Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
2022, №6, с. 99-105
https://doi.org/10.17116/neiro20228606199

Burdenko's Journal of Neurosurgery
2022, №6, pp. 99-105
https://doi.org/10.17116/neiro20228606199

Молекулярные маркеры нейроонкогенеза при глиобластоме головного мозга

© А.М. Копылов[1], О.А. Антипова[1], Г.В. Павлова[2, 3, 4]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;
[2]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской Академии Наук», Москва, Россия;
[4]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Проблема современных подходов к терапии глиомы головного мозга человека заключается в том, что до сих пор не удается достигнуть значительного увеличения продолжительности жизни пациентов. По всей видимости, необходимо принципиально изменить подход к лечению данного заболевания, изучая не клетки с повышенной экспрессией маркерных генов, а опухолевые стволовые клетки (ОСК) глиомы. Данный обзор рассматривает сходство и различие нейрогенеза и нейроонкогенеза, определяемые молекулярными маркерами, на примере CD133. Для глиомагенеза рассмотрена роль ОСК и их связь с нейральными стволовыми клетками. Проанализирована значимость CD133 в качестве маркера ОСК. В дальнейшем ОСК станут важной мишенью, на эрадикацию которой будет направлена таргетная терапия. С помощью единичного молекулярного маркера нельзя характеризовать ОСК, что подтверждается исследованиями CD133. Необходим набор молекулярных маркеров, специфичный для данного типа клеток, а их комбинация позволит более точно определить ОСК.

Ключевые слова: *глиобластома, CD133, опухолевые стволовые клетки, дифференцировка, апоптоз, глиомагенез.*

Информация об авторах:
Копылов А.М. — https://orcid.org/0000-0003-0962-8905
Антипова О.А. — https://orcid.org/0000-0002-1242-3612
Павлова Г.В. — https://orcid.org/0000-0002-6885-6601
Автор, ответственный за переписку: Павлова Г.В. — e-mail: lkorochkin@mail.ru

Как цитировать:
Копылов А.М., Антипова О.А., Павлова Г.В. Молекулярные маркеры нейроонкогенеза при глиобластоме головного мозга. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2022;86(6):99–105. https://doi.org/10.17116/neiro20228606199

Molecular markers of neuro-oncogenesis in patients with glioblastoma

© A.M. Kopylov[1], O.A. Antipova[1], G.V. Pavlova[2, 3, 4]

[1]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
[2]Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;
[3]Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia;
[4]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The problem of current treatment approaches to brain gliomas is short-term life expectancy in these patients. Apparently, it is required to change treatment approach *via* analysis of glioma stem cells rather cells with overexpression of marker genes. This review is devoted to similarities and differences between neurogenesis and neuro-oncogenesis characterized with molecular markers (CD133 as an example). The role of tumor stem cells and their relationship with neural stem cells are considered regarding development of glioma. The authors analyzed CD133 as a marker of glioma stem cells. In the future, stem cells will be important target for eradication during target therapy. A single molecular marker cannot characterize tumor stem cells as supported by CD133 studies. A set of molecular markers specific for certain cell type is required, and their combination will provide more accurate establishment of tumor stem cells.

Keywords: *glioblastoma, CD133, tumor stem cells, cell differentiation, apoptosis, gliomagenesis.*

Information about the authors:
Kopylov A.M. — https://orcid.org/0000-0003-0962-8905
Antipova O.A. — https://orcid.org/0000-0002-1242-3612
Pavlova G.V. — https://orcid.org/0000-0002-6885-6601
Corresponding author: Pavlova G.V. — e-mail: lkorochkin@mail.ru

To cite this article:
Kopylov AM, Antipova OA, Pavlova GV. Molecular markers of neuro-oncogenesis in patients with glioblastoma. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2022;86(6):99–105. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro20228606199

Список сокращений

ГБ — глиобластома
ОСК — опухолевые стволовые клетки
НСК — нейральные стволовые клетки
ПК — прогениторные клетки
OPN — остеопонтин (Osteopontin)
BCRP1 — белок устойчивости к раку молочной железы
MGMT — O[6]-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза (O[6]-MethylGuanine-DNA-MethylTransferase)
ГСК — глиальные стволовые клетки

Введение

Первичная мультиформная глиобластома (ГБ) взрослых — распространенная, быстрорастущая и очень агрессивная опухоль. Определение «мультиформная» было введено в 1926 г. по причине наличия в опухоли некрозов, кист, геморрагий [1]. Это же прилагательное можно использовать и для описания высокой степени внутриопухолевой клеточной и молекулярной гетерогенности ГБ, которая будет обсуждаться в данном обзоре. Стандартная терапия ГБ — хирургическое вмешательство с последующей радио- и химиотерапией — не удаляет опухолевые клетки полностью и обеспечивает лишь ограниченный терапевтический эффект с медианой выживаемости менее 2 лет [2].

Исходя из современной литературы, ГБ можно рассматривать как «патологический орган», состоящий по крайней мере из двух субпопуляций клеток: клетки опухоли и так называемые опухолевые стволовые клетки (ОСК). Деление последних восстанавливает опухоль и приводит к рецидивам. Точное определение ОСК пока не выработано; стандартные молекулярные маркеры отсутствуют, проводится их итеративный поиск. ОСК идентифицируют только по свойствам, которые они проявляют. Из-за наличия только операционного определения в литературе ОСК иногда называют «клетками, подобными стволовым» или «клетками, инициирующими опухоль». Кроме того, ОСК посвящен ряд книг [3—7].

Так же как и для нормальных тканей, на клеточном уровне в ГБ для различных типов клеток существует иерархия, возникающая из-за мультинаправленной дифференцировки. Как и нормальная ткань восстанавливается при делении стволовых клеток (СК), ГБ поддерживает долговременный рост с помощью ОСК, для которых характерно аберрантное самообновление и дифференцировка **(рис. 1)**. ОСК глиомы могут продолжительное время находиться в неактивном состоянии (*quiescence*), а при делении вызывать рецидивы [8]. ОСК глиомы персистируют и способны мигрировать в здоровую ткань мозга; при этом они устойчивы к облучению и химическим препаратам [9]. Поэтому разработка именно целевого воздействия на ОСК обеспечит создание принципиально новых комплементарных эффективных противоопухолевых препаратов, которые закроют существующий пробел в современных стандартных видах терапии.

Уже на ранних этапах исследований стало понятно, что ОСК — прародитель опухоли, и важно некое физиологическое состояние данной клетки, которое может быть динамичным или даже обратимо изменяемым. Понимание этой новой сущности заставляет системно подходить ко всей совокупности внутри- и внеопухолевых факторов, которые определяют «стволовость» этих клеток в ГБ. Особое внимание заслуживают молекулярные механизмы глиомагенеза, детально рассмотреть которые даже для одного молекулярного маркера, так или иначе связанного с ОСК, например CD133, в небольшом обзоре невозможно. Настоящая работа ограничится только вводными замечаниями, которые будут иллюстрироваться избранными примерами последних двух лет.

Концепция ОСК объясняет почему ГБ до сих пор не излечивается. Накопление большого числа данных по структуре генома и экспрессии генов не приведет к обнаружению генов-драйверов и их транскриптов в редкой популяции ОСК на фоне гетерогенной популяции клеток опухоли. Как идентифицировать ОСК, если мы имеем уже конечную опухоль, которая мультифокальна и гетерогенна в каждом фокусе? Что является причиной, а что — последствием изменений в микроокружении конкретной опухоли или фокуса в мультифокальной опухоли? Более того, сигналы из локального окружения могут индуцировать разную степень незрелости клеток опухоли, а также разнообразную способность клеток «мимикрировать», приспосабливаться к окружению. Любое воздействие на опухоль снижает представленность опухолевых клеток, не затрагивая ОСК, при этом ее пластичность при любом воздействии позволяет «подстраиваться» под условия, производя посредством деления ОСК новые клетки-предшественники с устойчивостью к данному воздействию. Пластичность — это существенный момент в патогенезе опухоли, где фенотипический дрейф может происходить при инициации, прогрессии и селекции клонов, приводя к возникновению терапевтической устойчивости [10]. Уникальные данные по индивидуальной пластичности были получены с помощью техники баркодов [11]. Необходимо учитывать не только клональную гетерогенность, но и динамику профиля экспрессии маркеров при прогрессии ГБ [12].

Классическая «стохастическая модель» объясняет фенотипическую разницу генетических субклонов ГБ как результат накопления независимых соматических мутаций. Модель ОСК определяет их как не-

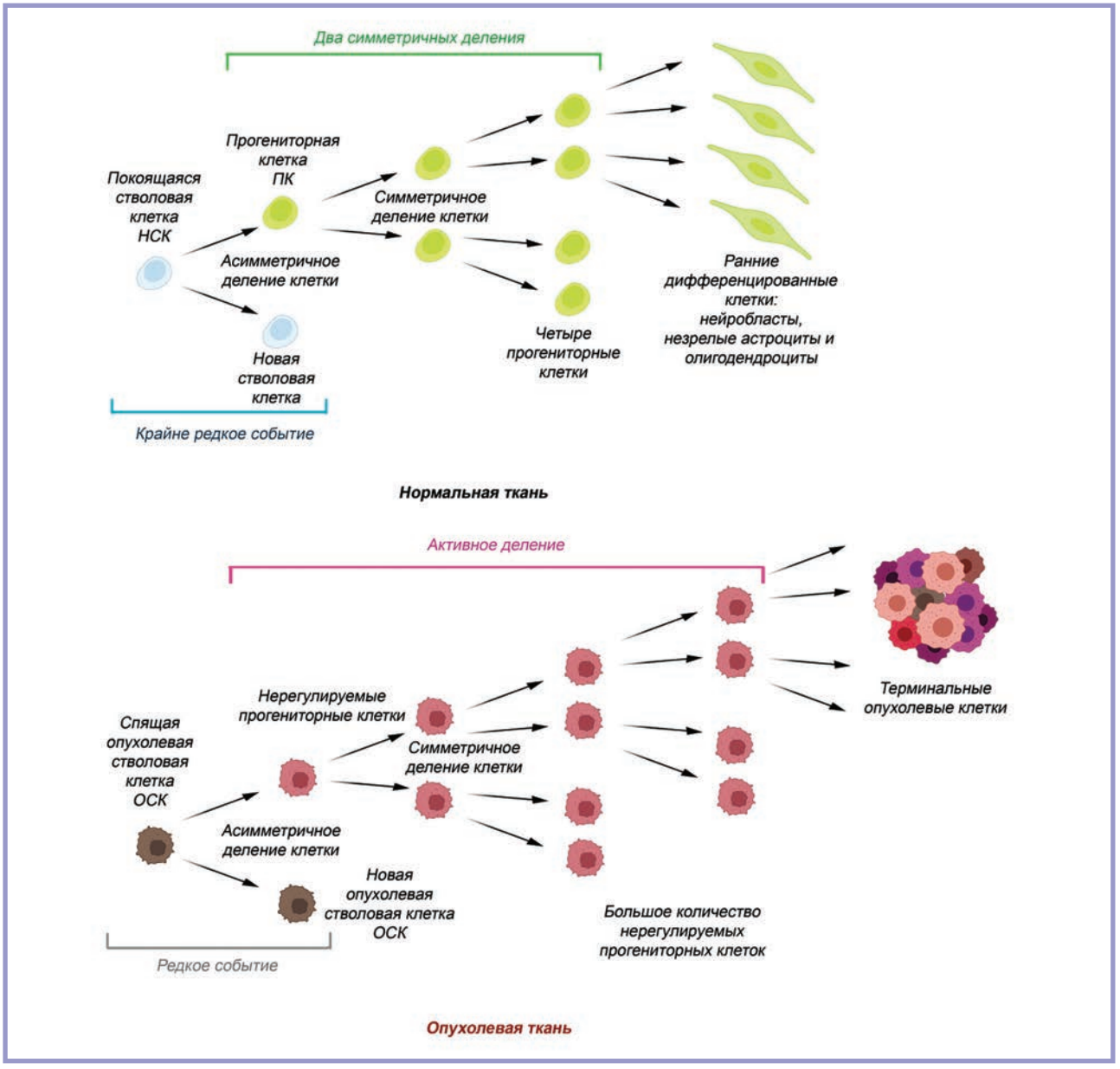


Рис. 1. **Баланс стволовых клеток в норме и при патологии.**

дифференцированные клетки с двумя классическими характеристиками стволовости нормальных нейральных СК мозга (НСК), а именно: (1) самообновление, (2) мультипотентная дифференцировка прогениторных клеток (ПК), — и при этом имеет еще одну, третью характеристику: (3) потерю нормального контроля гомеостаза — поддержания баланса между этими двумя процессами. Источником опухоли могут быть НСК, перерожденные в ОСК, или ранние ПК, потерявшие правильный вектор миграции в зону «созревания» и осевшие в случайном месте мозговой ткани **(рис. 2)** [13, 14]. Эти 2 модели не исключают друг друга, а указывают на 2 независимых пути вариабельности, оба пути могут развиваться одновременно и вносить свой вклад в разнообразие клеток ГБ. Изучение клонального профиля образцов на определенной стадии развития опухоли пациентов, полученных сразу после операции, является одной из основных целей Биобанка. Современные методы позволяют анализировать индивидуальные клетки (*single cell*) пациентов.

Опухоль формируется из множества субклонов с различными молекулярными и геномными изменениями [15]. При анализе суммарной опухоли разница субклонов нивелируется [16]. Гетерогенность критична для обеспечения опухолевого роста и агрессивности [17] и связана с негативным прогнозом для пациента. Различные субклоны опухоли по-разному отвечают на терапию [18].

В норме НСК активируются только по необходимости, потом они вновь переходят в неактивное состояние. Но у ОСК, в отличие от НСК, наблюдается больший пролиферативный потенциал, а у проге-

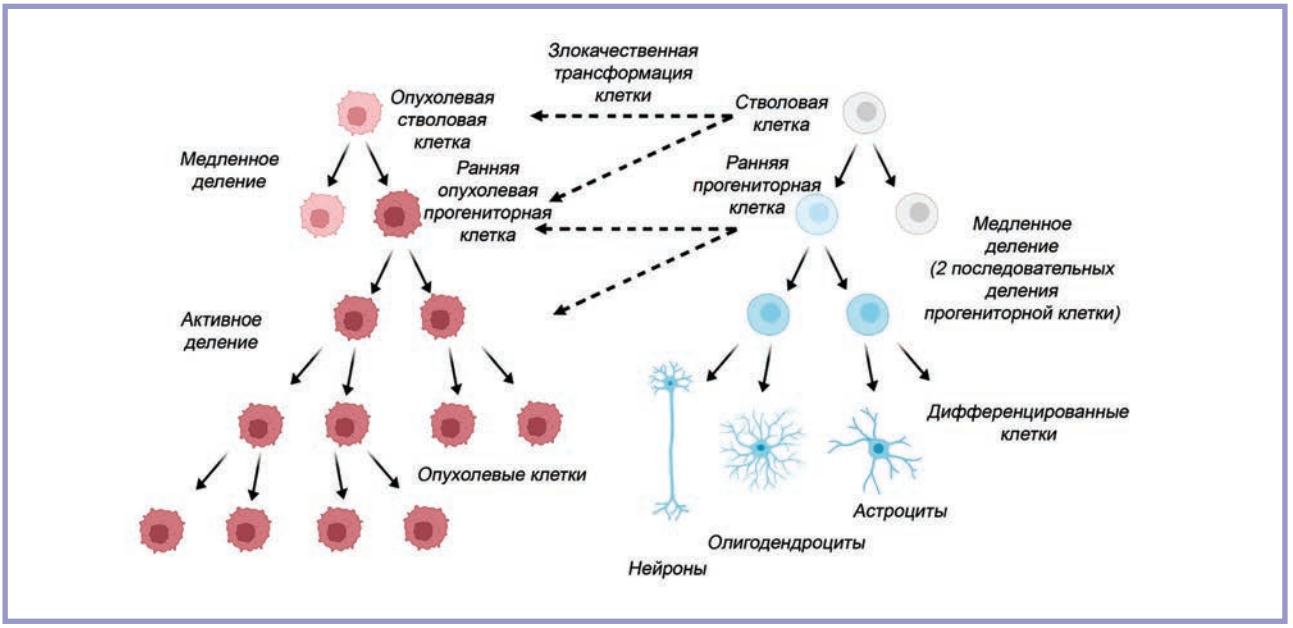


Рис. 2. **Схема направлений дифференцировки НСК и появления ОСК.**

ниторных клеток опухоли — повышенное количество симметричных делений. При этом растущая опухоль стимулирует миграцию в зону опухоли других стволовых клеток субвентрикулярной зоны. Интересно, что терапевтическое снижение числа опухолевых клеток ГБ приводит к дисбалансу и увеличению процента ОСК в опухоли, что стимулирует активную пролиферацию ОСК.

Откуда происходят ОСК? В норме плюрипотентные НСК делятся ассиметрично, в результате чего получаются НСК и мультипотентные ПК. Вследствие двух последующих симметричных делений количество ПК увеличивается, с последующим их созреванием в конечные функциональные соматические клетки: нейроны, олигодендроциты и астроциты **(см. рис. 2)**. Таким образом, ОСК могут получиться из мутантных НСК [19] или опухоль может произойти при пролиферации мутантных ПК с арестом дифференцировки, или путем комбинаций [20, 21], что приведет к медулобластоме, олигодендроглиоме и ГБ [14, 22].

Для того, чтобы ОСК можно было идентифицировать в опухоли и сделать их хорошей терапевтической мишенью, нужно прежде всего найти для них уникальные поверхностные маркеры. Хотя представленность некоторых характеристических маркеров ОСК выше в ГБ, до сих пор нет ни единичных маркеров, ни их комбинаций, которые рекомендованы для диагностики [23].

CD133 как маркер нейральных и опухолевых стволовых клеток

CD133 (проминин-1) — мембранный белок, предполагаемый маркер НСК человека и ОСК мозга [24, 25]. Уровень экспрессии CD133 повышен в опухолях, расположенных в субвентрикулярной зоне — доноре НСК [26]. Экспрессия CD133 была обнаружена в различных популяциях примитивных клеток [27], например, в тканях фетального мозга.

Успешная попытка установления молекулярных маркеров в формате Биобанка опубликована в 2022 г. [28]. Иммуногистохимически проанализировано 30 образцов опухолей пациентов на наличие стандартных маркеров СК: CD133, Musashi, NANOG, NESTIN, OCT4, SOX2 и OPN. Уровни экспрессии CD133 и NESTIN были обратно пропорциональны выживаемости, оба маркера оказались перспективными для детального клинического изучения.

Субпопуляция клеток $CD133^+$, выделенная из образцов ГБ человека, может пролиферировать и самоподдерживаться аналогично НСК, но процент клеток $CD133^+$ в ней будет падать, что характерно для ассиметричного деления НСК [25, 29, 30]. Всего сотня клеток ГБ $CD133^+$, трансплантированных во фронтальный кортекс взрослой иммунодефицитной мыши, дает опухоли с популяцией клеток $CD133^+$ и $CD133^-$; так как они повторяют фенотип исходной опухоли [29], их можно рассматривать как часть популяции ОСК.

ОСК устойчивы к радио- и химиотерапии, выживают в участках ткани с гипоксией и локализуются в периваскулярных нишах [31]. ОСК оказываются даже более устойчивы к химио- и радиотерапии, чем ПК и созревающие клетки опухоли, что вызывает рецидивы ГБ. Отмечают, что подобные свойства характерны для клеток $CD133^+$, которые оказались чрезвычайно резистентны к химиотерапии по сравнению с клетками $CD133^-$. У них повышена экспрес-

сия генов, связанных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и репарацией ДНК, особенно *BCRP1* и *MGMT*. Клетки ГБ с метилированным промотором *MGMT* положительно отвечают на химиотерапию, а выживание пациентов выше [32, 33]. Клетки CD133$^+$ имеют повышенную экспрессию анти-апоптотических генов: *FLIP*, *BCL-2* и *BCL-X$_L$* [32].

Наиболее эффективная терапия ГБ — это облучение, но ей препятствует радиорезистентность ОСК. После облучения первичные культуры и ксенографты ГБ были обогащены клетками CD133$^+$. В этих клетках активированы контрольные точки клеточного цикла и усилена репарация ДНК [25]. Ортотопические ксенографты клеток CD133$^+$ показывают повышенную радиорезистентность клеток CD133$^+$ по сравнению с клетками CD133$^-$. По-видимому, радиорезистентность клеток опухоли определяется и ее микроокружением [34]. Клетки CD133$^+$, выделенные из облученных опухолей, были более туморогенны, чем CD133$^-$. Возможно, именно они наиболее агрессивны при рецидивах [25].

В настоящее время нельзя утверждать, что CD133 — это доминантный маркер ОСК. Некоторые опухолевые клетки CD133$^-$ ведут себя как ОСК: они способны самообновляться, асимметрично делиться, образовывать нейросферы, индуцировать туморогенез [35, 36] иногда даже активнее, чем клетки CD133$^+$ [37]. Поэтому требуется тщательный анализ чистоты фракции клеток CD133$^-$.

Существуют ГБ, которые не содержат клетки CD133$^+$. Видимо, этот маркер экспрессируется только в отдельных субпопуляциях ОСК определенных опухолей. Следовательно, вариации маркера CD133$^+$ могут отражать как внутри-, так и межопухолевую гетерогенность [35, 38]. В работе F. Lessi и соавт. были проанализированы 3 опухоли ГБ с помощью технологии DEPArray, содержание клеток CD133$^+$ оказалось: 0,4%, 0,6%, 0% [1].

Клетки CD133$^+$ могут отличаться взаимодействием с микроокружением, например способностью к инфильтрации, стимуляцией ангиогенеза. В зависимости от экспрессии CD133 сигнатура из 24 генов дает 2 кластера субтипов ОСК: ОСК типа I напоминают фетальные НСК, получившие название клетки с «пронейральным» профилем транскрипции и экспрессирующие CD133$^+$, EGFR$^+$, PDGFRальфа$^+$; ОСК типа II, схожие с НСК взрослого организма, названные клетками с «мезенхимальным» профилем транскрипции с полностью обратными характеристиками маркеров: CD133$^-$, EGFR$^-$, PDGFRальфа$^-$ [39]. Следовательно, клетки CD133$^+$ фенотипически уникальны и отличаются от клеток CD133$^-$, при этом они имеют клиническое значение как мишени субпопуляции клеток в субпопуляции пациентов с ГБ.

В данном обзоре не обсуждаются конфликтные данные о возможности корреляции прогноза ГБ с экспрессией CD133 [40].

Существует ряд факторов, которые существенно влияют на интерпретацию данных по CD133. Во-первых, это дезинтеграция ткани на клетки с помощью сериновых пептидаз: трипсин может расщеплять CD133 и искажать результаты тестов на белок. Во-вторых, факторы микроокружения: например, гипоксия стимулирует увеличение представленности клеток CD133$^+$, и непонятно, связано ли это с выживанием ОСК CD133$^+$ или увеличением представленности мембранной формы проминина-1. В-третьих, существующий набор моноклональных антител для детекции всех вариантов CD133, в том числе и его гликозилированных производных, приводит к недооценке количества CD133, а также к неполному извлечению фракции CD133$^+$ из опухолевой популяции клеток [41—43].

Явной функциональной связи между CD133 и ОСК до сих пор не установлено, несмотря на множество исследований. Для идентификации ОСК начали использовать очередной молекулярный маркер — трисахарид CD15. CD15 экспрессируется совместно с CD133, но частота его детекции в первичных образцах и линейных клетках ГБ выше [44].

Заключение

Терапия будущего для ГБ, равно как и для других типов опухолей, будет использовать различные пролонгированные и специфические воздействия на 2 совершенно различные субпопуляции клеток: ОСК и клетки основной массы опухоли [30]. Причем ее эффективность будет зависеть как от природы воздействия на каждую субпопуляцию, так и от последовательности этих воздействий. ОСК станут важной мишенью, на эрадикацию которой будет направлена таргетная терапия. С помощью единичного молекулярного маркера нельзя характеризовать ОСК, что подтверждается исследованиями CD133. Необходим набор молекулярных маркеров, специфичный для данного типа клеток, а их комбинация позволит более точно определить ОСК.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2020-809, вн. номер 13.1902.21.0030).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Копылов А.М., Павлова Г.В.

Сбор и обработка материала — Копылов А.М., Антипова О.А.

Написание текста — Копылов А.М.

Редактирование — Павлова Г.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lessi F, Franceschi S, Morelli M, Menicagli M, Pasqualetti F, Santonocito O, Gambacciani C, Pieri F, Aquila F, Aretini P, Mazzanti CM. Single-Cell Molecular Characterization to Partition the Human Glioblastoma Tumor Microenvironment Genetic Background. *Cells*. 2022;11(7):1127. https://doi.org/10.3390/cells11071127
2. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(4):299-312. https://doi.org/10.3322/caac.21613
3. Rajasekhar VK. *Cancer Stem Cells.* In: Rajasekhar V.K. ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2014.
4. Liu H, Lathia J. *CSC Cancer Stem Cells. Targeting the Roots of Cancer, Seeds of Metastasis, and Sources of Therapy Resistance.* In: Liu H., Lathia J., eds. NY: Academic Press; 2016.
5. Papaccio G, Desiderio V. *CSC Cancer Stem Cells. Methods and Protocols.* In: Papaccio G., Desiderio V., eds. Naples, Italy: Department of Experimental Medicine, University of Campania «Luigi Vanvitelli»; 2016.
6. Kawaguchi T. *CSC Cancer Metastasis and Cancer Stem Cell/Niche.* In: Kawaguchi T., ed. Netherlands: Bentham Science; 2018.
7. Cavallaro U, Giordano M. *CSC New Aspects of Cancer Stem Cell Biology. Implications for Innovative Therapies.* In: Cavallaro U., Giordano M., eds. Basel, Switzerland: MDPI; 2020.
8. Brock A, Huang S. Precision Oncology: Between Vaguely Right and Precisely Wrong. *Cancer Research*. 2017;77(23):6473-6479. https://doi.org/10.1158/0008-5472
9. Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, Shalek AK, Gillespie SM, Wakimoto H, Cahill DP, Nahed BV, Curry WT, Martuza RL, Louis DN, Rozenblatt-Rosen O, Suvà ML, Regev A, Bernstein BE. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science*. 2014;344(6190):1396-1401. https://doi.org/10.1126/science.1254257
10. Gupta PB, Pastushenko I, Skibinski A, Blanpain C, Kuperwasser C. Phenotypic Plasticity: Driver of Cancer Initiation, Progression, and Therapy Resistance. *Cell Stem Cell*. 2019;24(1):65-78. https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.11.011
11. Innes JA, Lowe AS, Fonseca R, Aley N, El-Hassan T, Constantinou M, Lau J, Eddaoudi A, Marino S, Brandner S. Phenotyping clonal populations of glioma stem cell reveals a high degree of plasticity in response to changes of microenvironment. *Laboratory Investigation*. 2022;102(2):172-184. https://doi.org/10.1038/s41374-021-00695-2
12. Rajendran PS, Dalerba P. *Theoretical and Experimental Foundations of the «Cancer Stem Cell» Model*. In: Rajasekhar V.K., ed. Cancer Stem Cells. 1st ed. NJ: Wiley Blackwell; 2014;193-208.
13. Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ, Cancer stem cells: impact heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell*. 2012;21(3):283-296. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.03.003
14. Werbowetski-Ogilvie TE. From sorting to sequencing in the molecular era: the evolution of the cancer stem cell model in medulloblastoma. *FEBS Journal*. 2022;289(7):1765-1778. https://doi.org/10.1111/febs.15817
15. Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, Swanton C. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*. 2013;501(7467):338-345. https://doi.org/10.1038/nature12625
16. Gonzalez Castro LN, Tirosh I, Suvà ML. Decoding Cancer Biology One Cell at a Time. *Cancer Discovery*. 2021;11(4):960-970. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1376
17. Yap TA, Gerlinger M, Futreal PA, Pusztai L, Swanton C. Intratumor heterogeneity: seeing the wood for the trees. *Science Translational Medicine*. 2012;4(127):127ps10. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003854
18. Meyer M, Reimand J, Lan X, Head R, Zhu X, Kushida M, Bayani J, Pressey JC, Lionel AC, Clarke ID, Cusimano M, Squire JA, Scherer SW, Bernstein M, Woodin MA, Bader GD, Dirks PB. Single cell-derived clonal analysis of human glioblastoma links functional and genomic heterogeneity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(3):851-856. https://doi.org/10.1073/pnas.1320611111
19. Lee JH, Lee JE, Kahng JY, Kim SH, Park JS, Yoon SJ, Um JY, Kim WK, Lee JK, Park J, Kim EH, Lee JH, Lee JH, Chung WS, Ju YS, Park SH, Chang JH, Kang SG, Lee JH. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations. *Nature*. 2018;560(7717):243-247. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0389-3
20. Matias D, Balça-Silva J, da Graça GC, Wanjiru CM, Macharia LW, Nascimento CP, Roque NR, Coelho-Aguiar JM, Pereira CM, Dos Santos MF, Pessoa LS, Lima FRS, Schanaider A, Ferrer VP; Tania Cristina Leite de Sampaio e Spohr, Moura-Neto V. Microglia/Astrocytes-Glioblastoma Crosstalk: Crucial Molecular Mechanisms and Microenvironmental Factors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:235. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00235
21. Gimple RC, Bhargava S, Dixit D, Rich JN. Glioblastoma stem cells: lessons from the tumor hierarchy in a lethal cancer. *Genes and Development*. 2019;33(11-12):591-609. https://doi.org/10.1101/gad.324301.119
22. Morrison LC, Tatari N, Werbowetski-Ogilvie TE. Embryonic Stem Cell Models of Human Brain Tumors. *Methods in Molecular Biology*. 2019;1869:127-142. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8805-1_12
23. Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 2013;501(7467):328-337. https://doi.org/10.1038/nature12624
24. Brescia P, Ortensi B, Fornasari L, Levi D, Broggi G, Pelicci G. CD133 is essential for glioblastoma stem cell maintenance. *Stem Cells*. 2013;31(5):857-869. https://doi.org/10.1002/stem.1317
25. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 2006;444(7120):756-760. https://doi.org/10.1038/nature05236
26. Yamaki T, Shibahra I, Matsuda KI, Kanemura Y, Konta T, Kanamori M, Yamakawa M, Tominaga T, Sonoda Y. Relationships between recurrence patterns and subventricular zone involvement or CD133 expression in glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2020;146(3):489-499. https://doi.org/10.1007/s11060-019-03381-y
27. Delgado AC, Maldonado-Soto AR, Silva-Vargas V, Mizrak D, von Känel T, Tan KR, Paul A, Madar A, Cuervo H, Kitajewski J, Lin CS, Doetsch F. Release of stem cells from quiescence reveals gliogenic domains in the adult mouse brain. *Science*. 2021;372(6547):1205-1209. https://doi.org/10.1126/science.abg8467
28. Polat B, Wohlleben G, Kosmala R, Lisowski D, Mantel F, Lewitzki V, Löhr M, Blum R, Herud P, Flentje M, Monoranu CM. Differences in stem cell marker and osteopontin expression in primary and recurrent glioblastoma. *Cancer Cell International*. 2022;22(1):87. https://doi.org/10.1186/s12935-022-02510-4
29. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*. 2004;432(7015):396-401. https://doi.org/10.1038/nature03128
30. Pavlova G, Kolesnikova V, Samoylenkova N, Drozd S, Revishchin A, Shamadykova D, Usachev DY, Kopylov A. A Combined Effect of G-Quadruplex and Neuro-Inducers as an Alternative Approach to Human Glioblastoma Therapy. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:880740. https://doi.org/0.3389/fonc.2022.880740
31. Hass R, von der Ohe J, Ungefroren H. Impact of the Tumor Microenvironment on Tumor Heterogeneity and Consequences for Cancer Cell Plasticity and Stemness. *Cancers*. 2020;12(12):3716. https://doi.org/10.3390/cancers12123716
32. Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR, Lu L, Irvin D, Black KL, Yu JS. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Molecular Cancer*. 2006;5:67. https://doi.org/10.1186/1476-4598-5-67
33. Bady P, Sciuscio D, Diserens AC, Bloch J, van den Bent MJ, Marosi C, Dietrich PY, Weller M, Mariani L, Heppner FL, Mcdonald DR, Lacombe D, Stupp R, Delorenzi M, Hegi ME. MGMT methylation analysis of glioblastoma on the Infinium methylation BeadChip identifies two distinct CpG regions associated with gene silencing and outcome, yielding a prediction model for comparisons across datasets, tumor grades, and CIMP-status. *Acta Neuropathologica*. 2012;124(4):547-560. https://doi.org/10.1007/s00401-012-1016-2
34. Hardee ME, Marciscano AE, Medina-Ramirez CM, Zagzag D, Narayana A, Lonning SM, Barcellos-Hoff MH. Resistance of glioblastoma-initiating cells to radiation mediated by the tumor microenvironment can be abolished by inhibiting transforming growth factor-β. *Cancer Research*. 2012;72(16):4119-4129. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0546

35. Chen R, Nishimura MC, Bumbaca SM, Kharbanda S, Forrest WF, Kasman IM, Greve JM, Soriano RH, Gilmour LL, Rivers CS, Modrusan Z, Nacu S, Guerrero S, Edgar KA, Wallin JJ, Lamszus K, Westphal M, Heim S, James CD, VandenBerg SR, Costello JF, Moorefield S, Cowdrey CJ, Prados M, Phillips HS. A hierarchy of self-renewing tumor-initiating cell types in glioblastoma. *Cancer Cell*. 2010;17(4):362-375. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.049

36. Prestegarden L, Svendsen A, Wang J, Sleire L, Skaftnesmo KO, Bjerkvig R, Yan T, Askland L, Persson A, Sakariassen PO, Enger PO. Glioma cell populations grouped by different cell type markers drive brain tumor growth. *Cancer Research*. 2010;70(11):4274-4279. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3904

37. Barrantes-Freer A, Renovanz M, Eich M, Braukmann A, Sprang B, Spirin P, Pardo LA, Giese A, Kim EL. CD133 Expression Is Not Synonymous to Immunoreactivity for AC133 and Fluctuates throughout the Cell Cycle in Glioma Stem-Like Cells. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130519. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130519

38. Schulte A, Günther HS, Phillips HS, Kemming D, Martens T, Kharbanda S, Soriano RH, Modrusan Z, Zapf S, Westphal M, Lamszus K. A distinct subset of glioma cell lines with stem cell-like properties reflects the transcriptional phenotype of glioblastomas and overexpresses CXCR4 as therapeutic target. *Glia*. 2011;59(4):590-602. https://doi.org/10.1002/glia.21127

39. Lottaz C, Beier D, Meyer K, Kumar P, Hermann A, Schwarz J, Junker M, Oefner PJ, Bogdahn U, Wischhusen J, Spang R, Storch A, Beier CP. Transcriptional profiles of CD133+ and CD133– glioblastoma-derived cancer stem cell lines suggest different cells of origin. *Cancer Research*. 2010;70(5):2030-2040. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1707

40. Sato A, Sakurada K, Kumabe T, Sasajima T, Beppu T, Asano K, Ohkuma H, Ogawa A, Mizoi K, Tominaga T, Kitanaka C, Kayama T. Tohoku Brain Tumor Study Group. Association of stem cell marker CD133 expression with dissemination of glioblastomas. *Neurosurgical Review*. 2010;33(2):175-183. https://doi.org/10.1007/s10143-010-0239-8

41. Zhu X, Bidlingmaier S, Hashizume R, James CD, Berger MS, Liu B. Identification of internalizing human single-chain antibodies targeting brain tumor sphere cells. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2010;9(7):2131-2141. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-1059

42. Karbanová J, Corbeil D, Fargeas CA. Prominin-1/CD133, saliva and salivary glands — Integrating existing data to new clinical approaches. *Experimental Cell Research*. 2019;383(2):111566. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111566

43. Jászai J, Thamm K, Karbanová J, Janich P, Fargeas CA, Huttner WB, Corbeil D. Prominins control ciliary length throughout the animal kingdom: New lessons from human prominin-1 and zebrafish prominin-3. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(18):6007-6022. https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011253

44. Mann A, van Ommeren R, Manoranjan B, McFarlane N, Vora P, Venugopal C, Singh S. *Glioblastoma Stem Cells Drive Tumor Recurrence and Patient Relapse: What's the Evidence?* In: Rajasekhar V.K., ed. Cancer Stem Cells. 1st ed. NJ: Wiley Blackwell; 2014;193-208.

Поступила/Received 19.08.2022
Принята к печати/Accepted 11.10.2022