

## СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

И.С. Брюховецкий<sup>1,4</sup>, А.С. Брюховецкий<sup>2,3</sup>, П.В. Мищенко<sup>1,4</sup>,  
И.А. Меркулов<sup>3</sup>, Ю.С. Хотимченко<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток

<sup>2</sup>Клиника восстановительной и интервенционной неврологии и терапии "Нейровита", г. Москва,

<sup>3</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России г. Москва

<sup>4</sup>Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, г. Владивосток

Современные методы лечения злокачественных опухолей головного мозга мало эффективны. Одна из причин заключается в ориентации всех существующих технологий и приемов на удаление всех неопластических клеток из организма. Понимание системных механизмов миграции стволовых клеток позволяет по-новому взглянуть на роль этого явления в развитии злокачественных опухолей. Миграция и «хоуминг» нормальных стволовых клеток, будучи изначально регуляторным процессом, обеспечивающим реваскуляризацию и ремоделирование области травматического или ишемического повреждения мозга, в канцерогенезе играют роль осевого проводника неопластического процесса. Использование феномена миграции и хоуминга стволовых клеток в опухолевый очаг в терапевтических целях открывает возможности преодоления гематоэнцефалического барьера, снижения токсичности химиотерапии и повышения эффективности лучевой терапии, делает возможным направленное воздействие на гипоксические зоны опухоли, позволяет непосредственно воздействовать на ключевые жизненные процессы опухолевых стволовых клеток. Эти аргументы позволяют считать системные механизмы направленной миграции и хоуминга стволовых клеток в неопластический очаг фундаментальной теоретической платформой для создания принципиально нового класса противоопухолевых, клеточных персонализированных препаратов.

*Ключевые слова:* опухоли мозга, стволовые клетки, метастазы в мозг, направленная миграция

### STEM CELL THERAPY OF MALIGNANT BRAIN TUMORS: REALITY AND PROSPECTS

Bryukhovetskiy I.S., Bryukhovetskiy A.S., Mischenko P.V., Merkulov I.A., Khotimchenko Y.S.

Modern methods for the treatment of malignant brain tumors are insufficiently effective. One reason for this is that the existing technologies and methods are focused on removing all neoplastic cells from the body. Understanding the mechanisms of systemic migration of stem cells provides a new view on the role of this phenomenon in the development of malignant tumors. Migration and homing of normal stem cells, being originally the regulatory process, ensuring revascularization and remodeling of ischemic or traumatic injury of brain, play a role of the axial conductor of neoplastic process in carcinogenesis. The use of the phenomenon of migration and homing of stem cells in the tumor center for therapeutic purposes opens the possibility of overcoming the blood-brain barrier, reducing the toxicity of chemotherapy and increasing the radiation therapy efficiency, makes possible the directed influence on the hypoxic zone of the tumor, can directly affect to the key life processes of tumor stem cells. These arguments allow to consider the mechanisms of systemic migration and homing of stem cells to neoplastic foci as a fundamental theoretical platform for the creation of a fundamentally new class of anti-cancer, cell personalized medicines.

*Key words:* brain tumor, stem cells, brain metastases, directed homing

## Введение

Опухоли головного мозга – одна из самых сложных, актуальных проблем медицины. Выживаемость по всем существующим протоколам комплексного лечения злокачественных глиом, составляющих более половины всех первичных новообразований мозга, редко превышает 12-15 месяцев [1-3]. Прогноз пациента с метастазами солидных опухолей в мозг не менее пессимистичен [4, 5]. Причины столь неутешительных результатов принято объяснять поздней диагностикой, высокой агрессивностью неопластического процесса, непроницаемостью гематоэнцефалического барьера и локализацией опухоли в непосредственной близости от жизненно важных центров мозга [6-11]. Но, возможно, одна из причин заключается в недостаточности наших знаний о биологии неопластических процессов в головном мозге и, как следствие, в несоответствии существующих методов терапии сложности поставленной задачи.

Традиционные методы лечения злокачественных опухолей (радикальная операция, облучение и химиотерапия) ориентированы на элиминацию из организма максимально большого числа неопластических клеток. Будучи эффективны при лечении новообразований различных локализаций, эти подходы ограничено применимы в случае инвазивных опухолей нервной системы. В этом ключе поиск новых терапевтических методов и подходов представляется особенно актуальным.

В последние годы внимание исследователей привлек феномен направленной миграции стволовых клеток к неопластическому очагу в мозге. Раскрытие системных нейробиологических механизмов этого процесса позволяет по-новому взглянуть на роль собственных стволовых клеток в развитии злокачественных опухолей и открывает перспективу создания принципиально нового метода противоопухолевой таргетной клеточной терапии. Цель данного обзора состоит в систематизации сведений по этому вопросу.

### Миграция стволовых клеток к очагу опухоли в мозге

Способность стволовых клеток направленно мигрировать, достигая области ишемического, травматического или неопластического повреждения в мозге впервые продемонстрирована группами Сары Бенедетти (2000) и Карен Эбоди (2006) [12-14].

Сегодня идентифицировано не менее 79 цитокинов и более 20 типов рецепторов, управляющих процессами направленной миграции различных типов стволовых клеток в норме и при патологии [15]. Осевая роль в этом вопросе отводится взаимодействию фактора SDF-1 $\alpha$  с рецептором всех типов стволовых клеток CXCR4 [16]. Активно обсуждается значение лиганд-рецепторных осей SCF\c-Kit [17], HGF\c-Met [18], VEGF\VEGFR [19], MCP-1\CCR2 [20], HMGB1\RAGE [21, 22] и uPA\uPAR [23, 24]. Дискутируется участие в процессе хоуминга стволовых клеток в опухоль IL 1-6,  $\beta$ 1 и  $\beta$ 2 интегринов, L-селектина и белков внеклеточного матрикса [25-27].

### Ось SDF-1 $\alpha$ \CXCR4 – главный регулятор трафика стволовых клеток

Обычно, лиганд взаимодействует с несколькими типами рецепторов, модулируя различные биологические эффекты. Однако хемокин семейства CXС – фактор SDF-1 $\alpha$  связывается только с рецептором CXCR4 [28]. Общебиологическое значение эффектов этой лиганд-рецепторной оси огромно. В эмбриональный период CDF-1 $\alpha$ /CXCR4 механизм управляет миграцией гемопоэтических стволовых клеток из эмбриональной печени в костный мозг и активно участвует в процессах органогенеза, а в постнатальном периоде является главным организатором процессов регенерации [29-31].

SDF-1 $\alpha$  – белковый продукт гена CXCL12, локализованного у человека в длинном плече десятой хромосомы. Он активно продуцируется в ответ на повреждение миокарда [32], скелетных мышц [33], печени [34], сетчатки глаза [35] и вещества головного мозга [14, 30]. В последнем случае, основным источником SDF-1 $\alpha$  являются активированные астроциты, микроглиальные элементы и клетки сосудистого эндотелия зоны неоплазии. Биологическим смыслом этого процесса является взаимодействие лиганда с универсальным рецептором клеточной поверхности всех типов стволовых клеток CXCR4 и активное привлечение их в область повреждения [36-38].

Взаимодействие SDF-1 $\alpha$ \CXCR4 оси стимулирует активацию кальциевых каналов, Рук-2, протеин-киназы С, фосфолипазы С -  $\gamma$ , внутриклеточных путей сигнальной трансдукции Nck, Crk, Crk-L, MARK p42\44-ELK-1 и PI-3K-AKT-NF-kB, STAT [16, 39]. Эффект выражается в противодействии процессам апоптоза, выживании, пролиферации и активной

продукции стволовыми клетками противовоспалительных и ангиогенных молекул, что позволяет отнести процессы таргетной миграции и хоуминга стволовых клеток к категории ключевых процессов тканевого гомеостаза [40].

Стволовые клетки злокачественных опухолей также имеют на своей поверхности рецептор CXCR4 [41-43]. В ответ на рост градиента SDF-1 $\alpha$  неопластические стволовые клетки способны выходить из своих ниш, инфильтровать окружающую ткань, проникать в кровяное русло, мигрировать на большие расстояния и метастазировать [44].

Доказано значение SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 оси в процессах хемотаксиса, адгезии и межклеточной передачи информации между нормальными и опухолевыми стволовыми клетками. Экспрессия белка-рецептора CXCR4 в стволовых клетках всех типов позитивно контролируется HIF-1[45], NF-kB[46], TGF- $\beta$ 1[47], IFN- $\alpha$  [48], VEGF [49], кортикостероидами [50], интерлейкинами IL-2, IL-4, IL-7 и лизофосфатидилхолином [51]. Молекулы C3a, des-ArgC3a, sICAM1, sVCAM1, фибриноген и гиалуроновая кислота усиливают, а гепарин, LPS, MIP-1 $\alpha$ , RANTES и полиеновые антибиотики подавляют процессы активной миграции стволовых клеток, индуцированные взаимодействием SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 оси [52].

#### **Взаимодействие SCF/c-Kit**

Фактор роста стволовых клеток (SCF или KL) – гемопоэтический ростовой фактор [53]. Рецептор к данному лиганду описан Акселем Ульрихом в 1987 г. как C-kit (CD117) рецептор тирозин-киназы III типа [54]. Он является обязательным компонентом клеточной поверхности гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток. Доказано непосредственное участие SCF/c-kit оси в поддержании пула циркулирующих гемопоэтических стволовых клеток, а также в механизмах, позволяющих этим клеткам возвращаться из системного кровотока в их ниши в костном мозге [55]. Более 90% нейральных стволовых и прогениторных клеток человека несут на своей поверхности рецептор c-kit [56]. Взаимодействие пары SCF/c-kit активирует многочисленные сигнальные каскады, включая RAS/ERK, PI3-K, JAK/STAT и Src-киназы, результатом чего становится направленная миграция, выживание и пролиферация стволовых клеток, как в области ишемического повреждения, так и в зоне неоплазии [57, 58].

Участие SCF/c-kit лиганд-рецепторной оси в канцерогенезе не вызывает сомнений. Доказана ее первостепенная роль в процессах метастазирования карциномы поджелудочной железы, инвазивного роста мультиформной глиобластомы, механизмах паранеопластического ангиогенеза и рекрутинге нормальных стволовых клеток в опухолевый очаг [59-61].

#### **Взаимодействие HGF/c-Met**

Фактор роста гепатоцитов (HGF или SF) – гликопротеин, обладающий сильной митогенной активностью в отношении гепатоцитов, меланоцитов, клеток сосудистого эндотелия, эпителиоцитов и неопластических клеток. Действие лиганда реализуется через рецептор трансмембранной тирозиновой киназы c-Met нормальных и опухолевых стволовых клеток [62].

Взаимодействие оси HGF/c-met снижает степень адгезии клеток, увеличивает их мобильность, индуцирует синтез многочисленных ферментов деградации межклеточного матрикса и индуцирует процессы миграции [63]. Очевидно, биологическим смыслом этого явления является скорейшее прибытие стволовых клеток в область повреждения для биоинформационной оценки ситуации и запуска процессов пролиферации или апоптоза.

Для опухолевых стволовых клеток злокачественных глиом и метастатических новообразований мозга взаимодействие пары HGF/c-met активирует Ras/MAPK, PI3K/Akt и ERK/JAK/p53 и ряд других путей внутриклеточной сигнальной трансдукции, и выступает как мощный стимулятор роста, ангиогенеза и терапевтической резистентности [65-67].

#### **Лиганд - рецепторное взаимодействие VEGF/VEGFR**

Роль VEGF/VEGFR лиганд-рецепторной оси в качестве одного из механизмов направленной миграции и хоуминга нейральных стволовых клеток доказана в эксперименте на моделях ишемических, травматических, нейродегенеративных и неопластических заболеваний мозга [68]. VEGF является одним из важнейших цитокинов, который в процессе эмбрионального развития, совместно с SDF-1 $\alpha$  обеспечивает перемещение пула пролиферирующих нейральных клеток на длительные дистанции, а в зрелом мозге обеспечивает направленную миграцию нейральных предшественников по роstralному миграционному тракту и моду-

лирует рекрутирует нейтральных стволовых клеток из нейроваскулярных ниш для мобилизации в область повреждения [69]. VEGF является одним из самых мощных индукторов ангиогенеза и клеточной миграции. Острая ишемия стимулирует движение нейробластов вдоль кровеносных сосудов в зону повреждения вещества мозга, где они запускают программы выживания и регенерации, обеспечивая реваскуляризацию поврежденного участка [70].

Взаимодействие VEGF\VEGFR оси стимулирует направленную миграцию как нормальных стволовых клеток к области повреждения в мозге, так и активизирует опухолевую инвазию и метастазирование. Продукция VEGF опухолевыми клетками резко повышается в ответ на гипоксию, при активации генов семейства HIF и Ras, что характерно для злокачественных глиом и метастатических опухолей головного мозга [71].

#### **Лиганд-рецепторный механизм MCP-1\CCR2**

Роль MCP-1\CCR2 оси в процессах направленной миграции и хоуминга стволовых клеток была открыта сравнительно недавно. В норме, лиганд MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) в организме млекопитающих и человека стимулирует хемотаксис моноцитов к области повреждения и является одним из профакторов воспалительной реакции [72]. Источником MCP-1 являются поврежденные астроциты, нейроны, микроглиальные элементы и неопластические клетки. Взаимодействие MCP-1 с рецептором CCR2 клеточной поверхности стволовых клеток иммобилизует их из эндоваскулярных ниш, изменяет направление движения потока нейробластов по ростральному тракту, индуцирует активную миграцию мультипотентных мезенхимальных клеток в область повреждения мозга, модулирует процессы пролиферации и дифференцировки [73, 74].

Неоднозначна роль этой лиганд-рецепторной пары в канцерогенезе. Очевидно, что противоопухолевые эффекты нейтральных стволовых клеток напрямую связаны с активацией MCP-1\CCR2 лиганд-рецепторной оси. Они могут быть опосредованы как гиперпродукцией нормальными стволовыми клетками TNF, так и сопряжены с активацией специфических TNFR рецепторов опухолевых стволовых клеток [75-77]. Однако нельзя умалять значение этого лиганд-рецепторного механизма для про-

цессов опухолевой инвазии, метастазирования и рекрутинга здоровых стволовых клеток в неопластический очаг.

#### **Лиганд-рецепторный механизм HMGB1\RAGE**

HMGB1 (High mobility group box 1protein) широко распространенный у млекопитающих и человека ядерный, не гистонный белок, необходимый для поддержания архитектуры хроматина. В клетке HMGB1, взаимодействуя с TBR, p53, Nox, Oct 1-4, стероидными рецепторами, многими вирусными белками, активно регулирует экспрессию генов [78]. Внеклеточная роль HMGB1 заключается в стимулировании активной миграции и пролиферации стволовых клеток [79-81]. Появление HMGB1 во внеклеточном пространстве является маркером острого повреждения или некроза, поскольку, в случае программируемой клеточной гибели, хроматин и связывающий его HMGB1 повреждается необратимо [82].

Повреждение вещества мозга рождает воспалительный ответ в виде рекрутирования в очаг нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также секреции большого числа хемокинов, цитокинов и металлопротеаз. Высвобождаясь из области повреждения, HMGB1 взаимодействует с рецептором RAGE стволовых клеток, что усиливает продукцию TNF, IL1, IL8, MCP-1, CDF-1 $\alpha$  и других факторов, рекрутирующих здоровые стволовые клетки [83].

Велико значение HMGB1\RAGE в канцерогенезе. Лиганд HMGB1, активируя матриксные металлопротеазы (ММР 2, ММР 9), уменьшает степень адгезии опухолевых стволовых клеток, стимулирует миграцию и рекрутинг нормальных стволовых клеток, и фактически является проводником неопластической инвазии и метастазирования [84-86].

#### **Лиганд-рецепторный механизм uPA\uPAR**

Считалось, что роль рецептора активатора урокиназы плазминогена (uPAR) состоит только в том, что связывающий его лиганд приводит к активации плазминогена и деградации внеклеточного матрикса. Сегодня выявлено множество путей внутриклеточной сигнальной трансдукции, которые способны активизировать взаимодействие лиганд-рецепторной пары uPA\uPAR [87]. Активизация uPA\uPAR оси способствует приобретению нормальными стволовыми клетками локомоторного феноти-

па, индуцирует ремодуляцию цитоскелета и стимулирует направленную миграцию в ишемический или неопластический очаг [88-90].

В свою очередь, активация uPAR-рецептора опухолевых стволовых клеток резко увеличивает их мобильность, снижает степень адгезии к межклеточному матриксу и сочетается с повышенной продукцией цитокинов и хемоаттрактантов (IL6, IL-8, MCP-1, HGF, HMGB1), рекрутирующих нормальные стволовые клетки в область неоплазии [91].

Таким образом, изучение молекулярно-биологических механизмов миграции и хоуминга стволовых клеток в неопластический очаг позволяет несколько иначе взглянуть на процессы опухолевой инвазии и метастазирования. Выраженный патотропизм стволовых клеток к зоне ишемического, травматического и неопластического повреждения представляет собой многоуровневый регуляторный механизм поддержания тканевого гомеостаза. Именно с этой целью стволовые клетки выходят из своих ниш и мигрируют в область повреждения, где модулируют процесса апоптоза, пролиферации или дифференцировки. Единство механизмов, обеспечивающих направленную миграцию нормальных и раковых стволовых клеток, позволяет рассматривать процесс метастазирования как один из вариантов хоуминга стволовых клеток.

#### **Гипоксия – ключевой фактор миграции стволовых клеток**

Гипоксия – наиболее критический параметр микроокружения опухолей мозга. Низкое парциальное напряжение кислорода в гипоксических зонах позволяет опухоли длительно сохранять клеточные элементы этих областей в недифференцированном состоянии. При парциальном напряжении кислорода между 0,01% и 5% в опухолевых клетках происходит арест клеточного цикла между  $G_0 \setminus G_1 \setminus G_s$  фазой, что фактически консервирует их потенциал [92-94].

В свою очередь, гипоксия, будучи максимально выражена в некоторых областях опухоли, приводит к гиперпродукции высоко активных молекул многочисленного семейства факторов индуцируемых гипоксией HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ .

HIF-1 $\alpha$  – маркер острой гипоксии. HIF-2 $\alpha$  экспрессируется в ответ на хроническую нехватку кислорода, является маркером высоко агрессивного опухолевого фенотипа и предиктором неблагоприятного прогноза [95].

Доказано резкое увеличение обоих маркеров

в ткани глиобластомы человека после стресса, вызванного дефицитом глюкозы. Увеличение продукции опухолевыми клетками гипоксических зон опухоли HIF-1 $\alpha$  сочеталось с гиперпродукцией SDF-1, SCF, uPA, VEGF, HGF и ряда других цитокинов и хемоаттрактантов, привлекающих в неопластический очаг стволовые клетки [96]. Посттранскрипционный сайленсинг HIF-1 $\alpha$  тормозит продукцию клетками опухоли этих цитокинов и блокирует направленную миграцию стволовых клеток в неопластический очаг, чего не наблюдается при инактивации других генов семейства HIF [97].

Известно более ста генов-мишеней для HIF-1 $\alpha$ , среди которых гены выживаемости, миграции, инвазии, пролиферации, ангиогенеза и дифференцировки [98]. HIF-1 $\alpha$ , играя критически важную роль в механизмах клеточного ответа на гипоксию, является главным фактором, активирующим экспрессию генов, ответственных за биосинтез биологически активных веществ, инициирующих процессы направленной миграции стволовых клеток в область повреждения.

При появлении в мозге злокачественной опухоли ситуация кардинально меняется [12, 14]. Стволовые клетки, достигая опухоли, скапливаются вокруг и инфильтрируют неопластическую ткань, где активно формируют кровеносные сосуды при максимальной интенсивности ангиогенеза неподалеку от некротических областей [67, 70].

Наряду с гипоксией, стресс – не менее важный фактор канцерогенеза. Клетки глиомы и ряда других опухолей мозга активно накапливают большое количество глутамата [99]. Одномоментное резкое высвобождение этого нейротрансмиттера вызывает оксидантный стресс и активирует процессы эксайтотоксичности, что вызывает перифокальную ишемию ткани мозга, окружающей опухоль. При этом, индуцированное HIF-1 $\alpha$  высвобождение цитокинов порождает процессы направленной миграции стволовых клеток в неопластический очаг, что позволяет опухоли их рекрутировать и использовать этот потенциал для интенсификации своих жизненных процессов [100].

В свою очередь, стволовые клетки, окружающие неопластический очаг, продуцируют большое количество TGF- $\beta$  и ряд иммуносупрессивных молекул, что позволяет опухоли «ускользнуть» от иммунологического надзора, а тесные контакты нормальных стволовых кле-

ток с неопластическими элементами делают возможным обмен генами, экзосомами с микроРНК и белками [101].

Таким образом, стрессовое воздействие опухоли на окружающее вещество мозга является стратегическим фактором неопластической инвазии. Вызванная стрессом гипоксия индуцирует экспрессию множества генов и синтез сигнальных белков, привлекающих в опухоль здоровые стволовые клетки. Их активное вовлечение в неопластический процесс позволяет опухоли прогрессировать, разрушает здоровую ткань мозга, порождая новые миграционные процессы.

Эти аргументы позволяют рассматривать индуцированную гипоксией миграцию стволовых клеток в опухолевый очаг как стратегически важное условие васкуляризации опухоли, создающее ряд особых предпочтений. Стволовые клетки, стереотаксически введенные в опухоль равномерно по ее массиву, активно противодействуют росту новообразования, покидая область введения, только следуя за клеткой, инфильтрирующей здоровую ткань [12, 102]. Логично предположить, что опухоль может рекрутировать только стволовые клетки, мигрировавшие к ней в ответ на рост градиента концентрации цитокинов и хемоаттрактантов, поскольку, в эксперименте *in vivo*, противоопухолевые эффекты стволовых клеток, инъекированных в неопластический узел, очевидны.

### **Новые методы противоопухолевой клеточной терапии**

Способность стволовых клеток мигрировать в область неоплазии, преодолевая при этом значительные расстояния от точки введения, стала основой для разработки ряда принципиально новых технологий адресной доставки терапевтических агентов непосредственно в опухолевую ткань. Адресная доставка фармакологических препаратов стволовыми клетками непосредственно к месту действия позволила преодолеть проблему непроницаемости гематоэнцефалического барьера, снизить токсичность химиотерапии, воздействовать на гипоксические зоны опухоли. Помимо транспорта химиотерапевтических препаратов, особо перспективными представляются инновационные методы высокоточной доставки в опухолевые клетки терапевтических генов, искусственных хромосом, антител, ферментов и специализированных наноконструкций, резко изменяющих течение биохимических процессов в неопластических клетках.

### **Доставка терапевтических генов**

Одна из первых попыток применения нейральных стволовых клеток для доставки терапевтических генов в очаг глиобластомы была предпринята в 2000 году [11]. В 2005 году успех эксперимента группы Карен Эбоди, позволивший редуцировать более 71% опухолевой массы с одновременным воздействием как на основной опухолевый узел, так и на его сателлиты, дал возможность говорить о принципиально новом направлении в терапии злокачественных опухолей [12, 103].

Преимущества клеточных биотехнологий перед вирусными носителями заключаются в большей емкости для терапевтического гена и отсутствии опасности инсерционного мутагенеза, вызванного интеграцией вируса в геном хозяина [104-106]. На сегодняшний день отработаны приемы суперселективной доставки в опухолевую ткань в мозге терапевтических генов р53 [107], IL12 [108], TRAIL [109], IFN- $\beta$  [110]. Совершенствование генно-терапевтических конструкций и создание искусственных хромосом открывает принципиально новые перспективы для использования не только транспортного, но и репаративного потенциала стволовых клеток при лечении опухолевых заболеваний.

### **Новая платформа терапии антителами**

Рекомбинантные моноклональные антитела являются важнейшим инструментом для лечения рака. Однако высокая токсичность, плохое проникновение в опухолевую ткань и неспособность преодолеть гематоэнцефалический барьер сильно ограничивают их применение в комплексном лечении инвазивных опухолей мозга. Стволовые клетки, направленно мигрирующие в ткань опухоли, могут стать принципиально новой платформой для терапии антителами, позволяющей элегантно преодолеть проблемы токсичности, и избирательно воздействовать на гипоксические зоны опухоли, недостижимые для фармацевтических субстанций, вводимых в системный кровоток [111]. Помимо функции «биологической помпы», доставляющей антитела в неопластический очаг, стволовые клетки могут служить источником их активной продукции. Лимитирующими факторами выступает потенциальная иммуногенность стволовых клеток и сложность выбора оптимальных клеточных линий, как и источников их получения [112].

Иммуногенность стволовых клеток – вопрос дискуссионный. Нейральные и мезенхимные

стволовые клетки обладают некоторой степенью «иммунных привилегий», которая эффективно защищает их от отторжения. В стабильном, не воспалительном состоянии, эти линии не экспрессируют антигенов II класса – главного комплекса гистосовместимости, и продуцируют только низкий уровень белков I класса (MHC I) и различные костимуляционные молекулы CD80, CD 86 [113]. Низкий уровень продукции стволовыми клетками триггерных белков и активное выделение противовоспалительных цитокинов гарантирует их выживание в условиях трансплантации и защищает от фатального воздействия НК-клеток [114].

Возможными путями преодоления проблемы иммунного отторжения является использование только аутологического клеточного материала, генетическая модификация клеток, фармакологическая иммуносупрессия, подбор клеточных линий, обладающих наилучшей туморотропностью, при оптимальной продолжительности их пребывания в опухолевом сайте [115].

#### **Таргетная доставка лекарственных молекул и наноконструкций**

Внедрение в медицинскую практику нанотехнологий открыло перспективы адресной доставки в неопластические клетки наноконструкций, содержащих противоопухолевые молекулы [116]. Преимущества очевидны: помимо избирательности и отсутствия типичных побочных эффектов системной химиотерапии, такой подход позволяет воздействовать на опухолевые стволовые клетки в гипоксических зонах злокачественных новообразований [117]. Активно отрабатывается идея доставки стволовыми клетками в гипоксические зоны опухоли радиоактивных изотопов, накопление которых нарушает привычное течение метаболических процессов, что резко увеличивает эффективность лучевой терапии, при минимуме побочных эффектов [118]. Перспективным материалом для транспорта в неопластический очаг являются нанокapsулы золота. Инкорпорируя их в стволовые клетки, можно создать в опухолевой ткани максимальную концентрацию этого металла с целью последующей фототермальной абляции новообразования [119-121].

#### **Биоинформационное воздействие**

Идея циторегуляторной терапии в настоящий момент активно прорабатывается. Отправной точкой концепции является тезис о том, что главной задачей стволовой клетки, мигри-

рующей в область повреждения мозга, или любого другого органа, является именно биоинформационная оценка обстановки и индукция соответствующих эффекторных функций – пролиферации, дифференцировки, апоптоза. Фундаментальную базу метода составляет феномен направленной миграции стволовых клеток в зону неоплазии, эффект молекулярной адгезии, эффект «рядом стоящего» и другие механизмы межклеточного биоинформационного обмена [102, 122].

Конечной целью биоинформационного воздействия репрограммированных стволовых клеток является запуск в неопластических клетках механизмов апоптоза. Модификация регуляторного сигнала трансплантируемых клеточных систем в заданном направлении может быть достигнута предобработкой химическими индукторами, облучением, генетической модификацией [123-125]. Стволовые клетки, индуцированные в направлении апоптоза, безопасны при трансплантации, поскольку риск формирования новых опухолей минимален.

Сегодня известно, что основу терапевтической резистентности инвазивных злокачественных новообразований мозга составляют «раковые» или опухолевые стволовые клетки [126-128]. Следует предположить, что если регуляторное воздействие модифицированных клеточных систем будет сфокусировано только на опухолевых стволовых клетках, это радикально улучшит показатели выживаемости по всем существующим терапевтическим протоколам. Однако технологии сегодняшнего дня позволяют только подойти к вопросу о принципиальных отличиях нормальной и опухолевой стволовых клеток [129, 130].

#### **Заключение**

Феномен направленной миграции стволовых клеток в область травмы, ишемического или неопластического поражения стал критически важным шагом в понимании процессов регенерации тканей центральной нервной системы и очередной ступенью к пониманию молекулярной биологии процессов канцерогенеза. Системные механизмы направленной миграции и хоуминга стволовых клеток к очагу повреждения в мозге или в любом другом органе представляют собой комплексную систему тканевого гомеостаза, которая управляет эффекторными функциями поврежденных клеток, модулируя процессы выживания и апоптоза, пролиферации и дифференцировки.

При появлении злокачественной опухоли ситуация в организме принципиально меняется. Высвобождение неопластическими клетками многочисленных агрессивных молекул индуцирует в прилежащих тканях оксидантный стресс, разрушает цитозольные структуры и, в конечном итоге, ведет к гибели нейронов и глияльных клеток, создавая оптимальные условия для опухолевой инвазии [131-133]. Гипоксическое повреждение клеточных элементов, окружающих зоны некроза, приводит к экспрессии генов семейства HIF, что запускает продукцию SDF-1 $\alpha$ , HMGB1, SCF, VEGF и других цитокинов, привлекающих стволовые клетки, что позволяет опухоли их рекрутировать, вовлекая в неопластический процесс. Если принять мутации генов нормальной стволовой клетки за отправную точку этого процесса, то очевидно, что метастазирование следует рассматривать как один из вариантов хоуминга опухолевых стволовых клеток.

Вышесказанное позволяет отнести процессы

миграции и хоуминга стволовых клеток к ключевым, системообразующим процессам в развитии злокачественных опухолей.

Изучение роли процессов направленной миграции и хоуминга стволовых клеток к опухолевому очагу уже сегодня позволяет использовать их как транспортных посредников для адресной доставки терапевтических генов, лекарственных молекул и специализированных наноконструкций в опухолевый очаг в мозге.

Очевидно, что основной мишенью их воздействия должны стать ключевые белки опухолевых стволовых клеток, напрямую связанные с процессами инвазии, ангиогенеза и метастазирования. Идентификация этих целей с помощью инновационных технологий многомерной биологии приведет к созданию принципиально нового класса противоопухолевых таргетных средств – персонифицированных клеточных препаратов, способных решительно улучшить показатели выживаемости нейроонкологических больных.

### Литература:

1. Stupp R., Mason W.P., van der Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987-96.
2. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolamide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The lancet oncology* 2009; 10(5):459-66.
3. Yabroff K.R., Harlan L., Zeruto C. et al. Patterns of care and survival for patients with glioblastoma multiforme diagnosed during 2006. *Journal of Neuro-Oncology* 2012; 14(3):351-59.
4. Chiou S.M. Survival of brain metastasis patients treated with gamma knife surgery alone. *Clin neurol neurosurg* 2013; 115(3):260-5.
5. Cai Y., Wang W.L., Xu B. et al. Survival status of stage IV non-small cell lung cancer patient after radiotherapy - a report of 287 cases. *Chinese journal of cancer* 2006; 25(11):1419-22.
6. Hwang S.W., Su J.M., Jea A. Diagnosis and management of brain and spinal cord tumors in the neonate. *Seminars in fetal and neonatal medicine* 2012; 17(4):202-6.
7. Fukuda H., Kubota K., Matsuzawa T. Pioneering and fundamental achievements of the development of positron emission tomography (PET) in oncology. *Tohoku J Exp Med* 2013; 230(3):155-69.
8. Pardridge W.M. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx: the journal of American society for experimental neuro therapeutics* 2005; 2(1):3-14.
9. Hayashi Y., Nakadava M., Kinoshita M. et al. Surgical strategies for nonenhancing slow-growing gliomas with special reference to functional reorganizations: review with own experience. *Neurol Med Chir* 2013; 53(7):438-46.
10. Narita Y. Current knowledge and treatment strategies for grade II gliomas. *Neurol Med Chir* 2013; 57(3):429-37.
11. Benedetti S., Pirola B., Pollo B. et al. Gene therapy of experimental brain tumors using neural progenitor cells. *Nature medicine* 2000; 6:447-50.
12. Aboody S.K., Broun A., Rainov G.N. et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: Evidence from intracranial gliomas.



PNAS 2000; 97(23): 12846-51.

13. Zhao D., Najbauer J., Annala J.A., et al. Human neural stem cell tropism to metastatic breast cancer. *Stem cells* 2012; 30: 314-25.

14. Aboody S.K., Najbauer J., Schmidt N.O. et al. Targeting of melanoma brain metastases using engineered neural stem/progenitor cell. *Neuro Oncol* 2006; 4: 119-26.

15. Horuk R. Chemokines receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12(4):313-35.

16. Kucia M., Reza R., Miecus K. et al. Trafficking of normal stem cell and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: Pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem cells* 2005; 23(7): 879-94.

17. Erlandson A., Larsson J., Forsberg-Nilsson K. et al. Stem cell factor is a chemoattractant and a survival factor for the CNS stem cell. *Experimental cell research* 2004; 301(2): 201-10.

18. Wonderegem R., Eday T.W., Mahieu F. HGF/SF and menthol increase human glioblastoma cell calcium and migration. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372(1):210-5.

19. Schmidt N.O., Prylecki W., Yang W. et al. Brain tumor tropism of transplanted human neural stem cells is induced by vascular endothelial growth factor. *Neoplasia* 2005; 7(6):623-29.

20. Widera D., Holtkamp W., Entschladen F. et al. MCP-1 induced migration of adult neural stem cells. *Eur J Cell Biol* 2004; 83(8):381- 87.

21. Palumbo R., Branchi M.E. High mobility group box 1 protein, a cue for stem cell recruitment. *Biochem Pharmacol* 2004; 68(6):1165-70.

22. Palumbo R., Galves B.G., Pusterla T. et al. Cell migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF- $\kappa$ B activation. *J Cell Biol* 2007; 179:33-40.

23. Asuthkar S., Gondi C.S., Nalla A.K. et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR)-mediated regulation of WNT/ $\beta$ -catenin signaling is enhanced in irradiated medulloblastoma cells. *J Biol Chem* 2012; 287(24):20576-89.

24. Gutova M., Najbauer J., Frank R.T. et al. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor mediate human stem cell tropism to malignant solid tumors. *Stem Cells* 2008; 26:1406-13.

25. Son B.R., Marquez-Curtis L.A., Kucia M. et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cell in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axis and involves matrix metalloproteinase. *Stem Cell* 2006; 24:1254-64.

26. Ziu M., Schmidt N.O., Cargioli T.G. et al.

Glioma-produced extracellular matrix influence brain tumor tropism of human neural stem cells. *J Neurooncol* 2006; 79(2):125-33.

27. Kendal S.E., Najbauer J., Johnston H.F. et al. Neural stem cell targeting of glioma is dependent on P13K signaling. *Stem Cells* 2008; 26(6):1575-86.

28. Rafi S., Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and proliferations. *Nature medicine* 2003; 9(6):702-12.

29. Bagry A., Gurney T., He X. et al. The chemokine receptor CXCR4 regulates migration of dentate granule cells. *Development* 2002; 129(18):4249-60.

30. Lazarini F., Tham T.N., Casanova P. et al. Role of the alpha chemokine stromal cell-derived factor (SDF-1) in the developing and mature central nervous system. *Glia* 2003; 42(2):139-48.

31. Werner L., Guzner-Gur H., Dotan I. Involvement of CXCR4/CXCR7/ CXCL12 interactions in inflammatory bowel disease. *Theranostics* 2013; 3(1): 40-46.

32. Abbott J.D., Huang Y., Liu D. et al. Stromal cell-derived factor play a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence injury. *Circulation* 2004; 110(21):3300-05.

33. Ratajczak M.Z., Majka M., Kucia M. et al. Expression of functional CXCR4 by muscle satellite cells and secretion of SDF-1 by muscle-derived fibroblasts is associated with presence of both muscle progenitors in bone marrow and hematopoietic stem/progenitor cells in muscles. *Stem Cell* 2003; 21:363-71.

34. Hatch H.M., Zeng D., Jorgensen M.L. et al. SDF-1 $\alpha$ /CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the injured liver of rats. *Cloning Stem Cells* 2002; 4(4):339-51.

35. Butler J.M., Guthrie S.M., Koc M. et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *J Clinical Invest* 2005; 115(1):86-93.

36. Cheng M., Qin G. Progenitor cell mobilization and recruitment: SDF-1; CXCR4;  $\alpha$ 4-integrin, and c-kit. *Prog Mol Biol Trans Sci* 2012; 111:243-64.

37. Cheng M., Zhou J., Wu M. et al. CXCR4-mediated bone marrow progenitor cell maintenance and mobilization is modulated by c-kit activity. *Circ Res* 2010; 107(9):1083-93.

38. Petit I., Szyper-Kravits M., Nagler A. et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nature immunol* 2002; 3(7):687-94.

39. Kucia M., Jankowski K., Reza R. et al. SDF-1/CXCR4 signaling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol* 2004; 35(3):233-45.

40. Crawford A.H., Chambers C., Franckin R.J.

Remyelination: the true regeneration of the central nervous system. *Journal of comparative pathology* 2013; 149(2-3):242-54.

41. Muller A., Homey B., Soto H. et al. Involvement of CXCR4 chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410:50-56.

42. Syn Y.X., Wang J., Shelburne C.E., et al. Expression of CXCR4 and CXCL12 (SDF-1) in human prostate cancers (PCa) in vivo. *J Cell Biochem* 2003; 89(3):462-73.

43. Porcile C., Bajetto A., Barbero S. et al. CXCR4 activation induces epidermal growth factor receptor transactivation in an ovarian cancer cell line. *Annals of the New York Academy of sciences* 2004; 1030: 162-69.

44. Geminder H., Sadi-Assif O., Goldberg L. et al. A possible role of CXCR4 and its ligand, the CXCL12 chemokine stromal cell-derived factor-1, in the development of bone marrow metastasis in neuroblastoma. *J Immunol* 2001; 167(8):4747-57.

45. Schioppa T., Uranchimeg B., Saccani A. et al. Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia. *J Exp Med* 2003; 198(9):1391-402.

46. Helbig G., Christopherson K.W., Bhat-Nakshatri P. et al. NF- $\kappa$ B promotes breast cancer cell migration and metastasis by including the expression of the chemokine receptor CXCR4. *J Biol Chem* 2003; 278(24):2163-38.

47. Franitza S., Kollet O., Bril A. et al. TGF- $\beta$ 1 enhances SDF-1  $\alpha$  induced chemotaxis and homing of naive T-cell by regulating CXCR4 expression and downstream cytoskeletal effector molecules. *Eur J Immunol* 2002; 32(1):193-202.

48. Yonezawa A., Morita R., Takaori-Kondo A. et al. Natural alpha interferon-producing cells respond to human immunodeficiency virus type 1 with alpha interferon production and migration into dendritic cells. *J Virol* 2003; 77(6):3777-84.

49. Guo J., Lou W., Ji Y. et al. Effects of CCR7, CXCR4 and VEGF on the lymph node metastasis on human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett* 2013; 5(5):1572-78.

50. Kim S.W., Kim H.Y., Lee H.G. et al. Dexamethasone and hypoxia upregulate CXCR4 expression in myeloma cells. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(7): 1163-73.

51. Li K.S., Huang Y.H., Ho C.Y. et al. The role of IL-8 and CDF-1\CXCR4 induced angiogenesis of laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2012; 48(6):507-15.

52. Han K.H., Hong K.H., Ko J. et al. Lisophosphatidylcholine up-regulates CXCR4 chemokine receptor in human CD4 T cells. *J Leukoc Biol* 2004; 76(1):195-202.

53. Anderson D.M., Williams D.E., Tushinski R. et

al. Alternate splicing of mRNAs encoding human mast cell growth factor and localization of the gene to chromosome 12q22-q24. *Cell growth and differentiation: the molecular biology journal of the American association for cancer research* 1991; 2(8):373-8.

54. Yarden Y., Kuang W.J., Yang-Feng T. et al. Human proto-oncogen C-kit a new cell surface receptor of tyrosine kinase for an unidentified ligand. *The EMBO journal* 1987; 6(11):3344-51.

55. Nervi B., Link D.C., Di Persio J.F. et al. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilizations. *Journal of cellular biochemistry* 2006; 99(3):690-705.

56. Ronstrand L. Signal transduction via the stem cell factor receptor c-kit. *Cellular and molecular life science* 2004; 61(19-20):2535-48.

57. Son B., Leah A., Marquez-Curtis et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases. *Stem cells* 2006; 24:1254-64.

58. Miyamoto K., Kobayashi T., Hayashi Y. et al. Involvement stem cell factor and c-kit in corneal wound healing in mice. *Molecular vision* 2012; 18:1505-15.

59. Liang J., Wu Y.L., Chen B.J. et al. The c-kit receptor-mediated signal transduction and tumor-related disease. *Int J Biol Sci* 2013; 9(5):435-43.

60. Zhang M., Ma Q., Hu H. et al. Stem cell factor\c-kit signaling enhances invasion of pancreatic cancer cells via HIF-1 $\alpha$  under normoxic conditions. *Cancer Lett* 2011; 303(2):108-17.

61. Sun L., Hui A.M., Su Q. et al. Neuronal and glioma derived stem cells factor induces angiogenesis within the brain. *Cancer Cell* 2006; 9(4):287-300.

62. Zhang Y., Fahrenholtz K.E., Yang Y. et al. Hepatocyte growth factor sensitizes brain tumor to c-MET kinase inhibition. *Clin Cancer Res* 2013; 19(6):1433-44.

63. Vogel S., Peters C., Etmann N. et al. Migration of mesenchymal stem cells towards glioblastoma cells depends on hepatocyte growth factor and is enhanced by aminolaevulinic acid-mediated photodynamic treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 431(3): 428-32.

64. Peres-Vargas J.C., Biondani P., Maggi C. et al. Role of cMET in the development and progression of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14(9):18056-77.

65. Li Y., Huang X., Zhang Q. et al. Phosphorylation of cMet tyrosine residues in murine ascitic hepatic cancer cell lines with different lymph node metastatic potentials. *Mol Med Rep* 2013; 8(2):655-61.

66. Blumenschein G.R., Mills G.B., Gonzalez-

- Angulo A.M. Targeting the hepatocyte-growth factor-cMET axis in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30(26):3287-96.
67. Breier G., Blum S., Peli J. et al. Transforming growth factor-beta and Ras regulate the VEGF\VEGF-receptor system during tumor angiogenesis. *Int J Cancer*. 2002; 97(2):142-8.
68. Hamerlik P., Lathia J.D., Rasmussen R. et al. Autocrine VEGF\VEGFR2-Neuropilin-1 signaling promotes glioma stem-like cells viability and tumor growth. *J Exp Med* 2012; 209(3):507-20.
69. Song G., Li Y., Jiang G. Role of VEGF\VEGFR in the pathogenesis of leukemias and as treatment targets (Review). *Oncol Rep* 2012; 28(6): 1935-44.
70. Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy. *Biol Pharm Bull* 2011; 34(12):1785-8.
71. Saharinen P., Eklund L., Pulkki K. et al. VEGF and angiopoietin signaling in tumor angiogenesis and metastasis. *Trends Mol Med* 2011; 17(7):347-62.
72. Widera D., Holtkamp W., Entschladen F. et al. MCP-1 induces migration of adult neural stem cells. *Eur J Cell Biol* 2004; 83:381-87.
73. Jarnagin K., Grunberger D., Mulkins M. et al. Identification of surface residues of the monocyte chemotactic protein 1 that affect signaling through the receptor CCR2. *Biochemistry* 1999; 38:16167-77.
74. Barna B.P., Pettay J., Barnett J.H. et al. Regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in adult human non-neoplastic astrocytes is sensitive to tumor necrosis factor (TNF) or antibody to the 55-kDa TNF receptor. *J Neuroimmunol* 1994; 50(1):101-7.
75. Schwamborn J., Lindecke A., Elvers M. et al. Microarray analysis of tumor necrosis factor alpha induced gene expression in U373 human glioma cells. *BMC genomics* 2003; 4(1):46.
76. Glabinski A.R., Bielecki B., Ransohoff R.M. Chemocine upregulations follows cytokine expression in chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *Scand J Immunol* 2003; 58:81-88.
77. Widera D., Mikenberg I., Elvers M. et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  triggers proliferation of adult neural stem cells viaIKK\NF-kB signaling. *BMC neurosci* 2006; 7:64.
78. Agresti A., Bianchi M.E. HMGB proteins and gene expression. *Curr Opin Genet Dev*. 2003; 13(2):170-8.
79. Wang H., Yang H., Tracey K.J. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. *J Inter Med* 2004; 255:320-31.
80. Yang H., Wang H., Czura C.G. et al. The cytokine activity of HMGB 1. *J leukoc biol* 2005; 78(1):1-8.
81. Hayakawa K., Pham L.D., Arai K. et al. High-mobility group box 1:an amplifier of stem and progenitor cell activity after stroke. *Acta neurochir. Suppl*. 2013; 118:31-8.
82. Taniquchi N., Carames B., Hsu E. et al. Expressions patterns and function of chromatin HMGB2 during mesenchymal cell differentiation. *JBiol Chem* 2011; 286(48):41489-98.
83. Scaffidi P., Mistelli T., Bianchi M.E. et al. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002; 418:191-5.
84. Xie J., Mendez J.D., Mendez-Valenzuela V. et al. Cellular signaling of the receptor for advanced glycation and products (RAGE). *Cellular signaling* 2013; 25(11):2185-97.
85. Chalmers S.A., Eidelman S.A., Ewer J.C. et al. A role for HMGB1, HSP 60 and Myd88 in growth of murine mammary carcinoma in vitro. *Cell Immunol* 2013; 282(2):136-45.
86. Kang R., Zhang Q., Zeh H.J. et al. HMGB1 in cancer: good, bad or both? *Clin Canc Res* 2013; 19(15):4046-57.
87. Selleri C., Montuori N., Ricci P. et al. Involvement of the urokinase-type plasminogen activator receptor in hematopoietic stem cell mobilization. *Blood* 2005; 105:2198-2205.
88. Noh H., Hong S., Huang S. Role of urokinase receptor in tumor progression and development. Role of urokinase receptor in tumor progression and development. *Theranostics* 2013; 3(7):487-95.
89. Franco P., Carotenuto A., Marcozzi C. et al. Opposite modulation of cell migration by distinct subregions of urokinase connecting peptide. *Chem-biochem* 2013; 14(7):882-9.
90. Veeravalli K.K., Rao J.S. MMP-9 and uPAR regulated glioma cell migration. *Cell adhesion and migration* 2012; 6(6):509-12.
91. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F. et al. Stem cell, cancer, and cancer stem cell. *Nature* 2001 Nov 1;414(6859):105-11.
92. Zhao D., Najbauer J., Garcia E. et al. Neural stem cell tropism to glioma: critical role of tumor hypoxia. *Mol Canc Res* 2008; 6(12): 1819 - 29.
93. Gardner L.B., Li Q., Park M.S. et al. Hypoxia inhibits G1\S transition through regulation of p27 expression. *J Biol Chem* 2001; 276:7919-26.
94. Goda N., Ryan H.E., Khadivi B. et al. Hypoxia inducible factor 1alpha is essential for cell cycle arrest during hypoxia. *Mol Cell Biol* 2003; 23:359-69.
95. Holmquist-Mengelbier L., Fredlund E., Lofsterdt T. et al. Recruitment of HIF-1alpha and

HIF-2alpha to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2alpha promotes an aggressive phenotype. *Cancer cell* 2006; 10:413-23.

96. Kolenda J., Jensen S.S., Aaberg-Jessen C. et al. Effects of hypoxia on expression of a panel of stem cell and chemoresistance markers in glioblastoma derived spheroids. *J Neurooncol* 2011; 103:43-58.

97. Favaro E., Nardo G., Persano L. et al. Hypoxia inducible factor-1(alpha) inactivation unveils a link between tumor cell metabolism and hypoxia induced cell death. *Am J Pathol* 2008; 173:1186-1201.

98. Zagzag D., Zhong H., Scalzitti J.M. et al. Expression of hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer* 2000; 88:2606-18.

99. Sontheimer H. Malignant gliomas: perverting glutamate and ion homeostasis for selective advantage. *Trends neurosci* 2003; 26:543-49.

100. Lofsterdt T., Fredlund E., Holmquist-Mengelbier L. et al. Hypoxia inducible factor 2 alpha in cancer. *Cell cycle* 2007; 6(8):919-26.

101. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Canc* 2003; 3:721-32.

102. Брюховецкий А.С. Клеточные технологии в нейроонкологии: циторегуляторная терапия глиальных опухолей головного мозга. М.: Издательская группа РОНЦ; 2011.

103. Najbauer J., Huszthy P.C., Barish M.E. et al. Cellular host responses to gliomas. *PLoS One* 2012;7(4):e35150.

104. Nakamizo A., Marini F., Amano T. et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 2005; 65(8): 3307-18.

105. Kazuki Y., Oshimura M. Toward gene and cell therapy using human artificial chromosome. *Nichon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* 2011; 69(12):2142-7.

106. Kazuki Y., Oshimura M. Human artificial chromosomes for gene delivery and development of animal models. *Mol Ther* 2011; 19(9):1591-601.

107. Yamadas S., Kanno H., Kawahara N. Transmembrane peptide therapy for malignant gliomas by use of a peptide derived from the MDM2 binding site of p53. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):7-14.

108. Ryu C.H., Park S.H., Park S.A. et al. Gene therapy of intracranial glioma using interleukin 12-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Human gene therapy* 2011; 22(6):733-43.

109. Bo Y., Guo G., Yao W. MiRNA mediated tumor specific delivery of TRAIL reduced glioma growth. *J Neurooncol* 2013; 112(1):27-37.

110. Kuwashima N., Nishimura F., Eguchi J. et al. Delivery of dendritic cells engineered to secrete IFN-

alpha into central nervous system tumors enhances the efficacy of peripheral tumor cell vaccines: dependence on apoptotic pathways. *J Immunol* 2005; 175(4):2730-40.

111. Frank R.T., Najbauer J., Aboody K.S. Concise review: stem cells as an emerging platform for antibody therapy of cancer. *Stem cells* 2010; 28:2084-87.

112. Heese O., Disko A., Zirkel D., et al. Neural stem cells migration toward gliomas in vitro. *Neurooncol* 2005; 7:476-84.

113. Ubiali E., Nava S., Nessi V. et al. Allorecognition of human neural stem cells by peripheral blood lymphocytes despite low expression of MHC molecules: role of TGF-beta in modulating proliferation. *Intern Immunol* 2007; 19: 1063-74.

114. Mammolenti M., Gajavelli S., Tsoulfas Pet al. Absence of major histocompatibility complex class I on neural stem cell does not permit natural killer cell killing and prevent recognition by alloreactive cytotoxic T -lymphocytes in vitro. *Stem cells* 2004; 22:1101-10.

115. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(9): 726-36.

116. Haley B., Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. *Urologic oncology* 2008; 26(1):57-64.

117. Figueiró F., Bernardi A., Frozza R.L. et al. Resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules treatment reduces in vitro and in vivo glioma growth. *J Biomed Nanotechnol* 2013; 9(3):516-26.

118. Laine A.L., Huynh N.T., Clavreul A. et al. Brain tumour targeting strategies via coated ferrociphenol lipid nanocapsules. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 81(3):690-3.

119. Schnarr K., Mooney R., Weng Y. et al. Gold nanoparticle-loaded neural stem cells for photothermal ablation of cancer. *Advanced healthcare materials* 2013; 2(7):976-82.

120. J.H., Lee J.E., Kim S.U. et al. Stereological analysis on migration of human neural stem cells in the brain of rats bearing glioma. *Neurosurgery* 2010; 66(2):333-42.

121. Stegh A.H. Toward personalized cancer nanomedicine – past, present, and future. *Integrative biology* 2013; 5(1):48-65.

122. Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С. Концепция циторегуляторной терапии злокачественных глиальных опухолей головного мозга: новая теоретическая и методологическая платформа применения клеточных технологий в нейроонкологии. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011; 2(VI): 93- 103.

123. Walzlein J.H., Synowitz M., Engels B. et al.

The antitumorigenic response of neural precursors depends on subventricular proliferation and age. *Stem Cells* 2008; 26: 2945-54.

124. Fonkem E., Uhlmann E.J., Floyd S.R. et al. Melanoma brain metastasis: overview of current management and emerging targeted therapies. *Expert Rev Neurother* 2012; 12(10):1207-15.

125. Ehtesham M., Kabos P., Gutierrez M.A. et al. Induction of glioma apoptosis using neural stem cell-mediated of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Cancer Res* 2002; 62(24):1770-4.

126. Zhou W., Sun M., Li G.H. et al. Activation of phosphorylation of ATM contributes to radioresistance of glioma stem cells. *Oncol Rep* 2013; 30(4):1793-801.

127. Bao S., Wu Q., McLendon R.E. et al. Glioma stem cells promotes radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444(7120):756-60.

128. Garner J.M., Fan M., Yang C.H. et al. Constitutive activation of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and nuclear factor  $\kappa$ B signaling in glioblastoma cancer stem cells regulates the

Notch pathway. *J Biol Chem* 2013; 288(36):26167-76.

129. Tobias A.L., Thaci B., Auffinger B. et al. The timing of neural stem cell-based virotherapy is critical for optimal therapeutic efficacy when applied with radiation and chemotherapy for the treatment of glioblastoma. *Stem cell Transl Med* 2013; 2(9):655-66.

130. Huang Z., Cheng L., Guryanova O.A. et al. Cancer stem cells in glioblastoma - molecular signaling and therapeutic targeting. *Protein and cell* 2010; 1(7):638-55.

131. Willard S.S., Koochekpour S. Glutamate signaling in benign and malignant disorders: current status, future perspectives, and therapeutic implications. *Int J Biol Sci* 2013; 9(7):728-42.

132. Jacobs V.L., De Leo J.A. Increased glutamate uptake in astrocytes via propentofylline results in increased tumor cell apoptosis using the CNS-1 glioma model. *J Neuro-oncol* 2013; 114(1):33-42.

133. Lee S.H., Kim J.K., Kim D.W. et al. Antitumor activity of methyl gallate by inhibition of focal adhesion formation and Akt phosphorylation in glioma cells. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Aug; 1830 (8): 4017-29.

#### Информация об авторах:

Брюховецкий Игорь Степанович – с.н.с. лаборатории молекулярной и клеточной нейробиологии Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; н.с. лаборатории фармакологии ФГБУН Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, к.м.н. г. Владивосток 690106 пр-т. Красного знамени 35-30. Тел.: +7(914)7230503; e-mail: bruhovetsky@mail.ru

Брюховецкий Андрей Степанович – генеральный директор клиники восстановительной и интервенционной неврологии "Нейровита", г. Москва, Руководитель Центра биомедицинских технологий ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор

Меркулов Игорь Александрович – руководитель онкологического центра ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н.

Хотимченко Юрий Степанович – директор Школы биомедицины Дальневосточного Федерального Университета, д.б.н., профессор

Мищенко Полина Владимировна – аспирант лаборатории фармакологии ФГБУН Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН