

УДК 616-006.66:616-08-039.34

DOI 10.34014/2227-1848-2020-3-82-103

РОЛЬ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

С.О. Генинг¹, И.И. Антонеева^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
г. Ульяновск, Россия;

² ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер,
г. Ульяновск, Россия

Рак яичников (РЯ) – агрессивная злокачественная опухоль (ЗО) с рецидивирующим течением и низкой 5-летней выживаемостью пациенток. Большинство случаев диагностируется на распространенных стадиях, а терапевтические опции при РЯ ограничены, поэтому развитие первичной или вторичной резистентности к стандартной химиотерапии часто является фатальным для больной. Гетерогенность ЗО приводит к тому, что в ходе селекции выживают наиболее адаптированные клетки; для дальнейшей экспансии выжившего клона и закрепления устойчивого фенотипа в очаге им необходима высокая туморогенность. Стволовые опухолевые клетки (СОК) сочетают в себе эти характеристики и стоят на вершине иерархической структуры опухоли. Их биологические свойства, такие как способность к самообновлению, мультилинейная дифференцировка, схожи со свойствами нормальных стволовых клеток человека. Пластичность фенотипа и взаимодействие с иными составляющими паренхимы, стромы опухоли, а также внеопухолевыми элементами позволяют СОК противостоять неблагоприятным условиям: воздействию химиопрепаратов, иммунологическому надзору, физическим повреждающим факторам и апоптозу в кровеносном и лимфатическом русле, непривычному микроокружению таргетных органов при отдаленном метастазировании.

Все больше работ посвящается поиску путей использования СОК как предиктивного и прогностического биомаркера и как мишени для терапии, однако их однозначная идентификация, подсчет и специфическая элиминация представляют сложную проблему. В настоящее время наука находится на этапе накопления данных по этой тематике.

В обзоре суммированы современные достижения в понимании биологии СОК и их влияния на клиническое течение РЯ. Поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed, Google Scholar, eLibrary.

Ключевые слова: рак яичников, стволовые опухолевые клетки, химиотерапия, канцерогенез, лекарственная устойчивость.

Введение. Рак яичников (РЯ) находится на восьмом месте среди причин заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин в мире. К 2040 г. ожидается увеличение числа заболевших РЯ в мире почти на 50 % [1]. Большинство случаев РЯ диагностируется на III и IV стадиях [2], 5-летняя выживаемость даже в развитых странах составляет менее 50 % [3]. Кроме трудностей в диагностике, основная причина низкой выживаемости больных – склонность заболевания к рецидивирующему течению. При этом высокоэффективные терапевтические опции ограничиваются циторедуктивными операциями и полихимиотерапией (ХТ) с включением препаратов платины [4]. В течение последних

двух десятилетий продолжают поиски иных методов лечения распространенного РЯ, однако эффективный результат получен только при применении поддерживающей терапии после первой линии ХТ (NCT02477644). Изучение биологии опухоли, особенностей ее канцерогенеза является основой для принятия клинических решений.

Цель исследования. Осветить современные достижения в понимании биологии стволовых опухолевых клеток и их влияния на клиническое течение заболевания применительно к РЯ.

Материалы и методы. Поиск литературы осуществлялся по базам данных PubMed, Google Scholar, eLibrary.

Результаты и обсуждение

Определяющие характеристики стволовых опухолевых клеток (СОК)

Раку яичников, как и другим злокачественным опухолям, свойственна внутриопухолевая гетерогенность. Эволюция опухолевых клонов [5] происходит как параллельно, так и последовательно, и химиолечение является одним из факторов селекции, элиминируя чувствительные клетки с быстрым клеточным циклом и не затрагивая изначально либо вторично резистентные, а также «спящие», дормантные, клетки [6]. Пул СОК является вершиной иерархической структуры опухоли, родоначальником различных клонов, в котором могут возникать и закрепляться драйверные мутации. Важнейшими характеристиками стволовых клеток (СК) как опухолевого, так и физиологического происхождения являются асимметричное деление, позволяющее поддерживать численность СК, и мультилинейная дифференцировка, дающая им возможность генерировать разнообразные производные [7]. В условиях доброкачественной патологии эти функции необходимы нормальным СК, в частности, для регенерации органов, поэтому СОК считаются «стволовыми клетками, которые воспринимают окружающую ткань хронически поврежденной» [8].

Доказательства существования отдельной популяции самообновляющихся, высокотуморогенных клеток впервые были найдены при гематологических опухолях [9]. Интересно, что еще в 1977 г. A.W. Hamburger и S.E. Salmop на основании специфической морфологии и кинетики роста опухолевого клона предположили существование СОК среди клеток РЯ [10]. В 2004 г. Sharmila A. Barat et al. подтвердили эту гипотезу с помощью современных методов исследования. Они культивировали различные клоны клеток, полученных из асцитической жидкости больной серозным РЯ IV стадии, и обнаружили два клона, один из которых был изначально туморогенным, а второй спонтанно трансформировался в ходе культивирования. Авторы выделили следующие свойства полученных СОК: самообновление, дифференцировка с формированием организованных сфероидных колоний, экспрессия тканеспецифичных маркеров, а также ту-

морогенность и способность формировать опухоли, идентичные первичному очагу по структуре, *in vivo* [11]. Способность формировать сфероидные колонии, растущие на 3D-среде без подложки, стала одним из способов идентификации СОК, так как они имеют повышенную резистентность к анокиису – гибели клетки в результате потери межклеточных контактов. Другим широко распространенным методом является поиск «сторонней популяции» (*side population*) – клеток с усиленным эффлюксом красителя, и в 2006 г. такая популяция была обнаружена в клеточной фракции асцита больных РЯ [12], а в 2008 г. продемонстрирована резистентность сфероидообразующих CD177+/CD44+-клеток РЯ к цисплатину и паклитакселу, являющимся стандартом ХТ первой линии при этой патологии [13]. Позднее к вышеперечисленным характеристикам СОК РЯ добавили конститутивную активность транскрипционного фактора NKkappaB, продукцию цитокинов и хемокинов, высокую способность к репарации ДНК и уклонению от апоптоза в сравнении с нестволовыми опухолевыми клетками [14].

Генез СОК РЯ и инициация злокачественного новообразования

Происхождение СОК неоднозначно: это может быть как малигнизация нормальных СК [15], так и приобретение стволовых свойств уже атипичными клетками [16]; возможно, эти процессы происходят последовательно [17]. Во втором случае большую роль играет формирование «ниши» стволовых клеток – специфического микроокружения с клеточным и молекулярным составом, благоприятствующим поддержанию стволового пула. Здесь играют роль многие факторы: от наличия гипоксии и ацидоза в участке опухолевого очага, содержания факторов роста и других медиаторов до состава стромы опухоли, активности опухолинфильтрирующих лейкоцитов и направленности их действия в сторону противоопухолевого либо проопухолевого эффекта и др. [18]. Существует и третий источник СОК – образование гибридов опухолевой клетки с клеткой стромы: мезенхимальной стволовой клеткой, макрофагом, фибробластом, адипоцитом и др. [19]. Приобретенные стволовых свойств можно оценить по экс-

прессии транскрипционных факторов Oct4, Sox2, Nanog, рецепторов сигнальных путей Notch, WNT, Hedgehog, регулирующих клеточный цикл и дифференцировку [20].

При эпителиальном РЯ одна из ключевых ролей в прогрессировании опухоли отводится сигнальному пути Wnt/ β -катенин. Известно, что он гиперактивен в таких опухолях [21]; конститутивная активация β -катенина является одним из ранних событий в канцерогенезе РЯ, что продемонстрировано на мышечных моделях с предраковыми поражениями яичника [22]. Более того, высокая экспрессия белка WNT5A в асците больных РЯ ассоциирована со снижением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [23]. Эти выводы соотносятся с наблюдениями о связи активности Wnt/ β -катенин, установления стволовых свойств и химиорезистентности в ксенографтах РЯ, полученных из опухолей человека [24]. Мутация гена TP53, крайне значимого в канцерогенезе РЯ, с приобретением функции (gain of function) также может быть связана с числом СОК. Так, обнаружены положительные корреляции между коэкспрессией мутантного белка p53 и Sox2, p53 и Notch1 и низкой дифференцировкой опухоли [25]. Стволовой сигналинг при РЯ, однако, не ограничивается Wnt, важную роль играет также путь PI3K/Akt/mTOR, регулирующий изменение фенотипа клетки в эпителиальную либо мезенхимальную сторону [26].

T. Motohara et al. смоделировали канцерогенез РЯ следующим образом: в ЕрСАМ-экспрессирующих стволовоподобных клетках нормального яичника нарушали работу p53 с помощью РНК-интерференции, после чего трансфицировали в них онкогены c-Myc и K-Ras. Это приводило к появлению СОК, которые создавали иерархическую структуру РЯ *in vivo* [27]. Клетки поверхностного эпителия в области ворот яичника и переходной зоны между эпителием и мезотелием обладают медленным циклом и экспрессируют маркеры ALDH1, LGR5, CD133, характерные для СОК. Более того, эти клетки демонстрируют способность к образованию сфероидных колоний и потенциал к трансформации в низкодифференцированную серозную аденокарциному после инактивации генов TP53 и RB1. Это го-

ворит в пользу предположения о развитии СОК из нормальных клеток яичника [15]. После формирования стволового пула он способен регулироваться аутокринным путем: например, СОК РЯ высоко экспрессируют интерлейкин-23 и рецептор к нему, взаимодействие которых поддерживает экспрессию стволового маркера CD133, активацию сигнальных путей STAT3 и NF κ B и туморогенный потенциал [28].

Детекция СОК РЯ

К методам идентификации СОК относятся биохимические (оценка экспрессии специфических маркеров, функциональные исследования), биофизические (атомно-силовая микроскопия, микрофлюидные чипы), анализ отдельных клеток (FACS-сортировка, омиксные исследования, lineage tracing) и компьютерные технологии [29].

Первым методом, использованным в экспериментах, была сортировка клеток на основании поверхностных маркеров [30]; для подтверждения стволовости впоследствии проводили функциональные исследования. Сортировка активно используется до сих пор в виде флюоресцентного (FACS) и магнитного сортирования (MACS) с применением экспериментально определенных комбинаций поверхностных и цитоплазматических маркеров, таких как ALDH, CD133, CD44, CD36, CD206, CD117, CD90 [31]. К маркерам СОК рака яичников относятся:

– CD133 (проминин-1) – трансмембранный гликопротеин, обнаруживаемый также в гемопоэтических и иных нормальных стволовых клетках человека и подавляющий их дифференцировку. При FACS-анализе образцов РЯ показано, что CD133⁺-эпителиальные клетки опухоли гораздо более туморогенны, чем остальные; в данном исследовании не было, однако, обнаружено корреляций доли СОК в ткани с клиникопатологическими характеристиками и ответом на химиолечение [32]. В другой работе экспрессия CD133 была связана с поздней стадией, отсутствием ответа на лечение, снижением безрецидивной и общей выживаемости [33];

– CD44 является рецептором гиалуроната. Его функция – участие во взаимодействиях с окружающими клетками и межклет-

точным матриксом; при РЯ его активация приводит к стимуляции сигналинга Nanog-Stat-3 [34]. В CD44⁺-клетках РЯ в сравнении с CD44⁻ наблюдается иной паттерн экспрессии генов, контролирующих процессы апоптоза, регуляции транскрипции и дифференцировки, например гена MyD88, активирующего сигнальный путь NFκB. Кроме того, CD44⁺-клетки секретируют большое количество цитокинов IL-6, IL-8, MCP-1 [14], известных своим проопухолевым эффектом при РЯ. Коэкспрессия CD44/MyD88 при распространенном РЯ связана со снижением ВБП и ОБ [35];

– CD117, или c-kit, – известный протонкоген, вовлеченный в процессы эмбрио- и канцерогенеза и, в частности, активирующий путь Wnt/β-catenin в рамках развития химио-резистентности [36]. Связь экспрессии CD117 в опухоли со снижением ОБ при РЯ была продемонстрирована в метаанализе, включавшем 1247 пациенток [37];

– CD24 – муциноподобная молекула адгезии. Субпопуляция CD24⁺-клеток РЯ обладает стволовыми характеристиками [38]. Возможным механизмом этого является фосфорилирование STAT3 и повышенная экспрессия Nanog и c-myc в CD24⁺-клетках [39]; но есть работа, демонстрирующая корреляцию фенотипа CD44⁺/CD24⁻ с повышением риска рецидива и снижением ВБП у больных РЯ [40];

– ALDH (альдегиддегидрогеназы) – семейство внутриклеточных ферментов детоксикации различных соединений [41]. ALDH1(high)-клетки РЯ демонстрируют повышенную туморогенность, инвазивность и способность к формированию сфероидов, а высокая экспрессия ALDH1 в опухолевой ткани, определенная иммуногистохимически, связана со снижением ОБ и ВБП, в особенности при серозном и светлоклеточном подтипах [42, 43];

– CD73 (экто-5'-нуклеотидаза) – фермент, ответственный за продукцию аденозина, стимулирует экспрессию генов стволовости и эпителиально-мезенхимального перехода в клетках РЯ [44]. Он также известен своей иммуносупрессивной ролью в микроокружении различных опухолей, в т.ч. и РЯ [45], что делает его перспективной мишенью иммунотерапии;

– CD90 (гликозилфосфатидилинозитол, антиген-1 дифференцировки тимоцитов) – поверхностный белок, который участвует в процессах адгезии и межклеточной коммуникации. Высокая экспрессия CD90 в опухоли связана с повышением пролиферативной активности и способности к самообновлению клеток РЯ и ухудшением прогноза болезни [46].

Недостатками методик сортировки являются отсутствие абсолютной специфичности маркеров (они могут совпадать как между СОК из различных гистологических типов опухолей, так и между СОК и нормальными стволовыми клетками соответствующей ткани), диссоциация ткани первичной опухоли с потерей информации о характеристиках СОК на тканевом уровне, зависимость экспрессии маркеров от условий среды, в которой клетки растут *in vivo* или *in vitro*.

Стволовость популяции, выделенной при сортировке, часто подтверждают функциональными исследованиями. К ним относятся оценка туморогенности, способности к самообновлению, мультилинейной дифференцировке. Это может быть серия ортотопических трансплантаций иммунодефицитным мышам (NOD/SCID), при этом СОК инициируют развитие опухоли в количестве, в сотни раз меньшем, чем нестволовые опухолевые клетки [30]; аналогом данного исследования *in vitro* является метод предельного разведения. Для оценки гетерогенности генома и транскриптома различных клонов, полученных при сортировке, может использоваться секвенирование единичных клеток [47]. Также применяют оценку способности к формированию сфероидов, lineage tracing (time-lapse-отслеживание развития клона клеток), сторонней популяции (side population) [48]. В сторонней популяции повышена экспрессия белков-ABC-транспортеров, необходимых для эффлюкса ксенобиотиков, в т.ч. липофильного флюоресцентного красителя Hoechst 33342, который можно визуализировать [49]. Методики lineage tracing предполагают маркировку клетки таким образом, чтобы маркер (рекомбинантный белок или нуклеиновая кислота) передавался дочерним клеткам, но не окружающим неродственным элементам [50]. Отсутствие естественных условий микроокружения является недостатком

ком функциональных исследований, как и сортировки; в функциональных исследованиях, кроме того, невозможно определить «спящие» (дормантные) клетки, которые не делятся [51].

СОК в составе ракового асцита

Асцитическая жидкость при РЯ в целом является крайне туморогенной средой, что согласуется с отрицательным влиянием наличия асцита на прогноз болезни [4]. Возможно, что уникальный потенциал РЯ к имплантационному метастазированию связан с благоприятными условиями для жизнедеятельности СОК в асците и в целом в брюшной полости. Количество СОК в асците при РЯ гораздо выше, чем в первичном и метастатических очагах [52], и большая часть популяции в асците представлена клетками с признаками стволовости, в т.ч. гибридными [53]. Экспрессия гена CD133 повышает выработку молекул адгезии *PECAM1* и *ICAM1*, с помощью которых СОК РЯ прикрепляются к мезотелию брюшины [54]. Клетки РЯ также способны передавать CD44 клеткам мезотелия; внутри последних это запускает секрецию матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), облегчая инвазию [55]. Адипоциты большого сальника осуществляют хоуминг СОК, передавая им липиды в качестве источника энергии [56]. Инвазивность клеток РЯ во многом связана с сигналингом через рецепторы цитокинов и других биологически активных молекул, которые в большом количестве содержатся во внеклеточной части асцита [57]. Секреция ММП-9 в CD133+ СОК повышается с активацией NFκаррaB, который в свою очередь активирует хемокины [58]. В асцитической жидкости СОК часто находятся в составе сфероидных колоний, проявляющих большую агрессивность, чем двухмерные культуры [59]. В состав сфероидов могут входить опухольассоциированные макрофаги, выделяющие факторы роста и активирующие Wnt-сигналинг в окружающих СОК [60, 61].

СОК и ответ на химиотерапию

Проводя адьювантную химиотерапию, мы предполагаем, что уничтожаем небольшие группы циркулирующих и диссеминированных опухолевых клеток. Однако СОК может избегать токсического эффекта лечения, ос-

таться жизнеспособной и не идентифицируемой до тех пор, пока микроокружение не станет вновь благоприятствовать размножению; после этого клетка проявит свою туморогенность и воспроизведет всю структуру первичной опухоли [62]. Таким образом, СОК поддерживает структуру опухолевого очага на всех уровнях: от закрепления в клонах драйверной генетической поломки до васкуляризации. Давно продемонстрирован феномен васкулогенной мимикрии при РЯ, когда СОК дают начало внутриопухолевым кровеносным сосудам, производя эндотелиальные клетки, идентичные нормальным [63]. Более позднее исследование с использованием lineage tracing показало также возможность генерации стенок лимфатических сосудов клетками низкодифференцированной серозной аденокарциномы яичника, полученными из асцита [64] (рис. 1).

Интересно, что в ответ на действие цисплатина сфероиды РЯ выделяют внеклеточные везикулы, которые стимулируют миграцию миелоидных супрессоров, выработку ими интерлейкинов-6, 8 (ИЛ-6, 8) и фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF А) [65]. Препараты платины также повышают секрецию ИЛ-6 опухольассоциированными фибробластами [66]. Все это способствует подготовке преметастатической ниши, где клетка переживет период неблагоприятного химиовоздействия. При этом СОК имеют преимущества перед нестволовыми клетками в процессе селекции, и их доля после лечения паклитакселом и цисплатином парадоксально увеличивается [67, 68], особенно в платинорезистентных рецидивных очагах [69]. К таким преимуществам относятся:

1) повышенная способность к уходу в состояние «спячки» или аутофагии – обратимой клеточной смерти [70]. Так называемое стрессиндуцированное преждевременное старение, являющееся механизмом «спячки» СОК, не влияет на функцию теломер [71]. Происходящий арест клеточного цикла в фазе G1 либо G2/M полностью обратим [72], и после возобновления цикла клетки приобретают более высокую туморогенность и активный Wnt-сигналинг [73]. Активные СОК (energetic cancer stem cells) могут одновременно демонстри-

ровать гиперпролиферативный фенотип и экспрессию маркеров «спячки» [74].

Кроме того, в популяции СОК РЯ наблюдается более высокая активность аутофагии, чем в нестволовых раковых клетках [75]. СОК свойственен некий базальный уровень экс-

прессии генов, ассоциированных с аутофагией, и изменение экспрессии как в меньшую, так и большую сторону нарушает гомеостаз СОК, приводя либо к уходу в «спячку», либо к дифференцировке [76];

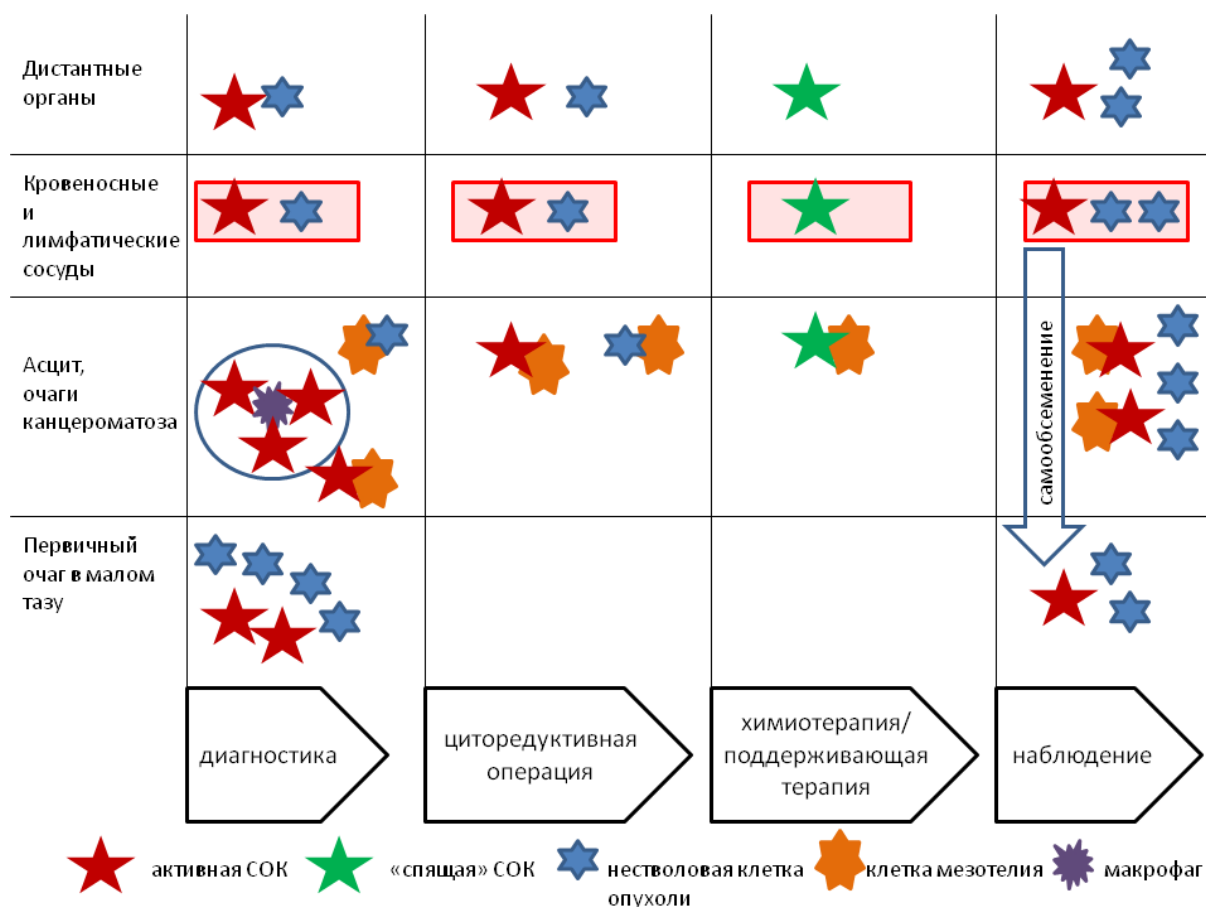


Рис. 1. Возможный сценарий прогрессии распространенного рака яичников с учетом биологических свойств СОК. При первичной диагностике опухоль яичника имеет иерархическую структуру; опухолевые клетки (как СОК, так и нестволовые) могут присутствовать в сосудах, в дистантных органах, очагах канцероматоза и асцитической жидкости. При этом СОК в брюшной полости взаимодействуют с клетками мезотелия, а также формируют сфероиды совместно с макрофагами. Циторедуктивная операция устраняет первичный очаг. Дальнейшее лекарственное лечение элиминирует более дифференцированные клетки, а СОК вводит в состояние «спячки». По окончании лечения (либо на фоне поддерживающей терапии за счет приобретения вторичной резистентности) происходит активация СОК, их пролиферация и мультилинейная дифференцировка. Местный рецидив может развиваться даже при радикальном удалении первичной опухоли за счет самообсеменения циркулирующими СОК, привлеченными благоприятным микроокружением

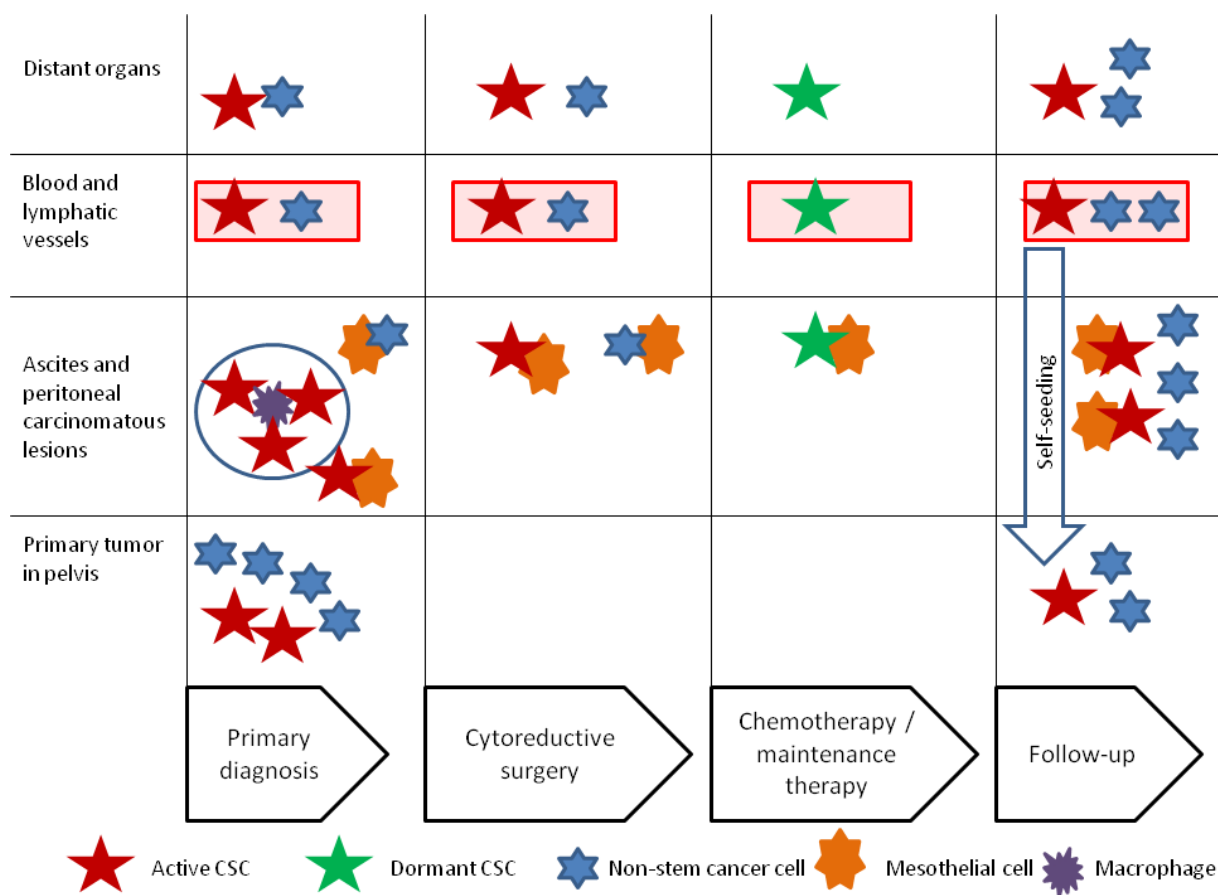


Fig. 1. Possible scenario of the advanced ovarian cancer progression considering the biological properties of CSCs. At the primary diagnosis, the ovarian tumor has a hierarchical structure; tumor cells (both stem and non-stem) may be present in lymphatic and blood vessels, in distant organs, carcinomatous lesions and ascitic fluid. Inside the peritoneal cavity, CSCs interact with mesothelial cells and macrophages, forming spheroids. Cytoreductive surgery removes the primary tumor. Further drug treatment eliminates more differentiated cells and forces CSCs to acquire the dormant phenotype. After the treatment (or during the maintenance therapy, if the secondary resistance occurs) CSCs activate, start to proliferate and differentiate into multiple lineages. Local relapse may occur even after the complete surgical removal of a primary tumor, due to the self-seeding by circulating CSCs, which are attracted by favorable microenvironment

2) особенности метаболизма. СОК приспособливают свой метаболизм к окружающим условиям [77], обеспечивая максимальную энергетическую выгоду при достаточной утилизации свободных радикалов, образование которых, в частности, является основой цитотоксического эффекта платиновых препаратов. Считается, что в гипоксичных участках опухоли СОК замедляют клеточный цикл и получают энергию путем гликолиза, а в условиях нормоксии пролиферируют активнее и используют окислительное фосфорилирование (OXPHOS) [78]. OXPHOS-зависимые

клетки РЯ являются более химиорезистентными и легко адаптируются к недостатку глюкозы [79]. Считается, что в метаболизме СОК важная роль принадлежит обратному эффекту Варбурга, когда СОК инициируют гликолиз в окружающих клетках, а образуемый последними лактат используют как субстрат для выработки АТФ [80]. Высокое содержание лактата в среде повышает экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 через сигналинг PI3K/Akt/mTOR [81]. Активация mTOR также наблюдается в стволовой популяции асцитных клеток, которые имеют усиленный мета-

болизм липидов [82]. СОК РЯ свойственна повышенная концентрация ненасыщенных липидов, напрямую регулируемая NFκappaB-сигналингом [83]. Высокая экспрессия фермента ALDH также влияет на развитие химиорезистентности за счет противостояния оксидативному стрессу [84];

3) усиленный эффлюкс ксенобиотиков – основа метода идентификации «сторонней популяции» – также является способом избежать токсического действия химиопрепарата. В стороне популяции РЯ наряду с гиперэкспрессией транспортера ABCG2 наблюдается повышенная экспрессия OCT4 и NANOG и сниженная чувствительность к цисплатину [85]. Экспрессия ABCG2 регулируется β-катенином [86]. Предполагается, что онкогенные эффекты ABC-транспортеров включают не только эффлюкс, но и регуляцию редокс-статуса, липидного состава мембраны, метаболизма клетки [87];

4) повышенная способность к репарации ДНК. В СОК гиперэкспрессируются многие гены репарации, такие как Brca1, Chek1, Xrcc5 [88]. Впервые это было продемонстрировано на CD133+ СОК глиомы как механизм радиорезистентности [89]; учитывая схожесть цитотоксического действия лучевой терапии и алкилирующих химиопрепаратов, эта особенность может влиять и на эффективность лекарственной терапии. В СОК РЯ, кроме того, высока активность ДНК-полимеразы [90];

5) индукция иммунологической толерантности. СОК обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами [91]. CD133+ клетки «сторонней популяции» РЯ взаимодействуют с Т-хелперами посредством С-С против хемокинового лиганда 5 (CCL5), стимулируя их к выработке ИЛ-10 и ММП-9 [92];

6) иные механизмы. Последние исследования демонстрируют, что в химиорезистентности СОК РЯ важную роль играют мембранные кальциевые каналы (КК). Их гены высоко экспрессируются в СОК, а воздействие ингибиторами КК приводит к снижению экспрессии антиапоптотических белков и активации каспаз. Авторы предполагают, что это связано с фосфорилированием АКТ и ERK при помощи цитоплазматического кальция [93].

СОК РЯ в диагностике и лечении

Вероятно, в ближайшее время в клинической практике СОК будут использоваться как прогностический и предиктивный биомаркер, учитывая растущее число данных о взаимосвязях между экспрессией стволовых маркеров, ВВП и общей выживаемостью пациенток. Хотя не все авторы приходят к одинаковым выводам: повышенная экспрессия CD24, CD44 и CD117 не всегда наблюдается в сфероиде в сравнении с адгерентными клетками [94]; тканевая экспрессия CD133 и CD117 может локализоваться в разных участках одного образца [95], а экспрессия стволового фактора NANOG в ткани низкодифференцированной серозной аденокарциномы в работе N. Kenda Šuster et al. не влияла на прогноз болезни [96]. В связи с этим необходима стандартизация методик детекции и проведение крупных метаанализов полученных данных.

Реализовать потенциал СОК в терапии сложнее: стволовость не является следствием какого-либо определенного, специфического сигналинга, процесс приобретения стволовых свойств во многом схож с эпителиально-мезенхимальным переходом; маркеры СОК не уникальны и встречаются в нормальных стволовых клетках, но самая главная проблема – это пластичность фенотипа, в т.ч. «спячка» клеток [97].

Вышеупомянутая активация Wnt-сигналинга в СОК может быть эпигенетической, т.е. обратимой [98]. Более того, РЯ – одна из опухолей, СОК которой часто демонстрируют промежуточный (не строго эпителиальный и не строго мезенхимальный) фенотип [99]. Это помогает им переключаться между «движением и ростом» (go or grow), т.е. пролиферацией либо миграцией и инвазией [100]. В пользу данной гипотезы свидетельствует обнаружение KI67+ и KI67(-)-субпопуляций среди СОК РЯ [101]. Состояние промежуточного фенотипа поддерживается микроокружением опухоли, имитирующим состояние хронического подострого воспаления [102].

За счет уникальных адаптационных способностей СОК трудно определить, какие клеточные элементы подлежат элиминации и как оценить эффективность воздействия. Приме-

нение терапии против поверхностных маркеров может оказаться неэффективным: например, общий для РЯ и рака поджелудочной железы (РПЖ) стволовой маркер CD44 является рецептором гиалуронана, при этом препарат, связывающий гиалуроновую кислоту в опухолевом микроокружении, оказался неэффективным при РПЖ (NCT 02715804). Для РЯ активные клинические исследования по элиминации СОК пока немногочисленны. В фазе 1 изучается применение SPL-108 – анти-CD44 – в комбинации с еженедельными введениями паклитаксела у пациенток с рецидивным либо метастатическим платинорезистентным РЯ при наличии сильного либо умеренного положительного иммуногистохимического окрашивания на CD44 в не менее чем 20 % опухолю (NCT03078400). Ингибиторы сигнального пути Wnt DKN-01 и ETC-1922159 изучаются в фазе 2 при рецидивном РЯ и в фазе 1 при распространенном РЯ соответственно (NCT03395080, NCT02521844). Помимо тар-

гетных препаратов, нацеленных на определенные сигнальные пути и поверхностные маркеры, потенциальной стратегией может быть инициация дифференцировки СОК в менее агрессивные клетки [103]. Интересное применение СОК предложили К. Kleinmanns et al.: авторы использовали CD24 как маркер для флюоресцентно-контролируемой хирургии с целью повышения оптимальности циторедукции при РЯ [104]. Данное исследование было преклиническим.

Заключение. Таким образом, изучение стволовых опухолевых клеток рака яичников – активно развивающееся направление, которое представляет как фундаментальный, так и практический интерес для онколога. Литературные данные демонстрируют ключевую роль СОК в канцерогенезе РЯ, однако точные механизмы их жизнедеятельности, противостояния химиотерапевтическому воздействию и отличия от более зрелых опухолевых клеток еще предстоит изучить.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-315-90011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. URL: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed (дата обращения: 20.04.2020).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236.
3. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD. URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017 (дата обращения: 20.04.2020).
4. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24 (Suppl. 6): 24–32.
5. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. Science. 1976; 194: 23–28.
6. Schwarz R.F., Ng C.K., Cooke S.L., Newman S., Temple J., Piskorz A.M., Gale D., Sayal K., Murtaza M., Baldwin P.J., Rosenfeld N., Earl H.M., Sala E., Jimenez-Linan M., Parkinson C.A., Markowitz F., Brenton J.D. Spatial and temporal heterogeneity in high-grade serous ovarian cancer: a phylogenetic analysis. PLoS Med. 2015; 12 (2): e1001789. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001789. PMID: 25710373. PMCID: PMC4339382.
7. Apostoli A.J., Ailles L. Clonal evolution and tumor-initiating cells: New dimensions in cancer patient treatment. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2016; 53 (1): 40–51. DOI: 10.3109/10408363.2015.1083944.
8. Ge Y., Fuchs E. Stretching the limits: from homeostasis to stem cell plasticity in wound healing and cancer. Nat. Rev. Genet. 2018; 19 (5): 311–325. DOI: 10.1038/nrg.2018.9.

9. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997; 3: 730–737.
10. Hamburger A.W., Salmon S.E. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science.* 1977; 197: 461–463.
11. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B., Kurrey N.K. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005; 65 (8): 3025–3029. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3931.
12. Szotek P.P., Pieretti-Vanmarcke R., Masiakos P.T., Dinulescu D.M., Connolly D., Foster R., Dombkowski D., Preffer F., Maclaughlin D.T., Donahoe P.K. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2006; 103 (30): 11154–11159. DOI: 10.1073/pnas.0603672103. PMID: 16849428. PMCID: PMC1544057.
13. Zhang S., Balch C., Chan M.W., Lai H.C., Matei D., Schilder J.M., Yan P.S., Huang T.H., Nephew K.P. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res.* 2008; 68 (11): 4311–4320. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0364. PMID: 18519691. PMCID: PMC2553722.
14. Alvero A.B., Chen R., Fu H.H., Montagna M., Schwartz P.E., Rutherford T., Silasi D.A., Steffensen K.D., Waldstrom M., Visintin I., Mor G. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle.* 2009; 8 (1): 158–166. DOI: 10.4161/cc.8.1.7533. PMID: 19158483. PMCID: PMC3041590.
15. Flesken-Nikitin A., Hwang C.I., Cheng C.Y., Michurina T.V., Enikolopov G., Nikitin A.Y. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature.* 2013; 495 (7440): 241–245. DOI: 10.1038/nature11979.
16. Krivtsov A.V., Twomey D., Feng Z., Stubbs M.C., Wang Y., Faber J., Levine J.E., Wang J., Hahn W.C., Gilliland D.G., Golub T.R., Armstrong S.A. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature.* 2006; 442: 818–822. DOI: 10.1038/nature04980.
17. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Kastan M.B., Doroshow J.H., Tepper J.E. (eds). *Abeloff's Clinical Oncology.* 6th Edition. Elsevier; 2020. 2072. DOI: 10.1016/C2015-0-05400-4.
18. Janiszewska M. The microcosmos of intratumor heterogeneity: the space-time of cancer evolution. *Oncogene.* 2020; 39: 2031–2039. DOI: 10.1038/s41388-019-1127-5.
19. Lu X., Kang Y. Cell fusion hypothesis of the cancer stem cell. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011; 714: 129–140. DOI: 10.1007/978-94-007-0782-5_6.
20. Ischenko I., Zhi J., Moll U.M., Nemajerova A., Petrenko O. Direct reprogramming by oncogenic Ras and Myc. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2013; 110 (10): 3937–3942. DOI: 10.1073/pnas.1219592110.
21. Nguyen V.H.L., Hough R., Bernaudo S., Peng C. Wnt/ β -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis. *J. Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 122. DOI: 10.1186/s13048-019-0596-z. PMID: 31829231. PMCID: PMC6905042.
22. Nagendra P.B., Goad J., Nielsen S., Rassam L., Lombard J.M., Nahar P., Tanwar P.S. Ovarian hormones through Wnt signalling regulate the growth of human and mouse ovarian cancer initiating lesions. *Oncotarget.* 2016; 7 (40): 64836–64853. DOI: 10.18632/oncotarget.11711. PMID: 27588493. PMCID: PMC5323120.
23. Kotrbová A., Ovesná P., Gybel' T., Radaszkiewicz T., Bednaříková M., Hausnerová J., Jandáková E., Minář L., Crha I., Weinberger V., Závěský L., Bryja V., Pospíchalová V. WNT signaling inducing activity in ascites predicts poor outcome in ovarian cancer. *Theranostics.* 2020; 10 (2): 537–552. DOI: 10.7150/thno.37423. PMID: 31903136. PMCID: PMC6929979.
24. Nagaraj A.B., Joseph P., Kovalenko O., Singh S., Armstrong A., Redline R., Resnick K., Zanotti K., Wagoner S., DiFeo A. Critical role of Wnt/ β -catenin signaling in driving epithelial ovarian cancer platinum resistance. *Oncotarget.* 2015; 6 (27): 23720–23734. DOI: 10.18632/oncotarget.4690. PMID: 26125441. PMCID: PMC4695147.
25. Bar J., Grelewski P., Deszcz I., Noga L., Hirnle L., Lis-Nawara A. Association between p53 protein phosphorylated at serine 20 expression and ovarian carcinoma stem cells phenotype: correlation with clinicopathological parameters of ovarian cancer. *Neoplasma.* 2019; 2019: 181012N764.
26. Deng J., Bai X., Feng X., Ni J., Beretov J., Graham P., Li Y. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 618. DOI: 10.1186/s12885-019-5824-9.

27. Motoshara T., Masuko S., Ishimoto T., Yae T., Onishi N., Muraguchi T., Hirao A., Matsuzaki Y., Tashiro H., Katabuchi H., Saya H., Nagano O. Transient depletion of p53 followed by transduction of c-Myc and K-Ras converts ovarian stem-like cells into tumor-initiating cells. *Carcinogenesis*. 2011; 32 (11): 1597–1606. DOI: 10.1093/carcin/bgr183. PMID: 21828057.
28. Wang D., Xiang T., Zhao Z., Lin K., Yin P., Jiang L., Liang Z., Zhu B. Autocrine interleukin-23 promotes self-renewal of CD133+ ovarian cancer stem-like cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (46): 76006–76020. DOI: 10.18632/oncotarget.12579. PMID: 27738346. PMCID: PMC5342794.
29. Thankamony A.P., Saxena K., Murali R., Jolly M.K., Nair R. Cancer Stem Cell Plasticity – A Deadly Deal. *Front Mol Biosci*. 2020; 7: 79. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00079. PMID: 32426371. PMCID: PMC7203492.
30. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J., Clarke M.F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (7): 3983–3988.
31. Yang L., Shi P., Zhao G., Xu J., Peng W., Zhang J., Zhang G., Wang X., Dong Z., Chen F., Cui H. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct. Target Ther*. 2020; 5: 8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5.
32. Ferrandina G., Bonanno G., Pierelli L., Perillo A., Procoli A., Mariotti A., Corallo M., Martinelli E., Rutella S., Paglia A., Zannoni G., Mancuso S., Scambia G. Expression of CD133-1 and CD133-2 in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008; 18 (3): 506–514. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01056.x. PMID: 17868344.
33. Zhang J., Guo X., Chang D.Y., Rosen D.G., Mercado-Uribe I., Liu J. CD133 expression associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Mod. Pathol*. 2012; 25 (3): 456–464. DOI: 10.1038/mod-pathol.2011.170.
34. Bourguignon L.Y., Peyrollier K., Xia W., Gilad E. Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells. *J. Biol. Chem*. 2008; 283: 17635–17651.
35. Zhu Y., Zhang H., Zhang G., Shi Y., Huang J. Co-expression of CD44/MyD88 is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann. Transl. Med*. 2019; 7 (5): 91. DOI: 10.21037/atm.2019.01.28. PMID: 31019941. PMCID: PMC6462660.
36. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S., Lai H.C., Wong A.S. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/beta-catenin-ATP-binding cassette G2 signaling. *Oncogene*. 2013; 32: 2767–2781. DOI: 10.1038/onc.2012.290.
37. Yang B., Yan X., Liu L., Jiang C., Hou S. Overexpression of the cancer stem cell marker CD117 predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients: evidence from meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017; 10: 2951–2961. DOI: 10.2147/OTT.S136549. PMID: 28652777. PMCID: PMC5476715.
38. Gao M.Q., Choi Y.P., Kang S., Youn J.H., Cho N.H. CD24+ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene*. 2010; 29 (18): 2672–2680. DOI: 10.1038/onc.2010.35. PMID: 20190812.
39. Burgos-Ojeda D., Wu R., McLean K., Chen Y.C., Talpaz M., Yoon E., Cho K.R., Buckanovich R.J. CD24+ Ovarian Cancer Cells Are Enriched for Cancer-Initiating Cells and Dependent on JAK2 Signaling for Growth and Metastasis. *Mol. Cancer. Ther*. 2015; 14 (7): 1717–1727. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0607. PMID: 25969154. PMCID: PMC4496272.
40. Meng E., Long B., Sullivan P., McClellan S., Finan M.A., Reed E., Shevde L., Rocconi R.P. CD44+/CD24- ovarian cancer cells demonstrate cancer stem cell properties and correlate to survival. *Clin. Exp. Metastasis*. 2012; 29 (8): 939–948. DOI: 10.1007/s10585-012-9482-4. PMID: 22610780.
41. Rebolledo-Rios R., Venton G., Sánchez-Redondo S., Iglesias I., Felip C., Fournet G., González E., Romero Fernández W., Borroto Escuela D.O., Di Stefano B., Penarroche-Díaz R., Martin G., Ceylan I., Costello R., Perez-Alea M. Dual disruption of aldehyde dehydrogenases 1 and 3 promotes functional changes in the glutathione redox system and enhances chemosensitivity in nonsmall cell lung cancer. *Oncogene*. 2020; 39 (13): 2756–2771. DOI: 10.1038/s41388-020-1184-9. PMID: 32015486. PMCID: PMC7098886.
42. Kuroda T., Hirohashi Y., Torigoe T., Yasuda K., Takahashi A., Asanuma H., Morita R., Mariya T., Asano T., Mizuuchi M., Saito T., Sato N. ALDH1-high ovarian cancer stem-like cells can be isolated from serous and clear cell adenocarcinoma cells, and ALDH1 high expression is associated with poor prognosis. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65158. DOI: 10.1371/journal.pone.0065158. PMID: 23762304. PMCID: PMC3675199.

43. *Ruscito I., Darb-Esfahani S., Kulbe H., Bellati F., Zizzari I.G., Rahimi Koshkaki H., Napoletano C., Caserta D., Rughetti A., Kessler M., Sehoul J., Nuti M., Braicu E.I.* The prognostic impact of cancer stem-like cell biomarker aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2018; 150 (1): 151–157. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.006. PMID: 29753392.
44. *Lupia M., Angiolini F., Bertalot G., Freddi S., Sachsenmeier K.F., Chisci E., Kutryb-Zajac B., Confalonieri S., Smolenski R.T., Giovannoni R., Colombo N., Bianchi F., Cavallaro U.* CD73 Regulates Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer-Initiating Cells. *Stem. Cell Reports.* 2018; 10 (4): 1412–1425. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.02.009. PMID: 29551673. PMCID: PMC5998305.
45. *Li H., Lv M., Qiao B., Li X.* Blockade of CD73/adenosine axis improves the therapeutic efficacy of docetaxel in epithelial ovarian cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 299 (6): 1737–1746. DOI: 10.1007/s00404-019-05139-3. PMID: 30941556.
46. *Connor E.V., Saygin C., Braley C., Wiechert A.C., Karunanithi S., Crean-Tate K., Abdul-Karim F.W., Michener C.M., Rose P.G., Lathia J.D., Reizes O.* Thy-1 predicts poor prognosis and is associated with self-renewal in ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 112. DOI: 10.1186/s13048-019-0590-5. PMID: 31735168. PMCID: PMC6858973.
47. *Winterhoff B.J., Maile M., Mitra A.K., Sebe A., Bazzaro M., Geller M.A., Abrahante J.E., Klein M., Hellweg R., Mullany S.A., Beckman K., Daniel J., Starr T.K.* Single cell sequencing reveals heterogeneity within ovarian cancer epithelium and cancer associated stromal cells. *Gynecol. Oncol.* 2017; 144 (3): 598–606. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.015. PMID: 28111004. PMCID: PMC5316302.
48. *Dontu G., Abdallah W.M., Foley J.M., Jackson K.W., Clarke M.F., Kawamura M.J., Wicha M.S.* In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes. Dev.* 2003; 17 (10): 1253–1270. DOI: 10.1101/gad.1061803.
49. *Golebiewska A., Brons N.H.C., Bjerkvig R., Niclou S.P.* Critical appraisal of the side population assay in stem cell and cancer stem cell research. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8 (2): 136–147. DOI: 10.1016/j.stem.2011.01.007.
50. *Kretzschmar K., Watt F.M.* Lineage Tracing. *Cell.* 2012; 148 (1-2): 33–45. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.002.
51. *Pastrana E., Silva-Vargas V., Doetsch F.* Eyes wide open: a critical review of sphere-formation as an assay for stem cells. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8 (5): 486–498. DOI: 10.1016/j.stem.2011.04.007.
52. *Stewart J.M., Shaw P.A., Gedye C., Bernardini M.Q., Neel B.G., Ailles L.E.* Phenotypic heterogeneity and instability of human ovarian tumor-initiating cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2011; 108 (16): 6468–6473. DOI: 10.1073/pnas.1005529108.
53. *Кайгородова Е.В., Федулова Н.В., Очиров М.О., Дьяков Д.А., Молчанов С.В., Часовских Н.Ю.* Различные популяции опухолевых клеток в асцитической жидкости больных раком яичников. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (1): 50–58. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-50-58.
54. *Roy L., Bobbs A., Sattler R., Kurkewich J.L., Dausinas P.B., Nallathamby P., Cowden Dahl K.D.* CD133 Promotes Adhesion to the Ovarian Cancer Metastatic Niche. *Cancer Growth Metastasis.* 2018; 11. DOI: 10.1177/1179064418767882. PMID: 29662326. PMCID: PMC5894897.
55. *Nakamura K., Sawada K., Kinose Y., Yoshimura A., Toda A., Nakatsuka E., Hashimoto K., Mabuchi S., Morishige K.I., Kurachi H., Lengyel E., Kimura T.* Exosomes Promote Ovarian Cancer Cell Invasion through Transfer of CD44 to Peritoneal Mesothelial Cells. *Mol. Cancer Res.* 2017; 15 (1): 78–92. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0191. PMID: 27758876.
56. *Nieman K.M., Kenny H.A., Penicka C.V., Ladanyi A., Buell-Gutbrod R., Zillhardt M.R., Romero I.L., Carey M.S., Mills G.B., Hotamisligil G.S., Yamada S.D., Peter M.E., Gwin K., Lengyel E.* Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat. Med.* 2011; 17 (11): 1498–1503. DOI: 10.1038/nm.2492. PMID: 22037646. PMCID: PMC4157349.
57. *Worzfeld T., Pogge von Strandmann E., Huber M., Adhikary T., Wagner U., Reinartz S., Müller R.* The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Front. Oncol.* 2017; 7: 24. DOI: 10.3389/fonc.2017.00024. PMID: 28275576. PMCID: PMC5319992.
58. *Long H., Xie R., Xiang T., Zhao Z., Lin S., Liang Z., Chen Z., Zhu B.* Autocrine CCL5 signaling promotes invasion and migration of CD133+ ovarian cancer stem-like cells via NF- κ B-mediated MMP-9 upregulation. *Stem. Cells.* 2012; 30 (10): 2309–2319. DOI: 10.1002/stem.1194. PMID: 22887854.
59. *Chen J., Wang J., Chen D., Yang J., Yang C., Zhang Y., Zhang H., Dou J.* Evaluation of characteristics of CD44+CD117+ ovarian cancer stem cells in three dimensional basement membrane extract scaffold versus two dimensional monocultures. *BMC Cell Biol.* 2013; 14: 7. DOI: 10.1186/1471-2121-14-7. PMID: 23368632. PMCID: PMC3565868.

60. Yin M., Li X., Tan S., Zhou H.J., Ji W., Bellone S., Xu X., Zhang H., Santin A.D., Lou G., Min W. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (11): 4157–4173. DOI: 10.1172/JCI87252. PMID: 27721235. PMCID: PMC5096908.
61. Raghavan S., Mehta P., Xie Y., Lei Y.L., Mehta G. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7 (1): 190. DOI: 10.1186/s40425-019-0666-1. PMID: 31324218. PMCID: PMC6642605.
62. Luo L., Zeng J., Liang B., Zhao Z., Sun L., Cao D., Yang J., Shen K. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp. Mol. Pathol.* 2011; 91 (2): 596–602. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.005. PMID: 21787767.
63. Alvero A.B., Fu H.H., Holmberg J., Visintin I., Mor L., Marquina C.C., Oidtman J., Silasi D.A., Mor G. Stem-like ovarian cancer cells can serve as tumor vascular progenitors. *Stem Cells.* 2009; 27 (10): 2405–2413. DOI: 10.1002/stem.191. PMID: 19658191. PMCID: PMC2783765.
64. Krishnapriya S., Sidhanth C., Manasa P., Sneha S., Bindhya S., Nagare R.P., Ramachandran B., Vishwanathan P., Murhekar K., Shirley S., Ganesan T.S. Cancer stem cells contribute to angiogenesis and lymphangiogenesis in serous adenocarcinoma of the ovary. *Angiogenesis.* 2019; 22 (3): 441–455. DOI: 10.1007/s10456-019-09669-x. PMID: 31161471.
65. Vera N., Acuña-Gallardo S., Grünenwald F., Caceres-Verschae A., Realini O., Acuña R., Lladser A., Illanes S.E., Varas-Godoy M. Small Extracellular Vesicles Released from Ovarian Cancer Spheroids in Response to Cisplatin Promote the Pro-Tumorigenic Activity of Mesenchymal Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4972. DOI: 10.3390/ijms20204972. PMID: 31600881. PMCID: PMC6834150.
66. Wang Y., Zong X., Mitra S., Mitra A.K., Matei D., Nephew K.P. IL-6 mediates platinum-induced enrichment of ovarian cancer stem cells. *JCI Insight.* 2018; 3 (23): e122360. DOI: 10.1172/jci.insight.122360. PMID: 30518684. PMCID: PMC6328027.
67. Abubaker K., Luwor R.B., Zhu H., McNally O., Quinn M.A., Burns C.J., Thompson E.W., Findlay J.K., Ahmed N. Inhibition of the JAK2/STAT3 pathway in ovarian cancer results in the loss of cancer stem cell-like characteristics and a reduced tumor burden. *BMC Cancer.* 2014; 14: 317. DOI: 10.1186/1471-2407-14-317. PMID: 24886434. PMCID: PMC4025194.
68. Latifi A., Abubaker K., Castrechini N., Ward A.C., Liongue C., Dobill F., Kumar J., Thompson E.W., Quinn M.A., Findlay J.K., Ahmed N. Cisplatin treatment of primary and metastatic epithelial ovarian carcinomas generates residual cells with mesenchymal stem cell-like profile. *J. Cell Biochem.* 2011; 112 (10): 2850–2864. DOI: 10.1002/jcb.23199. PMID: 21618587.
69. Steg A.D., Bevis K.S., Katre A.A., Ziebarth A., Dobbin Z.C., Alvarez R.D., Zhang K., Conner M., Landen C.N. Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (3): 869–881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2188.
70. Crea F., Nur Saidy N.R., Collins C.C., Wang Y. The epigenetic/noncoding origin of tumor dormancy. *Trends Mol. Med.* 2015; 21 (4): 206–211. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.005.
71. Ravindran Menon D., Hammerlindl H., Torrano J., Schaidler H., Fujita M. Epigenetics and metabolism at the crossroads of stress-induced plasticity, stemness and therapeutic resistance in cancer. *Theranostics.* 2020; 10 (14): 6261–6277. DOI: 10.7150/thno.42523. PMID: 32483452. PMCID: PMC7255038.
72. De Angelis M.L., Francescangeli F., La Torre F., Zeuner A. Stem Cell Plasticity and Dormancy in the Development of Cancer Therapy Resistance. *Front. Oncol.* 2019; 9: 626. DOI: 10.3389/fonc.2019.00626.
73. Milanovic M., Fan D.N.Y., Belenki D., Däbritz J.H.M., Zhao Z., Yu Y., Dörr J.R., Dimitrova L., Lenze D., Monteiro Barbosa I.A., Mendoza-Parra M.A., Kanashova T., Metzner M., Pardon K., Reimann M., Trumpp A., Dörken B., Zuber J., Gronemeyer H., Hummel M., Dittmar G., Lee S., Schmitt C.A. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature.* 2018; 553 (7686): 96–100. DOI: 10.1038/nature25167.
74. Sotgia F., Fiorillo M., Lisanti M.P. Hallmarks of the cancer cell of origin: Comparisons with "energetic" cancer stem cells (e-CSCs). *Aging (Albany NY).* 2019; 11 (3): 1065–1068. DOI: 10.18632/aging.101822.
75. Pagotto A., Pilotto G., Mazzoldi E.L., Nicoletto M.O., Frezzini S., Pastò A., Amadori A. Autophagy inhibition reduces chemoresistance and tumorigenic potential of human ovarian cancer stem cells. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (7): e2943. DOI: 10.1038/cddis.2017.327.

76. Sharif T., Martell E., Dai C., Kennedy B.E., Murphy P., Clements D.R., Kim Y., Lee P.W., Gujar S.A. Autophagic homeostasis is required for the pluripotency of cancer stem cells. *Autophagy*. 2017; 13 (2): 264–284. DOI: 10.1080/15548627.2016.1260808. PMID: 27929731. PMCID: PMC5324853.
77. Gammon L., Biddle A., Heywood H.K., Johannessen A.C., Mackenzie I.C. Sub-sets of cancer stem cells differ intrinsically in their patterns of oxygen metabolism. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62493. DOI: 10.1371/journal.pone.0062493. PMID: 23638097. PMCID: PMC3640080.
78. Chang C.W., Chen Y.S., Chou S.H., Han C.L., Chen Y.J., Yang C.C., Huang C.Y., Lo J.F. Distinct sub-populations of head and neck cancer cells with different levels of intracellular reactive oxygen species exhibit diverse stemness, proliferation, and chemosensitivity. *Cancer Res*. 2014; 74 (21): 6291–305. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0626.
79. Dar S., Chhina J., Mert I., Chitale D., Buekers T., Kaur H., Giri S., Munkarah A., Rattan R. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. *Sci. Rep*. 2017; 7 (1): 8760. DOI: 10.1038/s41598-017-09206-0. PMID: 28821788. PMCID: PMC5562731.
80. El Hout M., Cosialls E., Mehrpour M., Hamai A. Crosstalk between autophagy and metabolic regulation of cancer stem cells. *Mol. Cancer*. 2020; 19 (1): 27. DOI: 10.1186/s12943-019-1126-8.
81. Huang C., Sheng S., Li R., Sun X., Liu J., Huang G. Lactate promotes resistance to glucose starvation via upregulation of Bcl-2 mediated by mTOR activation. *Oncol. Rep*. 2015; 33 (2): 875–884. DOI: 10.3892/or.2014.3655.
82. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Ogishima J., Eguchi S., Yamashita A., Tomio K., Komatsu A., Wada-Hiraike O., Oda K., Nagamatsu T., Osuga Y., Fujii T. Detachment from the primary site and suspension in ascites as the initial step in metabolic reprogramming and metastasis to the omentum in ovarian cancer. *Oncol. Lett*. 2018; 15 (1): 1357–1361. DOI: 10.3892/ol.2017.7388. PMID: 29399186. PMCID: PMC5772787.
83. Li J., Condello S., Thomes-Pepin J., Ma X., Xia Y., Hurley T.D., Matei D., Cheng J.X. Lipid Desaturation Is a Metabolic Marker and Therapeutic Target of Ovarian Cancer Stem Cells. *Cell Stem. Cell*. 2017; 20 (3): 303–314. DOI: 10.1016/j.stem.2016.11.004. PMID: 28041894. PMCID: PMC5337165.
84. Singh S., Brocker C., Koppaka V., Chen Y., Jackson B.C., Matsumoto A., Thompson D.C., Vasiliou V. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radic. Biol. Med*. 2013; 56: 89–101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010. PMID: 23195683. PMCID: PMC3631350.
85. Hu L., McArthur C., Jaffe R.B. Ovarian cancer stem-like side-population cells are tumourigenic and chemoresistant. *Br. J. Cancer*. 2010; 102 (8): 1276–1283. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605626.
86. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S., Lai H.C., Wong A.S. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/ β -catenin-ATP-binding cassette G2 signaling. *Oncogene*. 2013; 32 (22): 2767–2781. DOI: 10.1038/onc.2012.290. PMID: 22797058.
87. Begicevic R.R., Falasca M. ABC Transporters in Cancer Stem Cells: Beyond Chemoresistance. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18 (11): 2362. DOI: 10.3390/ijms18112362.
88. Zhang M., Behbod F., Atkinson R.L., Landis M.D., Kittrell F., Edwards D., Medina D., Tsimelzon A., Hilsenbeck S., Green J.E., Michalowska A.M., Rosen J.M. Identification of tumor-initiating cells in a p53-null mouse model of breast cancer. *Cancer Res*. 2008; 68 (12): 4674–4682. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6353.
89. Bao S., Wu Q., McLendon R.E., Hao Y., Shi Q., Hjelmeland A.B., Dewhirst M.W., Bigner D.D., Rich J.N. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 2006; 444 (7120): 756–760. DOI: 10.1038/nature05236.
90. Srivastava A.K., Han C., Zhao R., Cui T., Dai Y., Mao C., Zhao W., Zhang X., Yu J., Wang Q.E. Enhanced expression of DNA polymerase eta contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112 (14): 4411–4416. DOI: 10.1073/pnas.1421365112. PMID: 25831546. PMCID: PMC4394248.
91. Maccalli C., Rasul K.I., Elawad M., Ferrone S. The role of cancer stem cells in the modulation of anti-tumor immune responses. *Semin Cancer Biol*. 2018; 53: 189–200. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.09.006.
92. You Y., Li Y., Li M., Lei M., Wu M., Qu Y., Yuan Y., Chen T., Jiang H. Ovarian cancer stem cells promote tumour immune privilege and invasion via CCL5 and regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol*. 2018; 191 (1): 60–73. DOI: 10.1111/cei.13044. PMID: 28868628. PMCID: PMC5721255.
93. Lee H., Kim J.W., Kim D.K., Choi D.K., Lee S., Yu J.H., Kwon O.B., Lee J., Lee D.S., Kim J.H., Min S.H. Calcium Channels as Novel Therapeutic Targets for Ovarian Cancer Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21 (7). DOI: 10.3390/ijms21072327.

94. *Martínez-Serrano M.J., Caballero-Baños M., Vilella R., Vidal L., Pahisa J., Martínez-Roman S.* Is sphere assay useful for the identification of cancer initiating cells of the ovary? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; 25 (1): 12–17. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000320.
95. *Zeng J., Ruan J., Luo L., Shi J., Cui Q., Yang J., Shen K.* Molecular portraits of heterogeneity related to cancer stem cells in human ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2014; 24 (1): 29–35. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000024. PMID: 24300467.
96. *Kenda Šuster N., Frković Grazio S., Virant-Klun I., Verdenik I., Smrkolj Š.* Cancer Stem Cell-Related Marker NANOG Expression in Ovarian Serous Tumors: A Clinicopathological Study of 159 Cases. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017; 27 (9): 2006–2013. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001105. PMID: 28906309.
97. *Chen W., Dong J., Haiech J., Kilhoffer M.C., Zeniou M.* Cancer Stem Cell Quiescence and Plasticity as Major Challenges in Cancer Therapy. *Stem. Cells Int.* 2016; 2016: 1740936. DOI: 10.1155/2016/1740936.
98. *Ong M.S., Cai W., Yuan Y., Leong H.C., Tan T.Z., Mohammad A., You M.L., Arfuso F., Goh B.C., Warrior S., Sethi G., Tolwinski N.S., Lobie P.E., Yap C.T., Hooi S.C., Huang R.Y., Kumar A.P.* 'Lnc'-ing Wnt in female reproductive cancers: therapeutic potential of long non-coding RNAs in Wnt signalling. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174 (24): 4684–4700. DOI: 10.1111/bph.13958. PMID: 28736855. PMCID: PMC5727316.
99. *Strauss R., Li Z.Y., Liu Y., Beyer I., Persson J., Sova P., Möller T., Pesonen S., Hemminki A., Hamerlik P., Drescher C., Urban N., Bartek J., Lieber A.* Analysis of epithelial and mesenchymal markers in ovarian cancer reveals phenotypic heterogeneity and plasticity. *PLoS One.* 2011; 6 (1): e16186. DOI: 10.1371/journal.pone.0016186.
100. *Shiwarski D.J., Shao C., Bill A., Kim J., Xiao D., Bertrand C.A., Seethala R.S., Sano D., Myers J.N., Ha P., Grandis J., Gaither L.A., Puthenveedu M.A., Duvvuri U.* To "grow" or "go": TMEM16A expression as a switch between tumor growth and metastasis in SCCHN. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (17): 4673–4688. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0363. PMID: 24919570. PMCID: PMC4160843.
101. *Parte S.C., Batra S.K., Kakar S.S.* Characterization of stem cell and cancer stem cell populations in ovary and ovarian tumors. *J. Ovarian Res.* 2018; 11 (1): 69. DOI: 10.1186/s13048-018-0439-3.
102. *Jolly M.K., Boareto M., Huang B., Jia D., Lu M., Ben-Jacob E., Onuchic J.N., Levine H.* Implications of the Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotype in Metastasis. *Front. Oncol.* 2015; 5: 155. DOI: 10.3389/fonc.2015.00155. PMID: 26258068. PMCID: PMC4507461.
103. *Vessoni A.T., Filippi-Chiela E.C., Lenz G., Batista L.F.Z.* Tumor propagating cells: drivers of tumor plasticity, heterogeneity, and recurrence. *Oncogene.* 2020; 39: 2055–2068. DOI: 10.1038/s41388-019-1128-4.
104. *Kleinmanns K., Fosse V., Davidson B., de Jalón E.G., Tenstad O., Bjørge L., McCormack E.* CD24-targeted intraoperative fluorescence image-guided surgery leads to improved cytoreduction of ovarian cancer in a preclinical orthotopic surgical model. *EBioMedicine.* 2020; 56: 102783. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102783. PMID: 32454402. PMCID: PMC7248677.

Поступила в редакцию 20.06.2020; принята 18.07.2020.

Авторский коллектив

Генинг Снежанна Олеговна – аспирант третьего года обучения по специальности «Онкология» кафедры онкологии и лучевой диагностики, ассистент кафедры физиологии и патофизиологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: sgening@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-6659>.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; заведующая гинекологическим отделением, ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер. 432048, Россия, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, 60; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

Образец цитирования

Генинг С.О., Антонеева И.И. Роль стволовых опухолевых клеток в канцерогенезе рака яичников. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020; 3: 82–103. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-82-103.

ROLE OF CANCER STEM CELLS IN OVARIAN CARCINOGENESIS

S.O. Gening¹, I.I. Antoneeva^{1,2}¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;²Ulyanovsk Regional Oncological Clinic, Ulyanovsk, Russia

Ovarian cancer (OC) is an aggressive malignant tumor (MT) with a relapsing course and a low 5-year survival rate. Most cases are diagnosed at advanced stages, while treatment options for OC are limited. Thus, the development of primary or secondary resistance to standard chemotherapy is often fatal for patients. MT heterogeneity contributes to the survival of the most adapted cells during the selection; such cells need high tumorigenicity in the site of a disease for further expansion of the surviving clone and fixation of a stable phenotype in the focus. Cancer stem cells (CSCs) combine these characteristics and are at the top of the hierarchical tumor structure. Their biological properties, such as the ability to self-renewal, and multilinear differentiation, are similar to those of normal human stem cells. Phenotypic plasticity and interaction with other parenchyma components, tumor stroma, and extra-tumor elements allow CSCs to withstand unfavorable conditions, such as chemotherapy, immunological surveillance, physical damaging factors and anoikis in the blood and lymphatic bed, and unusual microenvironment of targeted metastasis organs in the case of distant metastasis.

More and more research articles are devoted to finding ways to use CSCs as a predictive and prognostic biomarker and as a target for therapy. However, unambiguous identification of CSCs, their counting, and specific elimination are a difficult problem. Currently, science is at the stage of accumulating data on this topic.

The review summarizes current advances in understanding CSC biology and their impact on OC clinical progression. The literature search was carried out in PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases.

Keywords: ovarian cancer, cancer stem cells, chemotherapy, carcinogenesis, drug resistance.

The work was supported by RFBR grant 19-315-90011.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed (accessed: 20.04.2020).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., ed. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu* [Cancer care for population of Russia in 2018]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2019. 236 (in Russian).
3. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. (eds.). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017 (accessed: 20.04.2020).
4. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (Suppl. 6): 24–32.
5. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976; 194: 23–28.
6. Schwarz R.F., Ng C.K., Cooke S.L., Newman S., Temple J., Piskorz A.M., Gale D., Sayal K., Murtaza M., Baldwin P.J., Rosenfeld N., Earl H.M., Sala E., Jimenez-Linan M., Parkinson C.A., Markowitz F., Brenton J.D. Spatial and temporal heterogeneity in high-grade serous ovarian cancer: a phylogenetic analysis. *PLoS Med.* 2015; 12 (2): e1001789. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001789. PMID: 25710373. PMCID: PMC4339382.
7. Apostoli A.J., Ailles L. Clonal evolution and tumor-initiating cells: New dimensions in cancer patient treatment. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2016; 53 (1): 40–51. DOI: 10.3109/10408363.2015.1083944.
8. Ge Y., Fuchs E. Stretching the limits: from homeostasis to stem cell plasticity in wound healing and cancer. *Nat. Rev. Genet.* 2018; 19 (5): 311–325. DOI: 10.1038/nrg.2018.9.

9. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997; 3: 730–737.
10. Hamburger A.W., Salmon S.E. Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science.* 1977; 197: 461–463.
11. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B., Kurrey N.K. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* 2005; 65 (8): 3025–3029. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3931.
12. Szotek P.P., Pieretti-Vanmarcke R., Masiakos P.T., Dinulescu D.M., Connolly D., Foster R., Dombkowski D., Preffer F., Maclaughlin D.T., Donahoe P.K. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2006; 103 (30): 11154–11159. DOI: 10.1073/pnas.0603672103. PMID: 16849428. PMCID: PMC1544057.
13. Zhang S., Balch C., Chan M.W., Lai H.C., Matei D., Schilder J.M., Yan P.S., Huang T.H., Nephew K.P. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res.* 2008; 68 (11): 4311–4320. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0364. PMID: 18519691. PMCID: PMC2553722.
14. Alvero A.B., Chen R., Fu H.H., Montagna M., Schwartz P.E., Rutherford T., Silasi D.A., Steffensen K.D., Waldstrom M., Visintin I., Mor G. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle.* 2009; 8 (1): 158–166. DOI: 10.4161/cc.8.1.7533. PMID: 19158483. PMCID: PMC3041590.
15. Flesken-Nikitin A., Hwang C.I., Cheng C.Y., Michurina T.V., Enikolopov G., Nikitin A.Y. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature.* 2013; 495 (7440): 241–245. DOI: 10.1038/nature11979.
16. Krivtsov A.V., Twomey D., Feng Z., Stubbs M.C., Wang Y., Faber J., Levine J.E., Wang J., Hahn W.C., Gilliland D.G., Golub T.R., Armstrong S.A. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature.* 2006; 442: 818–822. DOI: 10.1038/nature04980.
17. Niederhuber J.E., Armitage J.O., Kastan M.B., Doroshow J.H., Tepper J.E. (eds). *Abeloff's Clinical Oncology.* 6th Edition. Elsevier; 2020. 2072. DOI: 10.1016/C2015-0-05400-4.
18. Janiszewska M. The microcosmos of intratumor heterogeneity: the space-time of cancer evolution. *Oncogene.* 2020; 39: 2031–2039. DOI: 10.1038/s41388-019-1127-5.
19. Lu X., Kang Y. Cell fusion hypothesis of the cancer stem cell. *Adv Exp Med. Biol.* 2011; 714: 129–140. DOI: 10.1007/978-94-007-0782-5_6.
20. Ischenko I., Zhi J., Moll U.M., Nemaierova A., Petrenko O. Direct reprogramming by oncogenic Ras and Myc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (10): 3937–3942. DOI: 10.1073/pnas.1219592110.
21. Nguyen V.H.L., Hough R., Bernaudo S., Peng C. Wnt/ β -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis. *J. Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 122. DOI: 10.1186/s13048-019-0596-z. PMID: 31829231. PMCID: PMC6905042.
22. Nagendra P.B., Goad J., Nielsen S., Rassam L., Lombard J.M., Nahar P., Tanwar P.S. Ovarian hormones through Wnt signalling regulate the growth of human and mouse ovarian cancer initiating lesions. *Oncotarget.* 2016; 7 (40): 64836–64853. DOI: 10.18632/oncotarget.11711. PMID: 27588493. PMCID: PMC5323120.
23. Kotrbová A., Ovesná P., Gybel' T., Radaszkiewicz T., Bednaříková M., Hausnerová J., Jandáková E., Minář L., Crha I., Weinberger V., Závěský L., Bryja V., Pospíchalová V. WNT signaling inducing activity in ascites predicts poor outcome in ovarian cancer. *Theranostics.* 2020; 10 (2): 537–552. DOI: 10.7150/thno.37423. PMID: 31903136. PMCID: PMC6929979.
24. Nagaraj A.B., Joseph P., Kovalenko O., Singh S., Armstrong A., Redline R., Resnick K., Zanotti K., Waggoner S., DiFeo A. Critical role of Wnt/ β -catenin signaling in driving epithelial ovarian cancer platinum resistance. *Oncotarget.* 2015; 6 (27): 23720–23734. DOI: 10.18632/oncotarget.4690. PMID: 26125441. PMCID: PMC4695147.
25. Bar J., Grelewski P., Deszcz I., Noga L., Hirnle L., Lis-Nawara A. Association between p53 protein phosphorylated at serine 20 expression and ovarian carcinoma stem cells phenotype: correlation with clinicopathological parameters of ovarian cancer. *Neoplasma.* 2019; 2019: 181012N764.
26. Deng J., Bai X., Feng X., Ni J., Beretov J., Graham P., Li Y. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway alleviates ovarian cancer chemoresistance through reversing epithelial-mesenchymal transition and decreasing cancer stem cell marker expression. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 618. DOI: 10.1186/s12885-019-5824-9.

27. Motohara T., Masuko S., Ishimoto T., Yae T., Onishi N., Muraguchi T., Hirao A., Matsuzaki Y., Tashiro H., Katabuchi H., Saya H., Nagano O. Transient depletion of p53 followed by transduction of c-Myc and K-Ras converts ovarian stem-like cells into tumor-initiating cells. *Carcinogenesis*. 2011; 32 (11): 1597–1606. DOI: 10.1093/carcin/bgr183. PMID: 21828057.
28. Wang D., Xiang T., Zhao Z., Lin K., Yin P., Jiang L., Liang Z., Zhu B. Autocrine interleukin-23 promotes self-renewal of CD133+ ovarian cancer stem-like cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (46): 76006–76020. DOI: 10.18632/oncotarget.12579. PMID: 27738346. PMCID: PMC5342794.
29. Thankamony A.P., Saxena K., Murali R., Jolly M.K., Nair R. Cancer Stem Cell Plasticity – A Deadly Deal. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 79. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00079. PMID: 32426371. PMCID: PMC7203492.
30. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J., Clarke M.F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (7): 3983–3988.
31. Yang L., Shi P., Zhao G., Xu J., Peng W., Zhang J., Zhang G., Wang X., Dong Z., Chen F., Cui H. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5: 8. DOI: 10.1038/s41392-020-0110-5.
32. Ferrandina G., Bonanno G., Pierelli L., Perillo A., Procoli A., Mariotti A., Corallo M., Martinelli E., Rutella S., Paglia A., Zannoni G., Mancuso S., Scambia G. Expression of CD133-1 and CD133-2 in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008; 18 (3): 506–514. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01056.x. PMID: 17868344.
33. Zhang J., Guo X., Chang D.Y., Rosen D.G., Mercado-Uribe I., Liu J. CD133 expression associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Mod. Pathol.* 2012; 25 (3): 456–464. DOI: 10.1038/modpathol.2011.170.
34. Bourguignon L.Y., Peyrollier K., Xia W., Gilad E. Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 17635–17651.
35. Zhu Y., Zhang H., Zhang G., Shi Y., Huang J. Co-expression of CD44/MyD88 is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. *Ann. Transl. Med.* 2019; 7 (5): 91. DOI: 10.21037/atm.2019.01.28. PMID: 31019941. PMCID: PMC6462660.
36. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S., Lai H.C., Wong A.S. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/beta-catenin-ATP-binding cassette G2 signaling. *Oncogene*. 2013; 32: 2767–2781. DOI: 10.1038/onc.2012.290.
37. Yang B., Yan X., Liu L., Jiang C., Hou S. Overexpression of the cancer stem cell marker CD117 predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer patients: evidence from meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 2951–2961. DOI: 10.2147/OTT.S136549. PMID: 28652777. PMCID: PMC5476715.
38. Gao M.Q., Choi Y.P., Kang S., Youn J.H., Cho N.H. CD24+ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene*. 2010; 29 (18): 2672–2680. DOI: 10.1038/onc.2010.35. PMID: 20190812.
39. Burgos-Ojeda D., Wu R., McLean K., Chen Y.C., Talpaz M., Yoon E., Cho K.R., Buckanovich R.J. CD24+ Ovarian Cancer Cells Are Enriched for Cancer-Initiating Cells and Dependent on JAK2 Signaling for Growth and Metastasis. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (7): 1717–1727. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0607. PMID: 25969154. PMCID: PMC4496272.
40. Meng E., Long B., Sullivan P., McClellan S., Finan M.A., Reed E., Shevde L., Rocconi R.P. CD44+/CD24- ovarian cancer cells demonstrate cancer stem cell properties and correlate to survival. *Clin. Exp. Metastasis*. 2012; 29 (8): 939–948. DOI: 10.1007/s10585-012-9482-4. PMID: 22610780.
41. Rebolledo-Rios R., Venton G., Sánchez-Redondo S., Iglesias I., Felip C., Fournet G., González E., Romero Fernández W., Borroto Escuela D.O., Di Stefano B., Penarroche-Díaz R., Martin G., Ceylan I., Costello R., Perez-Alea M. Dual disruption of aldehyde dehydrogenases 1 and 3 promotes functional changes in the glutathione redox system and enhances chemosensitivity in nonsmall cell lung cancer. *Oncogene*. 2020; 39 (13): 2756–2771. DOI: 10.1038/s41388-020-1184-9. PMID: 32015486. PMCID: PMC7098886.
42. Kuroda T., Hirohashi Y., Torigoe T., Yasuda K., Takahashi A., Asanuma H., Morita R., Mariya T., Asano T., Mizuuchi M., Saito T., Sato N. ALDH1-high ovarian cancer stem-like cells can be isolated from serous and clear cell adenocarcinoma cells, and ALDH1 high expression is associated with poor prognosis. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e65158. DOI: 10.1371/journal.pone.0065158. PMID: 23762304. PMCID: PMC3675199.

43. Ruscito I., Darb-Esfahani S., Kulbe H., Bellati F., Zizzari I.G., Rahimi Koshkaki H., Napoletano C., Caserta D., Rughetti A., Kessler M., Sehoul J., Nuti M., Braicu E.I. The prognostic impact of cancer stem-like cell biomarker aldehyde dehydrogenase-1 (ALDH1) in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2018; 150 (1): 151–157. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.006. PMID: 29753392.
44. Lupia M., Angiolini F., Bertalot G., Freddi S., Sachsenmeier K.F., Chisci E., Kutryb-Zajac B., Confalonieri S., Smolenski R.T., Giovannoni R., Colombo N., Bianchi F., Cavallaro U. CD73 Regulates Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer-Initiating Cells. *Stem. Cell Reports.* 2018; 10 (4): 1412–1425. DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.02.009. PMID: 29551673. PMCID: PMC5998305.
45. Li H., Lv M., Qiao B., Li X. Blockade of CD73/adenosine axis improves the therapeutic efficacy of docetaxel in epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol. Obstet.* 2019; 299 (6): 1737–1746. DOI: 10.1007/s00404-019-05139-3. PMID: 30941556.
46. Connor E.V., Saygin C., Braley C., Wiechert A.C., Karunanithi S., Crean-Tate K., Abdul-Karim F.W., Michener C.M., Rose P.G., Lathia J.D., Reizes O. Thy-1 predicts poor prognosis and is associated with self-renewal in ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2019; 12 (1): 112. DOI: 10.1186/s13048-019-0590-5. PMID: 31735168. PMCID: PMC6858973.
47. Winterhoff B.J., Maile M., Mitra A.K., Sebe A., Bazzaro M., Geller M.A., Abrahante J.E., Klein M., Hellweg R., Mullany S.A., Beckman K., Daniel J., Starr T.K. Single cell sequencing reveals heterogeneity within ovarian cancer epithelium and cancer associated stromal cells. *Gynecol. Oncol.* 2017; 144 (3): 598–606. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.015. PMID: 28111004. PMCID: PMC5316302.
48. Dontu G., Abdallah W.M., Foley J.M., Jackson K.W., Clarke M.F., Kawamura M.J., Wicha M.S. In vitro propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. *Genes. Dev.* 2003; 17 (10): 1253–1270. DOI: 10.1101/gad.1061803.
49. Golebiewska A., Brons N.H.C., Bjerkgvig R., Niclou S.P. Critical appraisal of the side population assay in stem cell and cancer stem cell research. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8 (2): 136–147. DOI: 10.1016/j.stem.2011.01.007.
50. Kretzschmar K., Watt F.M. Lineage Tracing. *Cell.* 2012; 148 (1-2): 33–45. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.002.
51. Pastrana E., Silva-Vargas V., Doetsch F. Eyes wide open: a critical review of sphere-formation as an assay for stem cells. *Cell Stem. Cell.* 2011; 8 (5): 486–498. DOI: 10.1016/j.stem.2011.04.007.
52. Stewart J.M., Shaw P.A., Gedye C., Bernardini M.Q., Neel B.G., Ailles L.E. Phenotypic heterogeneity and instability of human ovarian tumor-initiating cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108 (16): 6468–6473. DOI: 10.1073/pnas.1005529108.
53. Kaygorodova E.V., Fedulova N.V., Ochirov M.O., D'yakov D.A., Molchanov S.V., Chasovskikh N.Yu. Razlichnye populyatsii opukholevykh kletok v asciticheskoj zhidkosti bol'nykh rakom yaichnikov [Dissimilar tumor cell populations in ascitic fluid of ovarian cancer patients]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2020; 19 (1): 50–58. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-1-50-58 (in Russian).
54. Roy L., Bobbs A., Sattler R., Kurkewich J.L., Dausinas P.B., Nallathamby P., Cowden Dahl K.D. CD133 Promotes Adhesion to the Ovarian Cancer Metastatic Niche. *Cancer Growth Metastasis.* 2018; 11. DOI: 10.1177/1179064418767882. PMID: 29662326. PMCID: PMC5894897.
55. Nakamura K., Sawada K., Kinose Y., Yoshimura A., Toda A., Nakatsuka E., Hashimoto K., Mabuchi S., Morishige K.I., Kurachi H., Lengyel E., Kimura T. Exosomes Promote Ovarian Cancer Cell Invasion through Transfer of CD44 to Peritoneal Mesothelial Cells. *Mol. Cancer Res.* 2017; 15 (1): 78–92. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0191. PMID: 27758876.
56. Nieman K.M., Kenny H.A., Penicka C.V., Ladanyi A., Buell-Gutbrod R., Zillhardt M.R., Romero I.L., Carey M.S., Mills G.B., Hotamisligil G.S., Yamada S.D., Peter M.E., Gwin K., Lengyel E. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat. Med.* 2011; 17 (11): 1498–1503. DOI: 10.1038/nm.2492. PMID: 22037646. PMCID: PMC4157349.
57. Worzfeld T., Pogge von Strandmann E., Huber M., Adhikary T., Wagner U., Reinartz S., Müller R. The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Front. Oncol.* 2017; 7: 24. DOI: 10.3389/fonc.2017.00024. PMID: 28275576. PMCID: PMC5319992.
58. Long H., Xie R., Xiang T., Zhao Z., Lin S., Liang Z., Chen Z., Zhu B. Autocrine CCL5 signaling promotes invasion and migration of CD133+ ovarian cancer stem-like cells via NF- κ B-mediated MMP-9 upregulation. *Stem. Cells.* 2012; 30 (10): 2309–2319. DOI: 10.1002/stem.1194. PMID: 22887854.
59. Chen J., Wang J., Chen D., Yang J., Yang C., Zhang Y., Zhang H., Dou J. Evaluation of characteristics of CD44+CD117+ ovarian cancer stem cells in three dimensional basement membrane extract scaffold

- versus two dimensional monocultures. *BMC Cell Biol.* 2013; 14: 7. DOI: 10.1186/1471-2121-14-7. PMID: 23368632. PMCID: PMC3565868.
60. Yin M., Li X., Tan S., Zhou H.J., Ji W., Bellone S., Xu X., Zhang H., Santin A.D., Lou G., Min W. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (11): 4157–4173. DOI: 10.1172/JCI87252. PMID: 27721235. PMCID: PMC5096908.
61. Raghavan S., Mehta P., Xie Y., Lei Y.L., Mehta G. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments. *J. Immunother Cancer.* 2019; 7 (1): 190. DOI: 10.1186/s40425-019-0666-1. PMID: 31324218. PMCID: PMC6642605.
62. Luo L., Zeng J., Liang B., Zhao Z., Sun L., Cao D., Yang J., Shen K. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp. Mol. Pathol.* 2011; 91 (2): 596–602. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.005. PMID: 21787767.
63. Alvero A.B., Fu H.H., Holmberg J., Visintin I., Mor L., Marquina C.C., Oidtman J., Silasi D.A., Mor G. Stem-like ovarian cancer cells can serve as tumor vascular progenitors. *Stem Cells.* 2009; 27 (10): 2405–2413. DOI: 10.1002/stem.191. PMID: 19658191. PMCID: PMC2783765.
64. Krishnapriya S., Sidhanth C., Manasa P., Sneha S., Bindhya S., Nagare R.P., Ramachandran B., Vishwanathan P., Murhekar K., Shirley S., Ganesan T.S. Cancer stem cells contribute to angiogenesis and lymphangiogenesis in serous adenocarcinoma of the ovary. *Angiogenesis.* 2019; 22 (3): 441–455. DOI: 10.1007/s10456-019-09669-x. PMID: 31161471.
65. Vera N., Acuña-Gallardo S., Grünenwald F., Caceres-Verschae A., Realini O., Acuña R., Lladser A., Illanes S.E., Varas-Godoy M. Small Extracellular Vesicles Released from Ovarian Cancer Spheroids in Response to Cisplatin Promote the Pro-Tumorigenic Activity of Mesenchymal Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4972. DOI: 10.3390/ijms20204972. PMID: 31600881. PMCID: PMC6834150.
66. Wang Y., Zong X., Mitra S., Mitra A.K., Matei D., Nephew K.P. IL-6 mediates platinum-induced enrichment of ovarian cancer stem cells. *JCI Insight.* 2018; 3 (23): e122360. DOI: 10.1172/jci.insight.122360. PMID: 30518684. PMCID: PMC6328027.
67. Abubaker K., Luwor R.B., Zhu H., McNally O., Quinn M.A., Burns C.J., Thompson E.W., Findlay J.K., Ahmed N. Inhibition of the JAK2/STAT3 pathway in ovarian cancer results in the loss of cancer stem cell-like characteristics and a reduced tumor burden. *BMC Cancer.* 2014; 14: 317. DOI: 10.1186/1471-2407-14-317. PMID: 24886434. PMCID: PMC4025194.
68. Latifi A., Abubaker K., Castrechini N., Ward A.C., Liongue C., Dobill F., Kumar J., Thompson E.W., Quinn M.A., Findlay J.K., Ahmed N. Cisplatin treatment of primary and metastatic epithelial ovarian carcinomas generates residual cells with mesenchymal stem cell-like profile. *J. Cell Biochem.* 2011; 112 (10): 2850–2864. DOI: 10.1002/jcb.23199. PMID: 21618587.
69. Steg A.D., Bevis K.S., Katre A.A., Ziebarth A., Dobbin Z.C., Alvarez R.D., Zhang K., Conner M., Landen C.N. Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (3): 869–881. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2188.
70. Crea F., Nur Saidy N.R., Collins C.C., Wang Y. The epigenetic/noncoding origin of tumor dormancy. *Trends Mol. Med.* 2015; 21 (4): 206–211. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.02.005.
71. Ravindran Menon D., Hammerlindl H., Torrano J., Schaidler H., Fujita M. Epigenetics and metabolism at the crossroads of stress-induced plasticity, stemness and therapeutic resistance in cancer. *Theranostics.* 2020; 10 (14): 6261–6277. DOI: 10.7150/thno.42523. PMID: 32483452. PMCID: PMC7255038.
72. De Angelis M.L., Francescangeli F., La Torre F., Zeuner A. Stem Cell Plasticity and Dormancy in the Development of Cancer Therapy Resistance. *Front. Oncol.* 2019; 9: 626. DOI: 10.3389/fonc.2019.00626.
73. Milanovic M., Fan D.N.Y., Belenki D., Däbritz J.H.M., Zhao Z., Yu Y., Dörr J.R., Dimitrova L., Lenze D., Monteiro Barbosa I.A., Mendoza-Parra M.A., Kanashova T., Metzner M., Pardon K., Reimann M., Trumpp A., Dörken B., Zuber J., Gronemeyer H., Hummel M., Dittmar G., Lee S., Schmitt C.A. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature.* 2018; 553 (7686): 96–100. DOI: 10.1038/nature25167.
74. Sotgia F., Fiorillo M., Lisanti M.P. Hallmarks of the cancer cell of origin: Comparisons with "energetic" cancer stem cells (e-CSCs). *Aging (Albany NY).* 2019; 11 (3): 1065–1068. DOI: 10.18632/aging.101822.
75. Pagotto A., Pilotto G., Mazzoldi E.L., Nicoletto M.O., Frezzini S., Pastò A., Amadori A. Autophagy inhibition reduces chemoresistance and tumorigenic potential of human ovarian cancer stem cells. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (7): e2943. DOI: 10.1038/cddis.2017.327.

76. Sharif T., Martell E., Dai C., Kennedy B.E., Murphy P., Clements D.R., Kim Y., Lee P.W., Gujar S.A. Autophagic homeostasis is required for the pluripotency of cancer stem cells. *Autophagy*. 2017; 13 (2): 264–284. DOI: 10.1080/15548627.2016.1260808. PMID: 27929731. PMCID: PMC5324853.
77. Gammon L., Biddle A., Heywood H.K., Johannessen A.C., Mackenzie I.C. Sub-sets of cancer stem cells differ intrinsically in their patterns of oxygen metabolism. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e62493. DOI: 10.1371/journal.pone.0062493. PMID: 23638097. PMCID: PMC3640080.
78. Chang C.W., Chen Y.S., Chou S.H., Han C.L., Chen Y.J., Yang C.C., Huang C.Y., Lo J.F. Distinct sub-populations of head and neck cancer cells with different levels of intracellular reactive oxygen species exhibit diverse stemness, proliferation, and chemosensitivity. *Cancer Res*. 2014; 74 (21): 6291–305. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0626.
79. Dar S., Chhina J., Mert I., Chitale D., Buekers T., Kaur H., Giri S., Munkarah A., Rattan R. Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 8760. DOI: 10.1038/s41598-017-09206-0. PMID: 28821788. PMCID: PMC5562731.
80. El Hout M., Cosialls E., Mehrpour M., Hamaï A. Crosstalk between autophagy and metabolic regulation of cancer stem cells. *Mol. Cancer*. 2020; 19 (1): 27. DOI: 10.1186/s12943-019-1126-8.
81. Huang C., Sheng S., Li R., Sun X., Liu J., Huang G. Lactate promotes resistance to glucose starvation via upregulation of Bcl-2 mediated by mTOR activation. *Oncol. Rep.* 2015; 33 (2): 875–884. DOI: 10.3892/or.2014.3655.
82. Sato M., Kawana K., Adachi K., Fujimoto A., Yoshida M., Nakamura H., Nishida H., Inoue T., Taguchi A., Ogishima J., Eguchi S., Yamashita A., Tomio K., Komatsu A., Wada-Hiraike O., Oda K., Nagamatsu T., Osuga Y., Fujii T. Detachment from the primary site and suspension in ascites as the initial step in metabolic reprogramming and metastasis to the omentum in ovarian cancer. *Oncol. Lett.* 2018; 15 (1): 1357–1361. DOI: 10.3892/ol.2017.7388. PMID: 29399186. PMCID: PMC5772787.
83. Li J., Condello S., Thomes-Pepin J., Ma X., Xia Y., Hurley T.D., Matei D., Cheng J.X. Lipid Desaturation Is a Metabolic Marker and Therapeutic Target of Ovarian Cancer Stem Cells. *Cell Stem. Cell*. 2017; 20 (3): 303–314. DOI: 10.1016/j.stem.2016.11.004. PMID: 28041894. PMCID: PMC5337165.
84. Singh S., Brocker C., Koppaka V., Chen Y., Jackson B.C., Matsumoto A., Thompson D.C., Vasiliou V. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2013; 56: 89–101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010. PMID: 23195683. PMCID: PMC3631350.
85. Hu L., McArthur C., Jaffe R.B. Ovarian cancer stem-like side-population cells are tumorigenic and chemoresistant. *Br. J. Cancer*. 2010; 102 (8): 1276–1283. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605626.
86. Chau W.K., Ip C.K., Mak A.S., Lai H.C., Wong A.S. c-Kit mediates chemoresistance and tumor-initiating capacity of ovarian cancer cells through activation of Wnt/ β -catenin-ATP-binding cassette G2 signaling. *Oncogene*. 2013; 32 (22): 2767–2781. DOI: 10.1038/onc.2012.290. PMID: 22797058.
87. Begicevic R.R., Falasca M. ABC Transporters in Cancer Stem Cells: Beyond Chemoresistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (11): 2362. DOI: 10.3390/ijms18112362.
88. Zhang M., Behbod F., Atkinson R.L., Landis M.D., Kittrell F., Edwards D., Medina D., Tsimelzon A., Hilsenbeck S., Green J.E., Michalowska A.M., Rosen J.M. Identification of tumor-initiating cells in a p53-null mouse model of breast cancer. *Cancer Res*. 2008; 68 (12): 4674–4682. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6353.
89. Bao S., Wu Q., McLendon R.E., Hao Y., Shi Q., Hjelmeland A.B., Dewhirst M.W., Bigner D.D., Rich J.N. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 2006; 444 (7120): 756–760. DOI: 10.1038/nature05236.
90. Srivastava A.K., Han C., Zhao R., Cui T., Dai Y., Mao C., Zhao W., Zhang X., Yu J., Wang Q.E. Enhanced expression of DNA polymerase eta contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112 (14): 4411–4416. DOI: 10.1073/pnas.1421365112. PMID: 25831546. PMCID: PMC4394248.
91. Maccalli C., Rasul K.I., Elawad M., Ferrone S. The role of cancer stem cells in the modulation of anti-tumor immune responses. *Semin Cancer Biol.* 2018; 53: 189–200. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.09.006.
92. You Y., Li Y., Li M., Lei M., Wu M., Qu Y., Yuan Y., Chen T., Jiang H. Ovarian cancer stem cells promote tumour immune privilege and invasion via CCL5 and regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2018; 191 (1): 60–73. DOI: 10.1111/cei.13044. PMID: 28868628. PMCID: PMC5721255.
93. Lee H., Kim J.W., Kim D.K., Choi D.K., Lee S., Yu J.H., Kwon O.B., Lee J., Lee D.S., Kim J.H., Min S.H. Calcium Channels as Novel Therapeutic Targets for Ovarian Cancer Stem Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (7). DOI: 10.3390/ijms21072327.

94. Martínez-Serrano M.J., Caballero-Baños M., Vilella R., Vidal L., Pahisa J., Martínez-Roman S. Is sphere assay useful for the identification of cancer initiating cells of the ovary? *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2015; 25 (1): 12–17. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000320.
95. Zeng J., Ruan J., Luo L., Shi J., Cui Q., Yang J., Shen K. Molecular portraits of heterogeneity related to cancer stem cells in human ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2014; 24 (1): 29–35. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000024. PMID: 24300467.
96. Kenda Šuster N., Frković Grazio S., Virant-Klun I., Verdenik I., Smrkolj Š. Cancer Stem Cell-Related Marker NANOG Expression in Ovarian Serous Tumors: A Clinicopathological Study of 159 Cases. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017; 27 (9): 2006–2013. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001105. PMID: 28906309.
97. Chen W., Dong J., Haiech J., Kilhoffer M.C., Zeniou M. Cancer Stem Cell Quiescence and Plasticity as Major Challenges in Cancer Therapy. *Stem. Cells Int*. 2016; 2016: 1740936. DOI: 10.1155/2016/1740936.
98. Ong M.S., Cai W., Yuan Y., Leong H.C., Tan T.Z., Mohammad A., You M.L., Arfuso F., Goh B.C., Warriar S., Sethi G., Tolwinski N.S., Lobie P.E., Yap C.T., Hooi S.C., Huang R.Y., Kumar A.P. 'Lnc'-ing Wnt in female reproductive cancers: therapeutic potential of long non-coding RNAs in Wnt signaling. *Br. J. Pharmacol*. 2017; 174 (24): 4684–4700. DOI: 10.1111/bph.13958. PMID: 28736855. PMCID: PMC5727316.
99. Strauss R., Li Z.Y., Liu Y., Beyer I., Persson J., Sova P., Möller T., Pesonen S., Hemminki A., Hamerlik P., Drescher C., Urban N., Bartek J., Lieber A. Analysis of epithelial and mesenchymal markers in ovarian cancer reveals phenotypic heterogeneity and plasticity. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16186. DOI: 10.1371/journal.pone.0016186.
100. Shiwarski D.J., Shao C., Bill A., Kim J., Xiao D., Bertrand C.A., Seethala R.S., Sano D., Myers J.N., Ha P., Grandis J., Gaither L.A., Puthenveedu M.A., Duvvuri U. To "grow" or "go": TMEM16A expression as a switch between tumor growth and metastasis in SCCHN. *Clin. Cancer Res*. 2014; 20 (17): 4673–4688. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0363. PMID: 24919570. PMCID: PMC4160843.
101. Parte S.C., Batra S.K., Kakar S.S. Characterization of stem cell and cancer stem cell populations in ovary and ovarian tumors. *J. Ovarian Res*. 2018; 11 (1): 69. DOI: 10.1186/s13048-018-0439-3.
102. Jolly M.K., Boareto M., Huang B., Jia D., Lu M., Ben-Jacob E., Onuchic J.N., Levine H. Implications of the Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotype in Metastasis. *Front. Oncol*. 2015; 5: 155. DOI: 10.3389/fonc.2015.00155. PMID: 26258068. PMCID: PMC4507461.
103. Vessoni A.T., Filippi-Chiela E.C., Lenz G., Batista L.F.Z. Tumor propagating cells: drivers of tumor plasticity, heterogeneity, and recurrence. *Oncogene*. 2020; 39: 2055–2068. DOI: 10.1038/s41388-019-1128-4.
104. Kleinmanns K., Fosse V., Davidson B., de Jalón E.G., Tenstad O., Bjørge L., McCormack E. CD24-targeted intraoperative fluorescence image-guided surgery leads to improved cytoreduction of ovarian cancer in a preclinical orthotopic surgical model. *EBioMedicine*. 2020; 56: 102783. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102783. PMID: 32454402. PMCID: PMC7248677.

Received 20 June 2020; accepted 18 July 2020.

Information about the authors

Gening Snezhanna Olegovna, 3rd-year post-graduate student, Chair of Oncology and Radiology, teaching assistant, Chair of Physiology and Pathophysiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; e-mail: sgening@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-6659>.

Antoneeva Inna Ivanovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Oncology and Radiology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy Street, 42; Head of the Gynecological Department, Ulyanovsk Regional Oncological Clinic. 432048, Russia, Ulyanovsk, 12 September Street, 60; e-mail: aii72@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>.

For citation

Gening S.O., Antoneeva I.I. Rol' stvolovykh opukholevykh kletok v kantserogeneze raka yaichnikov [Role of cancer stem cells in ovarian carcinogenesis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2020; 3: 82–103. DOI: 10.34014/2227-1848-2020-3-82-103 (in Russian).