. Например, ингибитор γ -секретазы вызывает блокаду сигнального каскада Notch, что приводит к замедлению опухолевого роста и снижению пролиферативной активности ОСК медуллобластомы, вплоть до инициации их апоптоза [12].

Молекула CD133 играет ключевую роль в гиперактивации внутриклеточного сигнального пути PI3K/АКТ. Ее цитоплазматический домен взаимодействует с регуляторной единицей p85 фермента PI3K, активируется АКТ (протеинкиназа) и запускается сигнальный путь, в результате которого происходит гиперэкспрессия генов антиапоптотических белков Bcl2, XIAP, Bcl-A1, сурвивина, активация циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ, белков множественной лекарственной устойчивости (MDR). Ингибирование АКТ значительно снижает резистентность ОСК медуллобластомы к лучевой и химиотерапии.

При сравнении радиорезистентности CD133+ и CD133- клеток медуллобластомы выяснилось, что первые проявляют немного большую устойчивость к лучевой терапии [13, 14]. В ОСК

ионизирующее излучение вызывает нарушения в структуре ДНК (двухцепочечные разрывы). Эти клетки сохраняют жизнеспособность за счет процессов репарации и в результате даже увеличивают свою численность. В ОСК репарация поврежденной ДНК происходит методом гомологической рекомбинации. CD133+ клетки характеризуются повышенной продукцией фермента Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), действие которого в сочетании с другими ферментами позволяет клетке с поврежденным геномом пройти контрольные точки клеточного цикла. Кроме того, в ответ на радиационное воздействие в ОСК происходит активация сигнального пути MAPK/PI3K, который отвечает за уход от апоптоза [12]. Исходя из изложенного выше, можно сделать вывод о важности дальнейшего изучения свойств ОСК медуллобластомы, их роли в развитии, прогрессировании и метастазировании опухоли.

Клональная гетерогенность опухолей. Актуальной проблемой в практической онкологии является также клональная гетерогенность опухолей. К настоящему времени выявлена вариабельность большинства опухолей по широкому спектру морфологических и функциональных показателей. Установлено также, что гетерогенность опухолевых клеток характеризуется фенотипическими, генетическими и эпигенетическими признаками. В процессе развития опухоли составляющие ее клетки претерпевают ряд изменений [15, 16]. Кроме того, в многочисленных публикациях описана гетерогенность опухолевых клеток по составу клеточных мембран и их антигенности; спектру маркеров клеточной поверхности, включая рецепторы ростовых факторов; по активности сигнальных путей, регулирующих пролиферацию, клеточный цикл, репарацию ДНК, апоптоз, функциональный ответ клеток на изменения условий внешней (внеклеточной) среды [15–18]. Различают несколько форм гетерогенности опухолей: межопухолевую, когда первично множественные опухоли в одном органе могут иметь различный фенотип; внутриопухолевую, когда каждая отдельная опухоль состоит из фенотипически и функционально гетерогенных опухолевых клеток [16].

Большинство исследований внутренней клональной гетерогенности опухоли основывается на изучении клеточной и клональной генетической гетерогенности [19]. Первая относится к генетическим различиям на уровне одиночных опухолевых клеток, а вторая определяет генетические различия, которые связаны с клональной экспансией. Существование клональной генетической гетерогенности было отмечено для множества злокачественных новообразований, включая лейкемию, рак молочной железы, рак простаты, колоректальный рак, рак пищевода, карциномы головы и шеи, рак мочевого пузыря и гинекологические карциномы [19].

В то же время остаются открытыми фундаментальные вопросы о причинах гетерогенности опухолей, механизмах ее формирования, значимости этого феномена для эволюции популяции опухолевых клеток и развития опухолевого процесса. С целью совершенствования методов диагностики и лечения гетерогенность опухолевых клеток требует дальнейшего изучения и анализа с позиций клинической онкологии.

Гетерогенными являются и клональные популяции опухолевых клеток. Показано, что при введении каждого клона опухолевых клеток бестимусным мышам различные опухоли могут расти гистологически. Считают, что такая гетерогенность в значительной мере возникает вследствие фенотипической пластичности и различной дифференциации стволовых клеток опухоли под влиянием сигналов микроокружения и, вероятно, некоторых стохастических клеточно-автономных механизмов. Относительный вклад в гетерогенность наследственных и ненаследственных механизмов все еще не ясен [20].

Существуют две основные концепции происхождения гетерогенности опухолевых клеток. Согласно первой, различные субтипы опухолевых клеток возникают из различных стволовых клеток (концепция стволовой клетки), а согласно второй, различные субтипы опухолевых клеток возникают вследствие несовпадающих генетических и/или эпигенетических изменений стволовой (мишеневой) клетки (концепция клональной эволюции) [19, 21]. А. Marusyka, К. Polak [19] считают, что при формировании гетерогенности конкретных опухолей обе концепции (или каждая из них) могут быть в определенной степени справедливы. Гетерогенность опухоли – это активное динамичное состояние, поддерживаемое как клеточными, так и неклеточными факторами. Гетерогенность опухоли имеет много уровней и молекулярных механизмов (еще не до конца раскрытых). Все они обеспечивают выживание и распространение (диссеминацию, коло-

низацию, метастазирование) популяции опухолевых клеток. Проблема клональной гетерогенности пока еще недостаточно изучена. Нужны новые подходы (включая математическое моделирование) для характеристики клональной гетерогенности различных типов и субтипов опухолей на разных стадиях их развития, а также для разработки новых лечебных воздействий.

Клональную гетерогенность опухоли следует учитывать в качестве прогностического критерия при разработке методов лечения. Например, С. С. Maley с соавт. [22] предлагают две стратегии противоопухолевой терапии. Согласно первой стратегии, можно подобрать определенное воздействие на опухоль, при котором выживут только клоны с низким злокачественным потенциалом, что приведет к исчезновению клонов с более высоким злокачественным потенциалом. Другая стратегия предполагает воздействовать на опухоль с целью повышения выживаемости чувствительных к определенной терапии клонов, чтобы позволить им достигнуть клонового преимущества, а затем, воздействуя на клоногенные опухолевые клетки с помощью другого вида лечения, добиться их исчезновения (рис. 2) [23].

Моделирование *in silico* подтверждает, что эти стратегии могут быть намного эффективнее по сравнению со стандартными цитотоксическими методами лечения [24].

Р. А. Gatenby с соавт. [24] недавно предложили другую стратегию – адаптивную терапию, в основе которой – использование разнородности опухолевых клеток. При этой вспомогательной терапии сначала применяется самая высокая допустимая доза цитотоксических препаратов с целью убить самые агрессивные клоны опухолевых клеток.

Тем не менее наши знания о гетерогенности опухолевых уже сегодня находят реализацию в диагностике и лечении онкологических пациентов. В отдельных исследованиях нами выявлена клональная гетерогенность опухолей головного мозга [25]. Кроме того, установлено, что клоногенные клетки с высоким потенциалом деления, формирующие в условиях *in vitro* многоклеточные клоны, резистентны к противоопухолевым лекарственным препаратам [26, 27].

Несмотря на возможную клиническую значимость, проблема клональной гетерогенности остается недостаточно изученной. Применение фотодинамической терапии в условиях воздействия на клональную гетерогенность опухоли может быть инновационным подходом направленного действия на пролиферацию клоногенных (стволовых) опухолевых клеток. Кроме того,

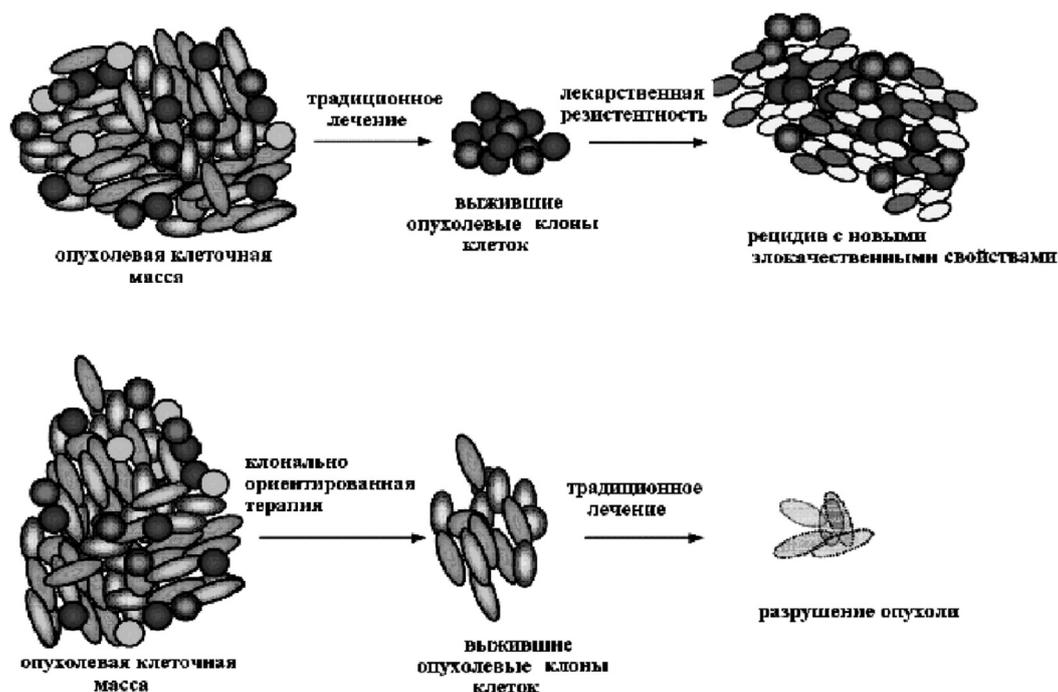


Рис. 2. Клонально ориентированная терапия опухолей [23]

Fig. 2. Clone-oriented therapy of tumors [23]

наряду с химиотерапией фотодинамическая терапия может стать более эффективным методом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Разработка и применение новых методов диагностики и химиотерапии с учетом клональной гетерогенности опухоли позволят избирательно влиять на опухолевые клоногенные клетки и препятствовать их метастазированию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Рыжова, М. В. Сравнительная характеристика молекулярно-генетических aberrаций в медуллоблостомах / М. В. Рыжова, Л. В. Шишкина // *Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. – 2012. – Т. 76, № 6. – С. 66–72.
2. Семенова, В. М. Возможности метода культивирования тканей в исследовании биологических свойств стволовых опухолевых клеток злокачественных глиом головного мозга / В. М. Семенова, Д. М. Егорова, Л. П. Стайно // *Клеточные культуры : информ. бюл.* – 2016. – Вып. 32. – С. 62–81.
3. Li, Z. CD133: a stem cell biomarker and beyond / Z. Li // *Experimental Hematology and Oncology*. – 2013. – Vol. 2, N 1. – P. 17.
4. Identification of CD15 as a marker for tumor-propagating cells in a mouse model of medulloblastoma / T.-A. Read [et al.] // *Cancer Cell*. – 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 135–147.
5. Pediatric medulloblastoma xenografts including molecular subgroup 3 and CD133+ and CD15+ cells are sensitive to killing by oncolytic herpes simplex viruses / G. K. Friedman [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18, N 2. – P. 227–235.
6. Differential expression of the CD44 molecule in human brain tumors / M. C. Kuppner [et al.] // *Intern. J. of Cancer*. – 1992. – Vol. 50, N 4. – P. 572–577.
7. Isolation and characterization of cancer stem cells from medulloblastoma / J. Liu [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. – 2015. – Vol. 14, N 2. – P. 3355–3361.
8. Deconstruction of medulloblastoma cellular heterogeneity reveals differences between the most highly invasive and self-renewing phenotype / L. C. Morrison [et al.] // *Neoplasia*. – 2013. – Vol. 15, N 4. – P. 384–398.
9. An epigenetic gateway to brain tumor cell identity / S. C. Mack [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2016. – Vol. 19, N 1. – P. 10–19.
10. Brain tumor stem cells: molecular characteristics and their impact on therapy / D. L. Schonberg [et al.] // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2014. – Vol. 39. – P. 82–101.
11. Aberrant signaling pathways in medulloblastomas: a stem cell connection / C. O. Rodini [et al.] // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2010. – Vol. 68, N 6. – P. 947–952.
12. Diaz, A. Therapeutic approaches to target cancer stem cells / A. Diaz, K. Leon // *Cancers*. – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 3331–3352.
13. Both CD133+ and CD133– medulloblastoma cell lines express ligands for triggering NK receptors and are susceptible to NK-mediated cytotoxicity / R. Castriconi [et al.] // *Europ. J. of Immunology*. – 2007. – Vol. 37, N 11. – P. 3190–3196.
14. Medulloblastoma stem cells: Promising targets in medulloblastoma therapy / G.-H. Huang [et al.] // *Cancer Science*. – 2016. – Vol. 107, N 5. – P. 583–589.
15. Heppner, G. H. Tumor heterogeneity / G. H. Heppner // *Cancer Research*. – 1984. – Vol. 44, N 6. – P. 2259–2265.
16. Visvader, J. E. Cells of origin in cancer / J. E. Visvader // *Nature*. – 2011. – Vol. 469, N 7330. – P. 314–322.
17. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma / M.-d.-M. Inda [et al.] // *Genes and Development*. – 2010. – Vol. 24, N 16. – P. 1731–1745.
18. Snijder, B. Origins of regulated cell-to-cell variability / B. Snijder, L. Pelkmans // *Nature Rev. Molecular Cell Biology*. – 2011. – Vol. 12, N 2. – P. 119–125.
19. Marusyk, F. Tumor heterogeneity: causes and consequences / F. Marusyk, K. Polak // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Rev. on Cancer*. – 2010. – Vol. 1805, N 1. – P. 105–117.
20. Pietras, A. Cancer stem cells in tumor heterogeneity / A. Pietras // *Advances in Cancer Research*. – 2011. – Vol. 112. – P. 255–281.
21. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications / E. T. Ruijter [et al.] // *J. of Pathology*. – 1996. – Vol. 180, N 3. – P. 295–299.
22. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma / C. C. Maley [et al.] // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38, N 4. – P. 468–473.
23. Немцова, М. В. Клеточная гетерогенность в опухоли / М. В. Немцова // *Мед. генетика*. – 2012. – Т. 11, № 11 (125). – С. 3–12.
24. Adaptive therapy / R. A. Gatenby [et al.] // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69, N 11. – P. 4894–4903.
25. Николаевич, Л. Н. Инновационные научные методы повышения эффективности диагностики и лечения глиом головного мозга / Л. Н. Николаевич, М. В. Талабаев // *Наука, инновации, инвестиции : сб. материалов 2-го Белорус.-Латв. форума, 11–12 дек. 2014 г. / БНТУ, Науч.-технол. парк БНТУ «Политехник»*. – Минск, 2014. – С. 49–51.
26. Николаевич, Л. Н. Изучение воздействия препарата «Арглабин» на глиальные опухоли / Л. Н. Николаевич, И. В. Залуцкий, М. А. Адекенов // *Рос. биотерапевт. журн.* – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 114.
27. Sensitivity of clonogenic human medulloblastoma tumor cells to influence of antitumoral preparation «Arglabin»: innovative approach / L. N. Nikolaevich [et al.] // *Science. Innovation. Production : proc. of the 3rd Belarus-Korea Forum (Oct. 16–17, 2014) / BNTU, Park of BNTU «Polytechnic»*. – Minsk, 2014. – P. 7–8.

References

1. Ryshova M. V., Shishkina L. V. Comparative analysis of molecular-genetical aberrations in medulloblastomas. *Voprosy neirohirurgii imeni N. N. Burdenko* [Burdenko's Journal of Neurosurgery], 2012, vol. 76, no. 6, pp. 66–72 (in Russian).
2. Semenova V. M., Egorova D. M., Stajni L. P. Possibilities of cultural method in investigation of cancer stem cells biological treats in malignant brain gliomas. *Kletochnye kul'tury: informatsionnyi byulleten* [Cell cultures: newsletter], 2016, iss. 32, pp. 62–81 (in Russian).
3. Li Z. CD133: a stem cell biomarker and beyond. *Experimental Hematology and Oncology*, 2013, vol. 2, no. 1, p. 17. DOI: 10.1186/2162-3619-2-17
4. Read T.-A., Fogarty M. P., Markant S. L., McLendon R. E., Wei Zh., Ellison D. W., Febbo Ph. G., Wechsler-Reya R. J. Identification of CD15 as a marker for tumor-propagating cells in a mouse model of medulloblastoma. *Cancer Cell*, 2009, vol. 15, no. 2, pp. 135–147. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.016
5. Friedman G. K., Moore B. P., Nan L., Kelly V. M., Etminan T., Langford C. P., Xu H., Han X., Markert J. M., Beierle E. A., Gillespie G. Y. Pediatric medulloblastoma xenografts including molecular subgroup 3 and CD133+ and CD15+ cells are sensitive to killing by oncolytic herpes simplex viruses. *Neuro-Oncology*, 2016, vol. 18, no. 2, pp. 227–235. DOI: 10.1093/neuonc/nov123
6. Kuppner M. C., Van Meir E., Gauthier T., Hamou M.-F., de Tribolet N. Differential expression of the CD44 molecule in human brain tumors. *International Journal of Cancer*, 1992, vol. 50, no. 4, pp. 572–577. DOI: 10.1002/ijc.2910500414
7. Liu J., Chi N., Zhang J. Y., Zhu W., Bian Y. S., Chen H. G. Isolation and characterization of cancer stem cells from medulloblastoma. *Genetics and Molecular Research*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 3355–3361. DOI: 10.4238/2015.april.13.15
8. Morrison L. C., McClelland R., Aiken Ch., Bridges M., Liang L., Wang X., di Curzio D., del Bigio M. R., Taylor M. D., Werbowetski-Ogilvie T. E. Deconstruction of medulloblastoma cellular heterogeneity reveals differences between the most highly invasive and self-renewing phenotype. *Neoplasia*, 2013, vol. 15, no. 4, pp. 384–398. DOI: 10.1593/neo.13148
9. Mack S. C., Hubert Ch. G., Miller T. E., Taylor M. D., Rich J. N. An epigenetic gateway to brain tumor cell identity. *Nature Neuroscience*, 2016, vol. 19, no. 1, pp. 10–19. DOI: 10.1038/nn.4190
10. Schonberg D. L., Lubelski D., Miller T. E., Rich J. N. Brain tumor stem cells: molecular characteristics and their impact on therapy. *Molecular Aspects of Medicine*, 2014, vol. 39, pp. 82–101. DOI: 10.1016/j.mam.2013.06.004
11. Rodini C. O., Suzuki D. E., Nakahata A. M., Pereira M. C. L., Janjoppi L., Toledo S. R. C., Okamoto O. K. Aberrant signaling pathways in medulloblastomas: a stem cell connection. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2010, vol. 68, no. 6, pp. 947–952. DOI: 10.1590/s0004-282x2010000600021
12. Diaz A., Leon K. Therapeutic approaches to target cancer stem cells. *Cancers*, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 3331–3352. DOI: 10.3390/cancers3033331
13. Castriconi R., Dondero A., Negri F., Bellora F., Nozza P., Carnemolla B., Raso A., Moretta L., Moretta A., Bottino C. Both CD133+ and CD133– medulloblastoma cell lines express ligands for triggering NK receptors and are susceptible to NK-mediated cytotoxicity. *European Journal of Immunology*, 2007, vol. 37, no. 11, pp. 3190–3196. DOI: 10.1002/eji.200737546
14. Huang G.-H., Xu Q.-F., Cui Y.-H., Li N., Bian X.-W., LvSh.-Q. Medulloblastoma stem cells: Promising targets in medulloblastoma therapy. *Cancer Science*, 2016, vol. 107, no. 5, pp. 583–589. DOI: 10.1111/cas.12925
15. Heppner G. H. Tumor heterogeneity. *Cancer Research*, 1984, vol. 44, no. 6, pp. 2259–2265.
16. Visvader J. E. Cells of origin in cancer. *Nature*, 2011, vol. 469, no. 7330, pp. 314–322. DOI: 10.1038/nature09781
17. Inda M.-d.-M., Bonavia R., Mukasa A., Narita Y., Sah D. W. Y., Vandenberg S., Brennan C., Johns T. G., Bachoo R., Hadwiger P., Tan P., DePinho R. A., Cavenee W., Furnari F. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma. *Genes and Development*, 2010, vol. 24, no. 16, pp. 1731–1745. DOI: 10.1101/gad.1890510
18. Snijder B., Pelkmans L. Origins of regulated cell-to-cell variability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2011, vol. 12, no. 2, pp. 119–125. DOI: 10.1038/nrm3044
19. Marusyk F., Polak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, 2010, vol. 1805, no. 1, pp. 105–117. DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.11.002
20. Pietras A. Cancer stem cells in tumor heterogeneity. *Advances in Cancer Research*, 2011, vol. 112, pp. 255–281. DOI: 10.1016/B978-0-12-387688-1.00009-0
21. Ruijter E. T., van de Kaa C. A., Schalken J. A., Debruyne F. M., Ruiter D. J. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *Journal of Pathology*, 1996, vol. 180, no. 3, pp. 295–299. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199611)180:3<295::AID-PATH663>3.0.CO;2-W
22. Maley C. C., Galipeau P. C., Finley J. C., Wongsurawat V. J., Li X., Sanchez C. A., Paulson T. G., Blount P. L., Risques R.-A., Rabinovitch P. S., Reid B. J. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma. *Nature Genetics*, 2006, vol. 38, no. 4, pp. 468–473. DOI: 10.1038/ng1768
23. Nemcova M. V. Cell heterogeneity in tumor. *Medicinskaya genetika* [Medical genetics], 2012, vol. 11, no. 11 (125), pp. 3–12 (in Russian).
24. Gatenby R. A., Silva A. S., Gillies R. J., Frieden B. R. Adaptive therapy. *Cancer Research*, 2009, vol. 69, no. 11, pp. 4894–4903. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-3658
25. Nikilaevich L. N., Talabaev M. V. Innovative scientific methods of improvement the effectiveness of glioma diagnostics and treatment. *Nauka, innovatsii, investitsii: sbornik materialov 2-go Belorussko-Latviiskogo foruma (11–12 dekabrya 2014 g.)* [Science, innovations, investments: a collection of materials of the 2nd Belarusian-Latvian Forum (December 11–12, 2014)]. Minsk, 2014, pp. 49–51 (in Russian).

26. Nikolaevich L. N., Zalutsky I. V., Adekenov S. M. Investigation the exposure to the drug “Arglabin” on the glial tumor. *Rossijski bioterapevticheski zhurnal* [Russian biotherapeutic journal], 2014, vol. 13, no. 1, p. 114 (in Russian).

27. Nikolaevich L. N., Zalutsky I. V., Talabaev M. V., Adekenov S. M., Sirota V. B. Sensitivity of clonogenic human medulloblastoma tumor cells to influence of antitumoral preparation «Arglabin»: innovative approach. *Science. Innovation. Production: Proceedings of the 3rd Belarus-Korea Forum (October 16–17, 2014)*. Minsk, 2014, pp. 7–8.

Информация об авторах

Черныш Елена Юрьевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: laoris@yandex.com.

Николаевич Лариса Николаевна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nikolarisa@tut.by.

Пархач Людмила Петровна – канд. биол. наук, доцент, ученый секретарь. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: parkhachlp@mail.ru.

Information about the authors

Elena Y. Chernysh – Researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skoriny Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: laoris@yandex.com.

Larisa N. Nikolaevich – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nikolarisa@tut.by.

Ludmila P. Parkhach – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Scientific Secretary. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skoriny Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: parkhachlp@mail.ru.