УДК 612.419:616-006.3.04

Мамчур А. А.

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

e-mail: faetoner@gmail.com

МОЖЛИВІСТЬ УЧАСТІ ТРАНСФОРМОВАНИХ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН В САРКОМОГЕНЕЗІ В ЯКОСТІ ПУХЛИНО-ІНІЦІЮЮЧИХ КЛІТИН

РЕЗЮМЕ

Останнім часом концепція ракових стовбурових клітин або пухлино-ініціюючих клітин набуває широкого визнання. Відповідно, збільшується кількість даних про участь останніх у процесах саркомогенезу. На даний момент активно вивчаються властивості пухлино-ініціюючих клітин. Відомо, що для них характерні самовідтворення, високий потенціал міграції, високий рівень резистентності до хіміотерапії. Дані характеристики також аналогічні для мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин (ММСК), які беруть участь в процесах регенерації. Вищенаведене може вказувати на ймовірність існування трансформованих аналогів ММСК в якості пухлино-ініціюючих клітин. В свою чергу, трансформовані ММСК можуть відрізнятися іммортальним фенотипом, обумовленим високим рівнем експресії теломерази, антигенним набором, генетичними та геномними змінами. Як наслідок, трансформовані ММСК набувають спроможності утворювати саркоми.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини; пухлино-ініціюючі клітини; саркомогенез

Мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини (ММСК) мають важливе значення в процесах регенерації. Відомо, що вперше ММСК були отримані Фріденштейном у вигляді фракції клітин кісткового мозку, які характеризувалися адгезією до пластикової поверхні та колоніє-утворенням під час їх культивування в умовах *ex vivo* [1,2]. Також слід сказати, що були відкриті ММСК з інших тканин: підшкірна жирова клітковина, м'язи, пуповинна кров та ін. На жаль, немає унікальних антигенних детермінантів, які характеризують ММСК, та все ж таки дані клітини багатьма дослідниками характеризуються як позитивні за *CD73*, *CD190*, *CD105*, *CD44*, та негативні за *CD45*, *CD34*, *CD31*. Також ММСК характеризуються здатністю до направленого диференціювання в остеогенному, адипогенному, хондрогенному, міогенному напрямку [3-8]. Крім того, ММСК кісткового мозку та підшкірної жирової клітковини характеризуються відносною легкістю отримання та їх нарощування в умовах *ex vivo*. Завдяки вищенаведеним властивостям ММСК, активно вивчаються перспективи їх застосування в регенеративній медицині та біоінженерії [9,10]. Слід сказати, що на сьогодніший день проводяться різноманітні дослідження застосування ММСК в клінічній практиці. Так, робляться спроби використання ММСК при лікуванні опіків, переломах кісток, дегенеративних ушкодженнях суглобів. Але для клінічного застосування необхідну кількість ММСК отримують шляхом культивування в умовах *ex vivo*, а також отриманий клітинний матеріал може підлягати процедурам заморозки для його подальшого збереження. Всі вище наведені процедури потенційно можуть призвести до генетичних змін ММСК з наступною їх трансформацією. Тому набуває актуальності проблема можливої небезпеки застосування ММСК в клінічній практиці з точки зору онкології.

Нещодавні дослідження визначили, що, на жаль, як людські, так і тваринні ММСК в певних умовах спроможні брати участь в процесах прогресії злоякісних пухлин та безпосередньо у процесах їх утворення. У першому випадку ММСК спроможні стимулювати ріст пухлин та їх метастазування як в якості компонента пухлинного мікрооточення [11-17], так і в якості імуносупресора [18-21]. Разом з тим, слід зауважити, що можлива стимуляція росту пухлин та їх метастазування мезенхімальними стовбуровими клітинами

є дискутивною, так як деякі дослідники вказують на їх протилежний ефект [22-24]. В другому випадку трансформовані ММСК виступають як ракові стовбурові клітини або пухлино-ініціюючі клітини. Між тим, існує розповсюджена точка зору, що людські мезенхімальні стовбурові клітини практично не проявляють здатності до спонтанної трансформації при їх тривалому культивування в умовах *ex vivo* [24,25], що суттєво їх відрізняє від ММСК мишей та щурів. Та деякі дослідники вказують на значну ймовірність спонтанної трансформації ММСК при їх тривалому культивуванні. Так, виявили відносну небезпеку культивування ММСК підшкірної жирової клітковини протягом 6-8 тижнів та значне збільшення ймовірності їх трансформації при культивуванні протягом 4 місяців (50% клітин долають фазу кризи та продовжують проліферувати) [26,27]. При цьому трансформовані ММСК набувають певних змін. Так, трансформовані ММСК можуть утворювати мікросфери під час росту в агарозному гелі, багато культур трансформованих ММСК спроможні рости при відсутності адгезії до поверхні. Крім того, трансформовані ММСК характеризуються збільшенням проліферативного потенціалу, більшим рівнем експресії теломерази.

Трансформовані ММСК мають певні відмінності від їх нормальних аналогів і в показниках антигенних детермінант. Так, трансформовані ММСК характеризуються більшою експресією *CD44*, *CD166*, в той час як *CD105* експресований менше. Окремі антигенні детермінанти, характерні для нормальних людських ММСК, а саме, *CD73*, *CD90*, та *Stro-1* взагалі не детектуються. Деякі дослідники вказують на значно обмежений їх потенціал до окремих видів диференціювання – після трансформації спостерігають значну редукцію диференціювання в адипогенному та ходрогенному напрямку. Натомість, у трансформованих ММСК спостерігають значно більший потенціал до остеогенного диференціювання у відповідних умовах. Та головною властивістю трансформованих стовбурових клітин може бути їх туморогенність. Так, група *G. Rosland* та співавт. провела оцінку туморогенної активності спонтанно трансформованих ММСК людини в умовах *in vivo* шляхом ін'єкції цих клітин імунодефіцитним мишам *NOD/SCID* [27]. Попередньо в трансформовані ММСК провели транс-дукцію гену *eGFP* для подальшого моніторингу можливої пухлинної прогресії. На 9 добу спостерігали перші вогнища пухлинного росту в легенях. Відповідно, у тварин, яким провели ін'єкцію нормальних ММСК, не спостерігали маніфестацію пухлинного процесу. При гістологічному аналізі пухлин виявили, що пухлини легень за морфологічними ознаками були епітеліоїдні, однак для них були характерні маркери як мезенхімального, так і епітеліального напрямку диференціювання. Аналогічні дослідження проводила група *Rubio*, але вже використовувала спонтанно трансформовані ММСК підшкірної жирової клітковини, отримані після тривалого культивування. Після ін'єкції даних клітин імунодефіцитним мишам спостерігали появу множинних вогнищ пухлинного росту у легенях, печінці, мозку, нирках і навіть серці [26]. Власне, вищенаведені дослідження доводять, що трансформовані МСК здатні ініціювати саркомогенез в організмі і тим самим виконувати роль пухлино-ініціюючих клітин.

ТЕОРІЯ РАКОВИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

У зв'язку з вищенаведеним, доцільно детальніше зупинитися на теорії ракових стовбурових клітин або пухлино-ініціюючих клітин. Перш за все слід зазначити, що терміни «ракові стовбурові клітини» та «пухлино-ініціюючі клітини» є синонімічними. Між тим, термін «ракові стовбурові клітини» більш розповсюджений в літературі, але він не завжди адекватно відображає тканинний ґенез пухлин і його використання обумовлено швидше даниною традиції.

Теорія ракових стовбурових клітин чи пухлино-ініціюючих клітин визначає утворення злоякісних пухлин з стовбурових клітин (стовбурових клітин дорослого організму в тому числі), чи їх прогеніторів з високим рівнем проліферативного потенціалу, внаслідок виникнення в останніх порушень генетичних програм, які регулюють регенерацію нормальних тканин. Крім того, на цей процес можуть впливати і зміни в умовах мікрооточення трансформованої стовбурової клітини. Внаслідок подібної ініціації пухлин утворюється своєрідна ієрархічна структура, яка ремінісцентна до процесів регенерації нормальної тканини. Власне ієрархія клітин в нормальній тканині та злоякісній пухлині передбачає на вершині стовбурову клітину, котра утворює пул прогеніторів з меншим проліферативним та диференціювальним потенціалом. Прогенітори, в свою чергу, утворюють термінальну ланку цієї ієрархічної структури – диференційовані клітини. Слід сказати, що в онкології тривалий час домінувала концепція клональної еволюції, яка передбачала однакову потенцію до туморогенезу всіх клітин пухлини. Концепція пухлино-ініціюючих клітин стверджує, що тільки трансформовані стовбурові клітини спроможні генерувати пухлину, базуючись на їх властивостях самовідновлення та значно більшого проліферативного потенціалу [28-31].

Також багато сарком різних локалізацій характеризуються резистентністю до цитотоксичних препаратів, що вказує на певну ремінісценцію з нормальними стовбуровими клітинами. Слід сказати, що найбільший рівень резистентності характерний для низько диференційованих сарком. Відомо, що ММСК гіперекспресують білки, які здатні виводити цитотоксичні речовини [32, 33, 34]. Наприклад, деякі дослідники вказують на експресію Р-глікопротеїну в останніх та зниження рівня його експресії в процесі диференціювання клітин [35]. Очевидно, що вищенаведені властивості не втрачаються і після трансформації ММСК і обумовлюють, в свою чергу, наявність рецидивів після проведення хіміотерапії. Крім того, певну аналогію з нормальними стовбуровими клітинами можна пояснити гетерогенністю клітин пухлин за рівнем проліферативного потенціалу та морфологічними властивостями. Відповідно, стовбурові клітини характеризуються асиметричним поділом, внаслідок якого з'являються *de novo* стовбурові клітини та більш диференційовані прогенітори зі значно меншим проліферативним потенціалом та іншими морфологічними характеристиками. Аналогічні процеси відбуваються і в пухлині, але вже з аберантною диференціацією. Відповідно до вищенаведеного, багато дослідників вказують на існування в гетерогенній популяції пухлини незначної фракції клітин, спроможних генерувати пухлини – пухлино-ініціюючі клітини. Дана концепція неодноразово підтверджувалась експериментально. Так, при перещепленні тваринам різних клітинних популяцій, похідних з різних пухлинних клітин, виявляють, що тільки одна з них туморогенна [28-31].

МОДЕЛІ САРКОМОГЕНЕЗУ, ОБУМОВЛЕНОГО ТРАНСФОРМОВАНИМИ ММСК

Слід зазначити, що на сьогоднішній день розглядається дві основні моделі саркомогенезу, обумовленого трансформованими ММСК в рамках концепції існування пухлино-ініціюючих клітин. Перша концепція ґрунтується на можливій трансформації ММСК на різних рівнях їх диференціації. Таким чином, дана модель пояснює існування сарком різного рівня диференціювання. Згідно цієї концепції, низько диференційовані саркоми утворюються внаслідок трансформації безпосередньо ММСК та ранніх їх прогеніторів. Відповідно, високо диференційовані саркоми утворюються внаслідок онкогенних мутацій в термінально диференційованих ММСК. В контексті цієї моделі фенотипічні характеристики та гістологічна структура саркоми визначаються в залежності від напрямку диференціації ММСК, стадії диференціації ММСК, на якій вона ініційована [36]. Наприклад, використовуючи дану модель, можна пояснити різні рівні диференціації остеосаркоми [36,37]. Також дана модель підтверджується профілем експресії генів високо диференційованих сарком, який збігається з профілем експресії генів, комітованих в тому чи іншому напрямку диференціювання ММСК. Наприклад, клітини хондросарком проявляють значну фенотипічну подібність зі зрілими хондроцитами. В той же час профіль генетичної експресії менш диференційованої форми саркоми проявляє більшу аналогію з профілем генетичної експресії преходрогенної стадії диференціювання ММСК [36,38].

Між тим існує й інша модель саркомогенезу, обумовленого трансформацією ММСК. Відповідно до цієї моделі, внаслідок мута-

цій в ММСК, останні набувають здатності до конститутивно активної симетричної та асиметричної проліферації. Внаслідок конститутивної проліферації ММСК утворюється пул пухлинних клітин з різними морфологічними властивостями, в яких, в свою чергу, відбуваються додаткові мутації (власне, цю неоднорідність і пояснюють генетичними змінами в останніх). В подальшому з'являється ймовірність утворення іммортализованого клону з частковою чи повною втратою здатності до диференціації і таким чином пояснюється утворення сарком з різним ступенем диференціювання [36].

МОЖЛИВІ ГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ ММСК, ЩО ІНІЦІЮЮТЬ САРКОМОГЕНЕЗ

В контексті вищенаведених концепцій саркомогенезу одним із його тригерів може виступати конститутивно активуюча мутація гену *TERT*, кодуючого теломеразу. Внаслідок чого МСК спроможні набувати іммортальний фенотип з необмеженим проліферативним потенціалом. Відомо, що висока ендогенна теломеразна активність спостерігається у 70-90% злоякісних тканин у багатьох іммортальних клітинних лініях. В той же час в нормальних ММСК не спостерігають значної активності даного фактору. Власне, внаслідок високої теломеразної активності ММСК здатні проходити період кризи під час культивування. Необмежена проліферативна активність може бути обумовлена гіперекспресією онкогенну *c-myc*. Відомо, що 30% ММСК, які минають стадію старіння, характеризуються підвищеною експресією онкогенну *c-myc*. Подальше збільшення експресії даного гену спостерігається у трансформованих ММСК. В свою чергу, гіперекспресія онкогену *c-myc* може бути обумовлена інактивуючими мутаціями в генах інгібіторів циклінзалежних кіназ сімейства *INK4* (білки *p15INK4B*, *p16INK4A*, *p18INK4C*, *p19INK4D*, які, як правило, здатні зв'язуватися з циклін-*D*-залежними кіназами *Cdk4* и *Cdk6*) [39,27]. Відомо, що при відсутності інгібуючої дії циклінзалежних кіназ останні спроможні фосфорилювати фактор *Rb*. У випадку фосфорилювання фактору *Rb* відбувається його дисоціація з транскрипційним фактором *E2F1*, внаслідок чого останній набуває здатності зв'язуватися з промотором онкогену *c-myc*, тим самим стимулюючи клітинну проліферацію. Необмежена проліферативна активність створює передумови для подальшого накопичення онкогенних мутацій. Відомо, що в умовах підвищеної проліферації значно погіршуються процеси репарації, внаслідок чого може підвищуватися рівень генетичної нестабільності [39]. При зростанні рівня генетичної нестабільності порушуються процеси проліферації, диференціації, які, власне, і призводять до появи туморогенного клону.

Як результат генетичної нестабільності трансформованих ММСК можуть бути різні хромосомні аберації, які обумовлюють дерегуляцію процесів їх нормальної диференціації та проліферації. Велику роль в процесах саркомогенезу відіграють так звані fusion-гени (гени – химери), які утворюються внаслідок хромосомних транслокацій. Присутність тих чи інших химерних генів використовується як діагностичний маркер різних сарком. Відомо, що для саркоми Юінга характерна експресія химерного гену *EWS-FLI-1*. Даний химерний ген розглядається як один з діагностичних маркерів саркоми Юінга. Але при трансдукції людських ММСК геном *EWS-FLI-1* не спостерігали туморогенезу в імунодефіцитних тваринах при введенні їм даних клітин. Хоча трансдуковані ММСК проявляли значну аналогію в патерні генетичної експресії з патерном генетичної експресії клітин саркоми Юінга людини. Очевидно, що для набуття трансдукованими ММСК здатності до туморогенезу (власне, набуття ними властивостей пухлино-ініціюючих клітин), необхідні додаткові генетичні зміни. Аналогічні дослідження проводили із застосуванням трансдукції химерного гену *FUS-CHOP,* присутність якого характерна для клітин фібросаркоми людини. Але після введення ММСК, трансдукованих даним химерним геном, також не спостерігали утворення пухлин [40]. Дослідники припускають, що для набування трансдукованими *FUS-CHOP* ММСК туморогенного потенціалу необхідна додаткова комбінація мутацій. Є припущення, що такою мутацією може бути інактивуюча мутація гену *p53* або його делеція. Вищенаведені дослідження вказують, що експресія подібних химерних генів в ММСК являється обов'язковою, але не достатньою умовою в туморогенезі. Дані генетичні порушення в саркомогенезі потребують подальшого дослідження [41].

ВИСНОВКИ

РЕЗЮМУЮЧИ ВИЩЕВИКЛАДЕНЕ, СЛІД ЗАЗНАЧИТИ, ЩО ЗА ПЕВНИХ ОБСТАВИН ТРАНСФОРМОВАНІ ММСК СПРОМОЖНІ ВИСТУПАТИ В РОЛІ РАКОВИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ЧИ ПУХЛИНО-ІНІЦІЮЮЧИХ КЛІТИН. НА ЦЕ ВКАЗУЮТЬ І ПЕВНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ, ЯКІ ВИЯВИЛИ ТУМОРОГЕННУ ПОТЕНЦІЮ ОСТАННІХ ПІСЛЯ СПОНТАННОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ В УМОВАХ ТРИВАЛОГО КУЛЬТИВУВАННЯ. ОЧЕВИДНО, ЩО ДАНИЙ ПРОЦЕС ДОВОЛІ СКЛАДНИЙ І, МОЖЛИВО, ПОТРЕБУЄ НЕ ТІЛЬКИ ВІДПОВІДНОЇ КОМБІНАЦІЇ ЗМІН В ГЕНЕТИЧНОМУ АПАРАТІ ММСК, А Й ВІДПОВІДНИХ ЗМІН В ЇХ МІКРООТОЧЕННІ. ВПЛИВ МІКРООТОЧЕННЯ НА ПРОЦЕС САРКОМОГЕНЕЗУ ЗА УЧАСТЮ ТРАНСФОРМОВАНИХ ММСК ТАКОЖ ВАЖЛИВИЙ В КОНТЕКСТІ ФОРМУВАННЯ РІЗНИХ ВИДІВ САРКОМ. ВІДОМО, ЩО МІКРООТОЧЕННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, В ТОМУ ЧИСЛІ І ММСК, СПРОМОЖНЕ КОМІТУВАТИ ЦІ КЛІТИНИ НА РІЗНІ НАПРЯМКИ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ. ТАКОЖ, В КОНТЕКСТІ КОНЦЕПЦІЇ ПУХЛИНО-ІНІЦІЮЮЧИХ КЛІТИН НАБУВАЄ АКТУАЛЬНОСТІ ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ММСК В КЛІТИННІЙ ТЕРАПІЇ, ТАК ЯК ІСНУЄ ЙМОВІРНІСТЬ ЇХ ТРАНСФОРМАЦІЇ ПІД ЧАС КУЛЬТИВУВАННЯ З МЕТОЮ ПОДАЛЬШОГО ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Augello A.* Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches [Text] / A. Augello, T.B. Kurth, C. Bari // European Cells and Materials. – 2010. – **Vol. 20**. – P. 121-133.
2. *Zhao-Jun Liu.* Velazquez Trafficking and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells [Text] / Zhao-Jun Liu, Ying Zhuge, C. Omaida // J CellBiochem. – 2009. – **Vol. 106, № 6**. – P. 984-991.
3. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): A comparison ofadult and neonatal tissue-derived MSC [Text] / *R. Hass, C. Kasper, S. Böhm, R. Jacobs* // Cell Communication and Signaling. – 2011. – **Vol. 9, № 12**. – P. 1-14.
4. Human Mesenchymal Stem Cells Self-Renew and Differentiate According to a Deterministic Hierarchy [Text] / *R. Sarugaser, L. Hanoun, A. Keating, W. L. Stanford, J. E. Davies* // PlosOne. – 2009. – **Vol. 4, № 8**. – P. e6498.
5. Adult stem cells from bone marrow (MSCs) isolated from different strains of inbredmice vary in surface epitopes, rates of proliferation, and differentiation potential [Text] / *A. Peister, J. A. Mellad, B. L. Larson, B. M. Hall, L. F. Gibson, D. J. Prockop* // Blood. – 2004. – **Vol. 103, № 5**. – P. 1662-1668.
6. Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cell sinmurine bone marrow. [Text] / *S. Morikawa, Y. Mabuchi, Y. Kubota, et al.* // J ExpMed. – 2009. – **Vol. 206, № 11**. – P. 2483-2496.

7. Anefficient method for isolation of murine bone marrow mesenchymal stem cells. [Text] / *S. Nadri, M. Soieimani, R. H. HosSeni, et al.* // Int. J. Dev. Biol. – 2007. – **Vol. 51**. – P. 723-729.
8. *Eslaminejad M.B.* Mesenchymal Stem Cell Isolation from the Removed Medium Rat's Bone Marrow Primary Culture and their Differentiation into Skeletal Cell Lineages. [Text] / *M. B. Eslaminejad, H. Nasarian, L. Taghiyar* // Yakhteh Medical Journal. – 2008. – **Vol. 10, № 1**. – P. 65-72.
9. Mesenchymal stem cells for tissue engineering and regenerative medicine. [Text] / *S. K. Tae, S. H. Lee, J. S. Park, et al.* // BiomedMater. – 2006. – **Vol. 1, № 2**. – P. 63-71.
10. *Caplan A. I.* Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. [Text] / *A. I. Caplan* // J CellPhysiol. – 2007. – **Vol. 213, № 2**. – P. 341-347.
11. Carcinoma-Associated Fibroblast–Like Differentiation of HumanMesenchymal Stem Cells. [Text] / *P. J. Mishra, R. Humeniuk, D. I. Medina, et al.* // CancerRes. – 2008. – **Vol. 68, № 11**. – P. 4331-4339.
12. Mesenchymal stem cells: flip side of the coin. [Text] / *P. J. Mishra, P. J. Mishra, J. W. Glod, et al.* // CancerRes. – 2009. – **Vol. 69, № 4**. – P. 1255-1258.
13. *Bergfeld S. A.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment. [Text] / *S. A. Bergfeld, Y. A. DeClerck* // CancerMetastasisRev. – 2010. – **Vol. 29, № 2**. – P. 249-261.
14. The role of mesenchymal stem cells in anti-cancer drug resistance and tumour progression. [Text] / *J. M. Houthuijzen, L. G. M. Daenen, J. M. L. Roodhart, et al.* // Br J Cancer. – 2012. – **Vol. 106, № 12**. – P. 1901-1906.
15. *Wong R. S. Y.* Mesenchymal Stem Cells: Angels or Demons? [Text] / *R. S. Y Wong* // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2011. – P. 1-8.
16. *Yen B. L.* Mesenchymal Stem Cells and Cancer — for Better or forWorse? [Text] / *B. L. Yen, M. L. Yen* // J. Cancer Mol. – 2008. – **Vol. 4, № 1**. – P. 5-9.
17. Effects of Inflammatory Factors on Mesenchymal Stem Cells and Their Role in the Promotion of Tumor Angiogenesis in colon Cancer [Text] / *Y. Liu, Z. P. Han, S.S. Zang, et al.* // J Biol Chem. – 2011. – **Vol. 286, № 28**. – P. 25007-25015.
18. The role of immunosuppression of mesenchymal stem cells in tissue repair and tumor growth [Text] / *Z. Han, Y. Jing, S. Zhang, et al.* // CellBiosci. – 2012. – **Vol. 2, № 1**. – P. 2-8.
19. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals [Text] / *F. Djouad, C. Plence, C. Bony, et al.* // Blood. – 2003. – **Vol. 102, №10**. – P. 3837-3844.
20. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. [Text] / *M. P. DeMiguel, S. Fuentes-Julian, A. Blazquez-Martinez, et al.* // Curr Mol Med. – 2012. – **Vol. 12, № 5**. – P. 574-591.
21. *LeBlanc K.* Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. [Text] / *K. Le Blanc, O. Ringdén* // J InternMed. – 2007. – **Vol. 262, №5**. – P. 509-525.
22. *Nakamizo A.* Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. [Text] / *A. Nakamizo* // Cancer Res. – 2005. – **Vol. 65, № 8**. – P. 3307-3318.
23. The growth inhibitory effect of mesenchymal stem cells on tumor cells in vitro and in vivo. [Text] / *Y. R. Lu , Y. Yuan, X. J. Wang, et al.* // Cancer Biol Ther. – 2008. – **Vol. 7, № 2**. – 245-251.
24. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma [Text] / *A. Y. Khakoo, S. Pati, S. A. Anderson, et al.* // J ExpMed. – 2006. – **Vol. 203, № 15**. – 1235-1247.
25. Adult human mesenchymal stem cell as target for neoplastic transformation [Text] / *N. Serakinci, P. Guldberg, J. S. Burns, et al.* // Oncogene. – 2004. – **Vol. 23, № 29**. – P. 5095-5098.
26. Spontaneous Human Adult Stem Cell Transformation [Text] / *D. Rubio, J. Garcia-Castro, M. C. Martín* // Cancer Res.—2005. – **Vol. 65, № 8**. – P. 3035-3039.
27. Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation. [Text] / *G.V. Røsland, A. Svendsen, A. Torsvik, et al.* // Cancer Res. – 2009. – **Vol. 69, № 13**. – P. 5331-5339.
28. Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. [Text] / *B.-B. S. Zhou, H. Zhang, M. Damelin, et al.* // NatureReviewsDrug Discovery. – 2009. – **Vol. 8.** – P. 806-823.
29. Cancer stem cells. [Text] / *W. Guo, J. L. Lasky, H. Wu, et al.* // PediatrRes. – 2006. – **Vol. 59, № 4**. – P. 59-64.
30. *Yi S.* Tumour-initiating stem cells in liver. [Text] / *S. Yi, K.J. Nan* // Cancer Biol. Ther. – 2008. – **Vol. 7, № 3**. – P. 325-330.
31. *Schatton T.* Identification and targeting of cancer stem cells. [Text] / *T. Schatton, N. Y. Frank, M. H. Frank* // Bio essays. – 2009. – **Vol. 31, № 10**. – P. 1038-1049.
32. CD117 and Stro-1identify osteosarcoma tumor-initiating cells associated with metastasis and drug resistance. [Text] / *A. S. Adhikari, N. Agarwal, B. M. Wood, et al.* // Cancer Res. – 2010. – **Vol. 70, № 11**. – P. 4602-4612.
33. Sphere-forming stem like cell populations with drug resistance in human sarcoma cell lines. [Text] / *H. Fujii, K. Honoki, T. Tsujiuchi, et al.* // Int J Oncol. – 2009. – **Vol. 34, № 5**.—P. 1381-1386.
34. Rodriguez R. Modeling sarcomagenesis using multipotent mesenchymal stem cells. [Text] / *R. Rodriguez, R. Rubio, P. Menendez* // Cell Res. – 2012. – **Vol. 22, № 1**. – P. 62-77.
35. P-glycoprotein expression in extracellular matrix formation of chondrogenic differentiation of human adult stem cells. [Text] / *S.G. Kim, C.H. Jeon, H.S. Suh, et al.* // Cell Biol Int. – 2007. – **Vol. 31, № 9** .—P. 1042-148.
36. *Mohseny A. B.* Concise review: mesenchymal tumors: when stem cells go mad. [Text] / *A. B. Mohseny, P. C. Hogendoorn* // Stem Cells. – 2011. – **Vol. 29, № 3**. – P. 397-403.
37. Osteosarcoma development and stem cell differentiation [Text] / *N. Tang, W. X. Song, J. Luo, et al.* // Clin Orthop Relat Res.—2008. – **Vol. 466, № 9**. – 2114-2130.
38. A chondrogenic gene expression signature in mesenchymal stem cells is a classifier of conventional central chondrosarcoma. [Text] / *S. Boeuf. P. Kunz, T. Hennig, et al.* // J Pathol. – 2008. – **Vol. 216, № 2**. – P. 158-166.
39. *Камилова Т. А.* Введение в молекулярную биологию канцерогенеза [Текст] / *Т. А. Камилова, А. А. Новик, В. Н. Цыган* // ГоэтарМед. М. – 2004. – С. 24-28.
40. *Funes J. M.* Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production [Text] / *J. M. Funes* // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2007. – **Vol. 104, № 15**. – P. 6223-6228.
41. *Rodriguez R.* Modeling sarcomagenesis using multipotent mesenchymal stem cells. [Text] / *R. Rodriguez, R. Rubio, P. Menendez* // Cell Res. – 2012. – **Vol. 22, № 1**. – P. 62-77.

СТАТТЯ НА САЙТІ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автор підтверджує відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 01.08.2014 р.
Прийнята до друку 10.10.2014 р.