

REVIEW: REPROGRAMMING OF CANCER CELLS WITH VARIOUS EMBRYONIC MICROENVIRONMENTS

Mektepbayeva D.¹, Janzakova D.², Shaimerdenova M.¹, Karapina O.³, Mu X.⁴, Kenneth A.⁵, Akilbekova D.^{1*}

¹*National Laboratory Astana, Nazarbayev University, KabanbayBatyr Ave, 53, Astana, 010000, Kazakhstan*

²*Nazarbayev University, KabanbayBatyr Ave, 53, Astana, 010000, Kazakhstan*

³*Nazarbayev University Research and Innovation System, KabanbayBatyr Ave, 53, Astana, 010000, Kazakhstan*

⁴*University of Texas Health Science Center, 3SCR6 #3706 1881 East Road, Houston, TX 77054, USA*

⁵*Alibek Kenneth, Locus Solutions, LLC, 30500 Aurora Rd Ste 180 Solon, OH 44139-2776, USA*

**dana.akilbekova@nu.edu.kz*

ABSTRACT

Recent studies have demonstrated that common factors present in aggressive cancer cells and embryonic progenitors influence cancer aggressiveness. This review will summarize the cancer-related properties of various embryonic microenvironments. The anticancer effects of embryonic microenvironments on various types of cancer cells and tumors are associated with epigenetic alterations and down regulation of tumor-suppressor genes and the Nodal signaling pathway. The ability to reprogram the tumorigenic phenotype of cancer cells depends on the stage and type of embryonic microenvironment, and reprogramming capacity significantly decreases after organogenesis. Understanding the mechanisms underlying the molecular reprogramming of cancer cells in various embryonic models will help identify potential targets for cancer therapy.

Keywords: Cancer, cell reprogramming, epigenetics, embryonic microenvironments, differentiation

УДК 573.6

ОБЗОР: РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ РАКОВЫХ КЛЕТОК ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ

Мектепбаева Д.¹, Джанзакова Д.², Шаймерденова М.¹, Карапина О.³, Му К.⁴, Кеннет А.⁵, Акилбекова Д.^{1*}

¹*NationalLaboratoryAstana, Назарбаев Университет, Кabanбайбатыра, 53, Астана, 010000, Казахстан*

²*Назарбаев Университет, Кabanбай батыра, 53, Астана, 010000, Казахстан*

³*NazarbayevUniversityResearchandInnovationSystem, Назарбаев Университет, Кabanбайбатыра, 53, Астана, 010000, Казахстан*

⁴*Му Ксиадон, University of Texas Health Science Center 3SCR6 #3706 1881 East Road, Хьюстон, TX 77054, США*

⁵*Кеннет Алибек, Locus Solutions, LLC, 30500 Aurora Rd Ste 180 Солон, OH 44139-2776, США*

АБСТРАКТ

В данном обзоре рассмотрены различные эмбриональные микросреды и их влияние на раковые клетки. Схожие характеристики раковых и эмбриональных клеток являются причиной исследования поведения раковых клеток под воздействием эмбриональных экстрактов. Было найдено, что эмбриональные микросреды могут потенциально повышать или подавлять агрессивность раковых клеток. Противораковые свойства эмбриональных микросред, проверенные на различных типах раковых клеток и опухолей, связаны с эпигенетическими изменениями, подавлением генов-онкосупрессоров и сигнального пути *Nodal*. Способность эмбриональной микросреды репрограммировать онкогенный фенотип клеток зависит от стадии и состава эмбриональной микросреды. После завершения стадии органогенеза влияние эмбриональной микросреды на фенотип раковых клеток заметно уменьшается. Изучение молекулярного репрограммирования раковых клеток, вызванного различными эмбриональными микросредами, является предпосылкой для разработки потенциальной противораковой терапии.

Ключевые слова: рак, репрограммирование клеток, эпигенетика, эмбриональные микросреды, дифференциация.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные методы диагностики и терапии рака, согласно Всемирной Организации Здравоохранения ежегодно от рака умирают 8,2 млн. человек, что составляет 13% от всех смертей по всему миру (www.who.int/cancer/en/). Изучение происхождения раковых заболеваний поможет в поиске более эффективных методов терапии рака. Одна из теорий возникновения рака, а именно теория «зародышевого остатка», основана на сходстве характеристик раковых и эмбриональных клеток. Согласно данной теории, раковые клетки возникли из «дремлющих» эмбриональных клеток, активированных в микросредах различных тканей [1]. Основоположниками теории «зародышевого остатка» являются Virchow и его последователи Cohnheim и Durante [2]. Теория «зародышевого остатка» имеет сходство с современной теорией возникновения раковых клеток из (субпопуляции) стволовых клеток [3]. Мультипотентные стволовые клетки и раковые клетки участвуют в аутокринной и паракринной доставке сигнальных молекул; тем самым стволовые клетки влияют на развитие организма, а раковые клетки способствуют развитию опухоли [4,5]. Взаимосвязь стволовых и раковых клеток, а также схожесть различных их характеристик стали основой для более глубокого изучения влияния эмбриональной микросреды на процессы канцерогенеза и формирования опухоли. Следуя теории «зародышевого остатка», Pierce и его коллеги предположили, что эмбриональные микросреды могут повлиять как на дифференцировку стволовых клеток, так и на репрограммирование раковых клеток, образованных из той же линии стволовых клеток [3,6].

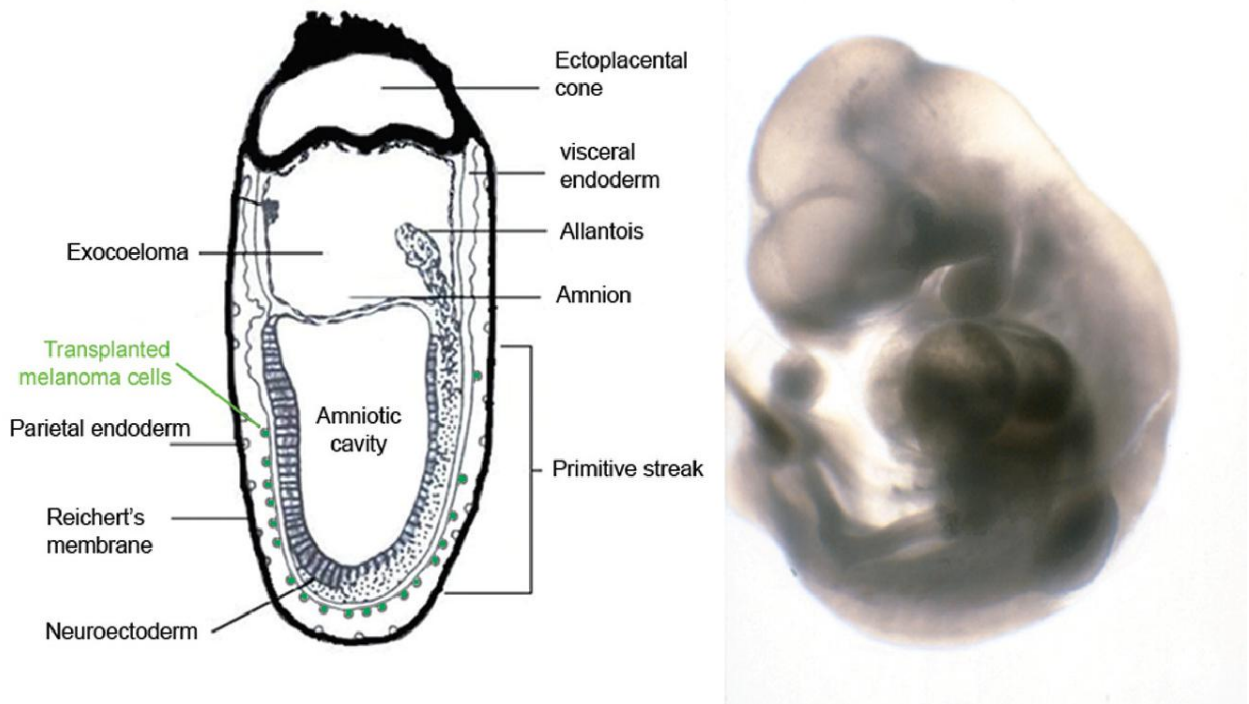
Одним из важнейших факторов, связывающих онкогенез и эмбриональное развитие, является процесс метастазирования. Распространение на окружающие ткани и доступ к лимфатическим и кровяным сосудам – это первые предпосылки, позволяющие раковым клеткам добираться до отдаленных органов [7]. При этом возникает эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), основными критериями которого являются утрата эпителиальной полярности, потеря клеточной адгезии и, как следствие, развитие опухоли [7,8]. Изменения в процессе ЭМП коррелируют с эмбриональным развитием, при котором эпителиальные и эндотелиальные клетки-предшественники дифференцируют в мезенхимальные клетки, регулирующие движение клеток во время морфогенеза [8]. Несмотря на доказательства того, что процессы ЭМП были обнаружены во многих *invitro* экспериментах, релевантность ЭМП в развитии и прогрессии рака до сих пор находится под вопросом [8]. Кроме того, приобретение поведения стволовых клеток нормальными и неопластическими клетками соотносится с активацией ЭМП в этих клетках [9]. Данная взаимосвязь указывает на то, что процессы ЭМП представляют серьезную опасность для пациентов, страдающих раком, так как передача мезенхимальных признаков раковым клеткам, повышение мотильности клеток, инвазивность и потеря апоптоза влияют на распространение рака на другие органы [10]. В дополнение, имеющиеся доказательства предполагают, что ЭМП создает клетки, имеющие признаки стволовых раковых клеток, однако остается неизученной прямая связь между процессами ЭМП и раковыми стволовыми клетками [9].

В данной статье представлены исследования, подтверждающие связь между эмбриональным дифференцированием и онкогенезом, приведены доказательства влияния факторов эмбриональных сред на уменьшение скорости роста раковых клеток и подавление агрессивности некоторых типов рака. Мы предполагаем, что рак – это проблема эволюционного развития, следовательно, раковые клетки могут контролироваться регуляторами клеточной дифференциации.

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ МИКРОСРЕДЫ

Различные эмбриональные среды были изучены для установления взаимоотношения между стволовыми клетками, их средой и пластичностью фенотипа раковых клеток. Эмбриональные модели мышей, рыб (zebrafish – *danioerio*), курицы, амфибий и эмбриональных стволовых клеток людей были использованы для изучения репрограммирования раковых клеток на молекулярном уровне. В данной главе обобщены результаты исследований перечисленных выше эмбриональных сред и их влияние на фенотип раковых клеток и формирование раковых опухолей.

Многие научные эксперименты демонстрируют значимость эмбриональной среды, выделенной из мыши, и подтверждают сходство сигнальных путей эмбриональных и раковых клеток. Например, Ihmensee и др. изучили репрограммирование клеток тетракарциномы при использовании эмбриональной среды мыши. Ученые привели доказательства тотипотентности развития клеток тетракарциномы. Эксперимент проводился путем клонирования единично введенных клеток в генетически маркированные бластоцисты. Размножающиеся путем клонирования клетки дифференцировались в здоровые клетки [11]. Hochedlinger показал, что под воздействием мышиных ооцитов зависящие от RAS-сигнального пути клетки меланомы смогли репрограммироваться и, как следствие, развились здоровые эмбрионы. При транспортировке ядра клеток опухоли клоны развиваются до бластоцистов и имплантируются в ткани для получения стволовых клеток [12]. Влияние различных факторов должно быть учтено для объективной оценки способности эмбриональной среды репрограммировать раковые клетки. К примеру, чтобы изучить влияние возраста эмбриона на его способность трансформировать злокачественную опухоль, Astigianoi др. ввели эмбриональные клетки карциномы в 8-9-дневные мышиные эмбрионы, в новорожденные и взрослые особи. В ходе эксперимента было обнаружено, что способность ликвидировать опухоль обратно пропорциональна возрасту эмбриона. Для обнаружения клеток, не участвующих в образовании опухоли, клетки были помечены зеленым флуоресцентным протеином, который показывал максимальную латентность данных клеток в процессе развития эмбриона [13]. Связь между раковыми клетками и их окружающей средой также может быть обнаружена при прикреплении человеческих клеток меланомы A375 к висцеральному энтодерму эмбриона (мыши), находящегося на стадии гаструлы [14]. После 72 часов совместного культивирования раковые клетки сливаются с тканями эмбриона, мигрируя в строгом порядке и не образуя опухоли ни в одном из изученных эмбрионов (рис. 1). Данные результаты позволяют предположить, что факторы репрограммирования активны во время стадий гаструлы и раннего органогенеза [14]. Исследователями был проведен комплексный анализ эмбрионов для изучения присутствующих в мышиных ооцитах факторов, отвечающих за репрограммирование раковых клеток. Анализ протеома выявил 28 протеинов, отвечающих за репрограммирование таких процессов, как ядерная локализация, модификация хроматина и каталитическая активность. Также анализ выявил сходство 2556 протеинов между протеомами ооцитов и эмбриональных стволовых клеток [15]. Krause и др. пытались выявить составляющие среды, влияющие на изменение фенотипа опухоли. Так, минимальными факторами, требующимися для изменения фенотипа раковых клеток груди MCF7 являются наличие коллагена типа I, восстановленная базальная мембрана и здоровые фибробласты груди. При таких условиях раковые клетки поляризовались и образовывали удлинённые структуры в 3D *in vitro* моделях [16].



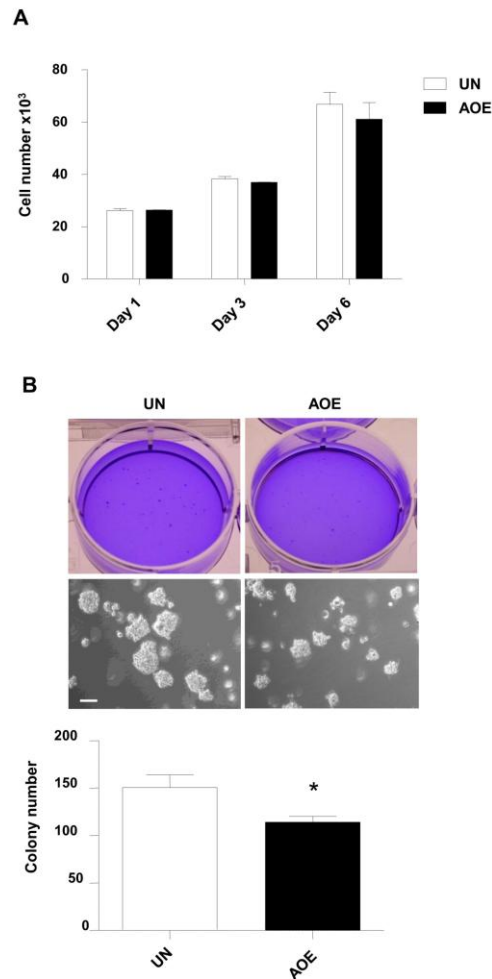
А **В**
 А—схематическое изображение исходного положения меченых клеток меланомы человека (зеленый цвет) на поверхности висцерального эндодерма эмбрионов мыши. Мембрана Рейхерта должна быть удалена для обеспечения роста эмбриона в культуре; В —эмбрион мыши ~ 10.5 dpc через 3 суток *invitro* культивирования. Перепечатано из (Diez-Torre, 2009), с разрешения Elsevier

Рис. 1. Первоначальная и заключительная эмбриональные стадии

А— schematic drawing of the initial position of labeled human melanoma cells (in green) on the surface of the visceral endoderm of the mouse embryo. Reichert's membrane had to be removed in order to allow the embryo to grow in the culture; В— mouse embryo of ~10.5 dpc after 3 days of *in vitro* culture. Reprinted from (Diez-Torre, 2009), with permission from Elsevier

Fig. 1. Initial and final embryonic stage of the observations

Способность репрограммировать фенотип раковых клеток также была изучена в экстрактах других животных, например, амфибий, в особенности яиц *Xenopus laevis* и ее ранних эмбрионов. Hansis и др. удалось обнаружить неполное репрограммирование раковых клеток эмбриональной микросредой, образованной до стадии ранней бластулы. Клетки почек 293Т и первичные лейкоциты человека обладают повышенными плюрипотентными маркерами Oct-4 и щелочной фосфатазой зародышевых клеток. В то же время репрограммированные лейкоциты имели ограниченную продолжительность жизни и не экспрессировали поверхностные антигены, присущие плюрипотентным клеткам. Эксперимент показал, что основным компонентом, необходимым для ядерного репрограммирования, является ремоделирующая хроматин АТФаза BRG1 [17]. Allegrucci и др. выявили значительные изменения в клетках рака груди после добавления экстракта ооцитов аксолотля (амфибия) (рис. 2).



А –пролиферация линии MCF-7 клеток после 1, 3 и 6 дней культивирования в адгезивных условиях; измеренные с помощью МТТ-теста (UN: необработанные клетки); **В**– рост клеток MCF-7 в условиях отсутствия фиксации. Верхние панели показывают культуры, окрашенные кристаллическим фиолетовым, и репрезентативные участки тех же культур в мягком агаре. График на нижней панели показывает количественное определение числа колоний, подсчитанных под стереомикроскопом. Деление = 100 мкм.* обозначает $P < 0,05$. Перепечатано из (Allegrucci, 2011), с разрешения Elsevier

Рис. 2. Рост раковых клеток после репрограммирования с экстрактом ооцитов аксолотля

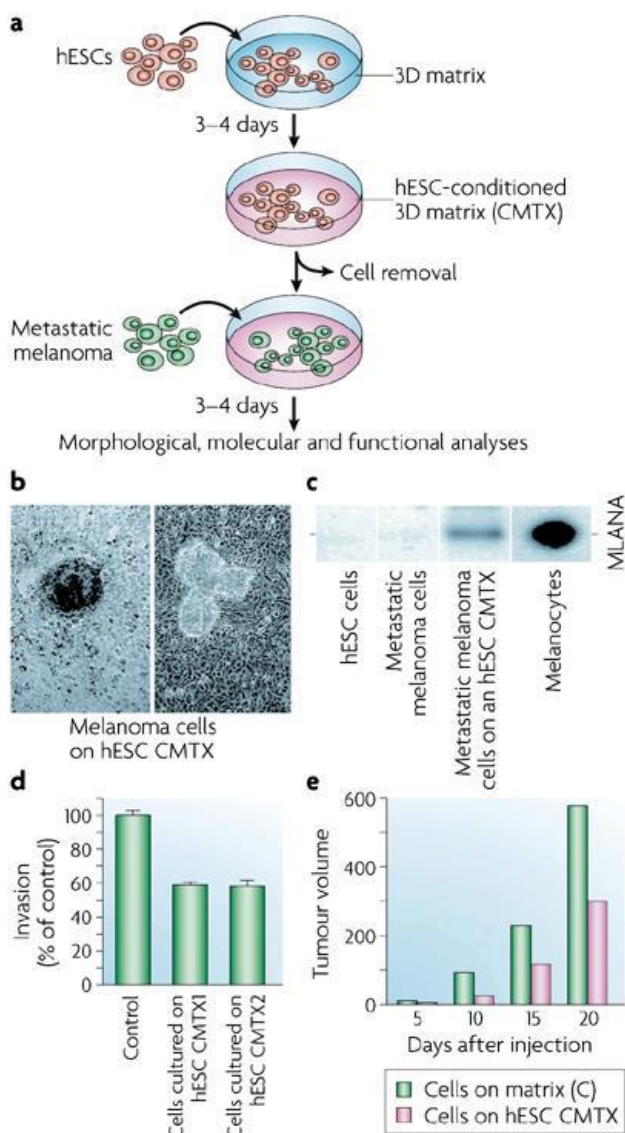
A– Proliferation of MCF-7 cells after 1, 3 and 6 days of culture in adherent conditions as measured by MTT assay (UN: untreated cells); **B**– Growth of MCF-7 cells in anchorage-independent conditions. The top panels show cultures stained with crystal violet and representative fields of view of the same cultures in soft agar. The bottom panel shows quantification of colony number as counted under a stereomicroscope. Bar = 100 μm . * indicates $P < 0.05$. Reprinted from (Allegrucci, 2011), with permission from Elsevier

Fig. 2. Cancer cell growth after reprogramming with AOE

Эффекты репрограммирования включали в себя деметилирование ДНК, удаление репрессивных гистоновых меток в промоторах генов-супрессоров и экспрессии «подавленных» генов. Эти изменения привели к снижению роста раковых клеток при условии отсутствия фиксации (anchorage-independent) и уменьшению роста опухоли в мышинных ксенографтах. Результаты экспериментов с использованием экстракта из овулирующих яиц не показали таких изменений. Кроме того, при сравнении экстрактов из различных ооцитов амфибий было показано, что экстракт из аксолотля имел самую высокую способность репрограммирования, возможно, по причине того, что амфибии отряда хвостатые генетически более похожи на млекопитающих, чем остальные представители земноводных [18]. Другая исследовательская группа использовала экстракт ооцитов аксолотля для реконструкции соматического

хроматина фибробластов мышиноного эмбриона таким образом, чтобы они имели сходство с плюрипотентными ядрами. Экстракт спровоцировал деметилирование промоторов LINE-1 повторов, Oct-4 и Nanog, но не повлиял на основные сателлитные повторы и ген H19. При 5-часовом воздействии экстракта ооцитов амфибии на клетки произошло ремоделирование соматического хроматина на более открытое состояние, какое наблюдается в плюрипотентном хроматине. Кроме того, продолжительность деметилирования стабильна и сохраняется в культуре до двух недель [19].

Для изучения механизмов, с помощью которых эмбриональная микросреда репрограммирует раковые клетки в менее агрессивные фенотипы, Hendrix и др. создали 3D модель, в которой экстракт человеческих эмбриональных стволовых клеток (чЭСК) был использован для эпигенетического репрограммирования клеток меланомы. В течение 3-4 дней экстракт чЭСК и раковые клетки были инкубированы в данной 3D-матрице. Среда чЭСК смогла стимулировать эпигенетические изменения в клетках меланомы C8161 путем экспрессии дифференцированного маркера меланоцита Melan-A, к сравнению, данный маркер не проявился в матрице контроля. Уменьшение инвазивной способности *invitro* (около 40%) свидетельствует о потенциале среды чЭСК подавлять развитие рака *invitro* и *invivo* (рис. 3) [3].



a– инкубация клеток меланомы в 3D-матрице с чЭСК; в – морфологические изменения в клетках меланомы, индуцированные чЭСК микросредой; с – экспрессия Melan-A клетками меланомы, индуцированная чЭСК микросредой; d– способность микросреды чЭСК снижать инвазивность клеток меланомы; e – образование

опухоли было снижено у мышей, клетки меланомы которых были подвергнуты влиянию чЭСК микросреды, по сравнению с контрольными мышами, раковые клетки которых были культивированы в матрице контроля. Перепечатано из (Hendrix et al., 2007), с разрешения Elsevier

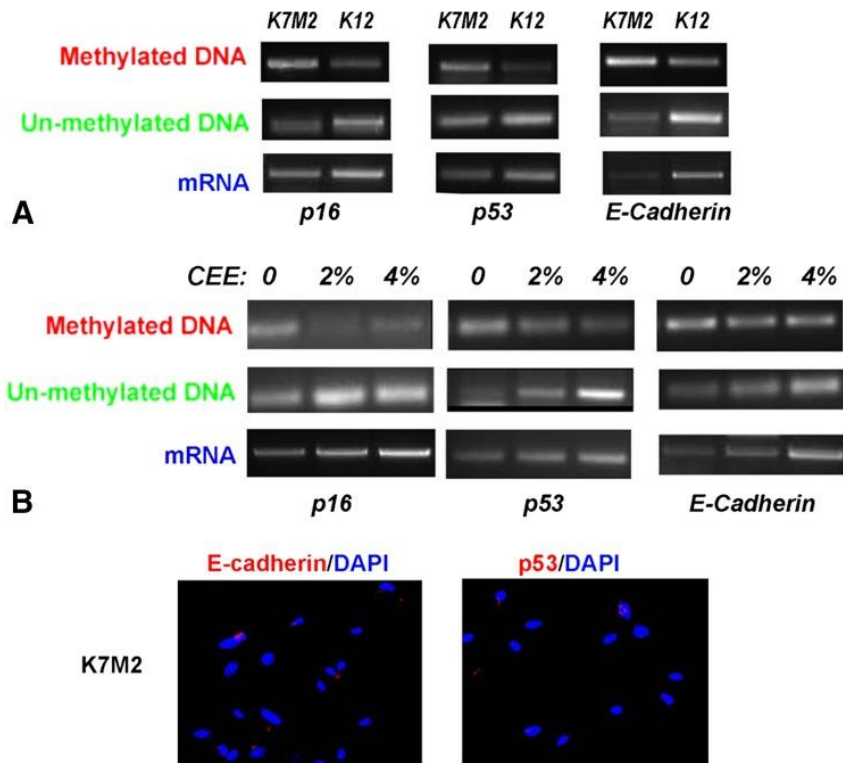
Рис. 3. Модель для изучения влияния микросреды чЭСК на фенотип раковых клеток

a – incubating melanoma cell to 3D matrix conditioned with hESCs; b – hESC microenvironment induced morphological changes in melanoma cells; c – hESCs microenvironment induced expression of Melan-A by melanoma cells; d – hESC microenvironment down-regulated invasive-capacity of melanoma cells; e – tumor formation was decreased in mice with melanoma cells exposed to hESC microenvironment compared to the control mice with melanoma cells cultured in a control matrix. Reprinted from (Hendrix et al., 2007), with permission from Elsevier

Fig. 3. The model to investigate the effect hESC microenvironment on cancer cells phenotype

Впоследствии эта 3D модель также была использована для исследования факторов и сигнальных путей, отвечающих за подавление онкогенного фенотипа раковых клеток в эмбриональной микросреде [20]. Postovit и др. показали подавление онкогенного фенотипа клеток, выращенных на чЭСК экстракте, как в лабораторных, так и в естественных условиях. Трехдневная обработка клеток кожной меланомы и карциномы молочной железы человека экстрактом чЭСК в 3D матрице, содержащей белок Lefty, привела к ингибированию Nodal сигнального пути с пониженной способностью к клонированию в условиях *invitro*. *In vivo* эксперименты на ортотопической модели мыши продемонстрировали уменьшение маркера пролиферации Ki67 и повышение экспрессии маркера апоптоза (англ. terminaldeoxynucleotidyltransferasebiotin-dUTPnick-endlabeling). Тем не менее, описанный выше эффект чЭСК на раковые клетки является обратимым.

Ми продемонстрировал эффект эмбрионального экстракта, выделенного из курицы (КЭЭ – куриный эмбриональный экстракт), на клетках остеосаркомы [21]. Исследование показало, что микросреда КЭЭ способна репрограммировать более агрессивные клетки остеосаркомы K7M2 в ее менее агрессивный фенотип K12. Воздействие КЭЭ привело к увеличению деметилирования генов онко-супрессоров, таких как p16, p53 и E-кадгерин в клетках остеосаркомы K7M2, а также к снижению инвазивного потенциала раковых клеток в лабораторных условиях (рис. 4).



А—снижение метилированной ДНК p16, p53 и E-кадгерина в клетках K7M2 в зависимости от концентрации КЭЭ; повышение не метилированной ДНК и мРНК этих генов; В—иммуноцитохимическое окрашивание КЭЭ обработанных клеток показывает повышенный уровень белка E-кадгерина и p53. Перепечатано из (Mu et al., 2014), с разрешения Elsevier

Рис. 4. Влияние КЭЭ на K7M2 и K12 клеток

A—concentration-dependent decrease of methylated DNA of p16, p53 and e-cadherin in K7M2 cells; unmethylated DNA and mRNA up-regulation of these genes; B— Immunocytochemistry staining of CEE treated cells shows increased protein level of E-cadherin and p53. Reprinted from (Mu et al., 2014), with permission from Elsevier

Fig. 4. The effect of CEE treatment on K7M2 and K12 cells

В 1980-х годах было впервые обнаружено, что вирус саркомы Рауса, введенный в птичьи эмбрионы, не приводит к образованию опухоли, в то время как сам вирус продолжает реплицироваться в зародыше и экспрессируется в активный Src-специфический белок киназы [22]. Эти результаты дали предпосылку для обнаружения способности зародышевой среды подавлять образование рака [23]. В 2006 году также выявилось, что пересаженные в куриные эмбрионы раковые клетки не образуют опухолей [24]. Исследование взаимодействия клеток вируса саркомы Рауса, введенных в куриный зародыш рядом с нервно-гребневыми клетками (НГК), находящимися в первоначальной стадии миграции, продемонстрировало, что под влиянием эмбриональной среды раковые клетки следовали по миграционному пути НГК, приобретали морфологию НГК, экспрессировали маркер меланоцитов (MART-1) и нейронный маркер (TuJ1), что предполагает трансформацию злокачественной меланомы в доброкачественную. Наши недавние результаты также подтвердили способность КЭЭ модулировать и изменять схему роста и метастатическое поведение клеток рака молочной железы MCF-7. Мы наблюдали значительное снижение пролиферации раковых клеток, подавление способности образовывать колонии и снижение миграции клеток MCF-7 после 3-дневного воздействия КЭЭ. Эти результаты доказывают, что эмбриональная среда имеет значительную роль в прогрессе и развитии рака, и может стать одним из возможных способов борьбы с ним.

На данный момент не установлено, какой именно набор эмбриональных факторов необходим для регуляции роста раковых клеток. Ferranti и др. исследовали способность яичного белка, полученного из яйца неоплодотворенной курицы, влиять на фенотип и поведение клеток семиномы TCAM-2 [25]. Ученые обнаружили, что при культивировании клеток с 10% яичным белком скорость распространения и адгезия клеток и субстрата была изменена, не влияя на размножение и выживание клеток. Также отмечено, что способность образовывать межклеточные связи увеличилась в клетках TCAM-2. Клетки опухоли были охарактеризованы сниженным количеством E-кадгерина, который проявляет свойства белка-супрессора опухоли. В этом исследовании яичный белок повышает количество E-кадгерина и связанного с ним белка β -катенина. Наличие данных протеинов в образцах, выращенных без яичного белка, затруднительно обнаружить с помощью иммуофлюоресцентного анализа, однако обработанные 10% яичным белком клетки семиномы продемонстрировали высокие кортикальные сигналы. По полученным результатам было выдвинуто предположение, что яичный белок способен частично ограничить метастатическое поведение клеток семиномы. Было показано ингибирование миграции клеток в ответ на низкие дозы сыворотки через камеры Бойдена. Кроме того, коллективная миграция клеток в эксперименте по заживлению ран (woundhealing assay) показала значительную задержку закрытия раны.

Экстракт куриных зародышей влияет не только на раковые клетки, но и на обычные клетки. Эксперимент был проведен на клеточной линии SC-1, извлеченной из фибробластов куриных эмбрионов. В исследовании, проведенном группой Christman, изучалось увеличение темпа роста и изменение морфологии раковых клеток после обработки клеток экстрактом. КЭЭ был протестирован на первичных фибробластах куриных эмбрионов, умерщвленных фибробластах (DF-1), а также на двух других клеточных линиях фибробластов, умерщвленных не вирусным и не химическим способами (VSEFi и HSEFi). Результаты показали, что концентрации КЭЭ ≥ 100 г/мл ингибируют рост всех испытанных клеток. Тем не менее, добавление 50г КЭЭ/мл повышало скорость роста и улучшало морфологию стволовых SC-1 клеток. Добавление КЭЭ к другим бессмертным или первичным клеткам фибробластов не повышало темпов роста или изменяло их морфологию. Анализ экспрессии мРНК показал, что стволовые клетки SC-1, обработанные 50г КЭЭ/мл, имели более низкое количество последовательностей чередующейся рамки считывания (alternatereadingframe) p16INK4a и транскрипционного фактора E2F1, чем необработанные клетки SC-1. Увеличение темпов роста и

улучшение морфологии стволовых клеток SC-1 при применении КЭЭ были сохранены и при удалении КЭЭ [26].

Экстракт эмбриона рыбы данио также имеет способность подавлять агрессивный фенотип метастатических клеток меланомы [27]. Изменение в поведении раковых клеток в ответ на эмбриональную среду изучалось при пересадке клеток меланомы C8161 в эмбрионы данио. После инъекции клетки меланомы выжили, однако они не образовали опухоль в эмбрионах в течение 3-х месяцев, что предполагает подавление онкогенного фенотипа трансплантированных раковых клеток. В своих исследованиях Cuchina и др. демонстрируют ингибирование пролиферации и возобновление апоптоза в раковых клетках толстой кишки человека (Caco-2) в ответ на эмбриональную среду рыбы данио [28]. Маркеры апоптоза, такие как каспаза-3, каспаза-8 и с-Мус, активизировались в раковых клетках (двойное увеличение по сравнению с контролем), помещенных в эмбриональную среду рыбы. Значительное увеличение экспрессии гипер-фосфорилированной формы белка-подавителя опухоли pRb и транскрипционного фактора E2F1 предполагает, что апоптоз, вызванный эмбриональной средой, возникает через сигнальный путь Rb/E2F1.

Совершенно другие результаты можно получить, если использовать эмбриональный экстракт рыбы данио на поздних этапах развития. Haldi и др. провели эксперимент, согласно которому раковые клетки меланомы были помещены в эмбрион рыбки данио после завершения стадии органогенеза. В этом случае раковые клетки смогли образовать опухоль, а также стимулировать ангиогенез [29]. Эти результаты позволяют сделать вывод, что стадия развития эмбриона является одним из основных факторов влияния эмбрионального экстракта на репрограммирование раковых клеток.

МЕХАНИЗМЫ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ РАКОВЫХ КЛЕТОК

Далее рассматриваются факторы, играющие особую роль в репрограммировании раковых клеток: стадия дифференциации, эпигенетика, деметилирование генов-супрессоров и сигнальный путь Nodal.

Возникновение опухоли происходит в определенный этап развития, поэтому эпигенетические модификации, влияющие на дифференцирование, могут повлиять на канцерогенез. Как доказательство, препараты, стимулирующие дифференцирование, способны стимулировать регресс некоторых типов опухолей. Транс-ретиноевая кислота при остром промиелоцитарном лейкозе является одним из примеров таких препаратов [30]. Также установлено, что потенциал онкогена образовывать опухоль зависит от специфики клеточных линий, что подтверждает необходимость наличия эпигенетической среды, специфичной исследуемой ткани [31]. Jain изучал MYC-индуцируемую модель остеосаркомы мыши и обнаружил, что в незрелых остеобластах опухоль была образована чрезмерной экспрессией онкогена MYC, тогда как в дифференцированных остеоцитах происходил апоптоз [32]. Это наблюдение позволило сделать вывод о том, что фенотип раковых клеток может быть определен через эпигенетические модификации и стадию дифференциации. Согласно Wilmuti др., ядерная трансплантация способна репрограммировать дифференцированные клетки в плюрипотентные зародышевые клетки, что в дальнейшем может привести к развитию организма [33, 34]. Подтверждая это, Hochedlinger исследовал потенциал среды ооцитов и ее репрограммирующую активность в изменении ракового фенотипа в плюрипотентное эмбриональное состояние [12]. Он исследовал репрограммирующую способность ооцитов восстанавливать плюрипотентность развития раковых клеток. Результаты показали, что ядра клеток лейкоза, лимфомы и рака молочной железы могут поддерживать нормальное предимплантационное развитие до стадии бластоцисты, но не в состоянии произвести эмбриональные стволовые клетки. Тем не менее, было отмечено, что бластоцист, клонированный из RAS-зависимых ядер меланомы, образует эмбриональные стволовые клетки с потенциалом дифференцировки в различные типы клеток, таких как меланоциты, лимфоциты и фибробласты, в естественных условиях. Следуя данному наблюдению, было отмечено, что злокачественный фенотип лейкемии, лимфомы и рака молочной железы может быть подавлен средой ооцитов, позволяя нормальное раннее развитие.

Однако, по данным некоторых исследований, не все эмбриональные экстракты ингибируют рост опухоли. Раковые клетки, похожие на стволовые клетки, способны образовывать сферы и размножаться в колониях, что подтверждает инвазивность раковых клеток и их сходство со стволовыми клетками. В исследовании, проведенном Nai др., влияние эмбрионального экстракта данио демонстрируется на формировании колоний клеток меланомы человека линии WM-266-4 [35]. Было установлено, что экстракты эмбриона данио на стадии 50%-ной эпиблютии ингибируют рост колоний меланомы. Тем не менее, при концентрации 1 мкг/мл в той же стадии зародышевого экстракта способность формирования сфер клеток меланомы повышается. При этом метастатические клетки меланомы формировали сферы самых различных морфологий.

Факторы эмбриональной среды влияют на раковые клетки, а именно: приостанавливают прогрессию образования рака, стимулируют апоптоз, изменяют фенотип и морфологические особенности клеток [36]. Однако дифференцирование клеток во время эмбрионального развития является сложным процессом, управляемым различными регуляторами на нескольких этапах роста клетки, таких как: транскрипция генов, процессинг РНК, трансляция информационной РНК, модификация белков. Таким образом, не существует одного определенного фактора, который репрограммирует раковые клетки; все составляющие среды необходимы для ингибирования роста опухоли.

Эпигенетические изменения являются обратимыми процессами, и эти изменения могут быть широко использованы в репрограммировании раковых клеток. Несколько исследователей приводят примеры, когда эмбриональные экстракты используются для эпигенетического репрограммирования раковых клеток путем подавления генов-супрессоров опухолей и активации протоонкогенов. Метилирование ДНК и модификация гистонов играют решающую роль в репрограммировании фенотипа клетки. Allegrucci и др. показали, что экстракты ооцитов аксолотля и *Xenopus* способны инициировать повторную экспрессию генов-супрессоров опухоли RARB, CST6, CCND2, GAS2 и CDKN2A, контролирующих рост, смерть и инвазивность клеток [18]. Эксперименты также показывают, что не все гены-супрессоры опухолей были активированы, так как репрограммирование некоторых генов-супрессоров опухолей зависит только от их геномного контекста. Раковые клетки легкого человека H460 были репрограммированы при использовании экстракта бычьих ооцитов, что способствовало деметилированию на промоторах генов-супрессоров RUNX3 и CDH1, но не на промоторе онкогенного плюрипотентного гена SOX2. Данный результат, в свою очередь, значительно понизил пролиферацию, рост при условии отсутствия фиксации (anchorageindependent), миграцию и инвазивную способность клеток [37]. Кроме того, деметилирование действовало только в конкретном регионе гена, в отличие от широко применяемых метилтрансфераз – ингибиторов ДНК, которые оказывают влияние на весь хроматин и создают риск для их клинического применения [38].

Недавние исследования показали, что при использовании эмбриональных сред в регуляции репрограммирования раковых клеток от агрессивного до менее агрессивного фенотипа, возможно также регулировать клеточные факторы, относящиеся к стволовым клеткам и связанными с ними сигнальным путем, таким как Nodal и Notch, которые влияют на пластичность опухолевых клеток [39]. Postoviti др. показали, что среда эмбриональных стволовых клеток человека способна репрограммировать клетки меланомы и карциномы молочной железы и подавлять их онкогенные фенотипы путем блокирования экспрессии морфогена Nodal, который является необходимым фактором в пластичности эмбриональных и опухолевых клеток [20]. Не раковые клетки выделяют ингибитор для Nodal – Lefty, который регулирует производство Nodal фактора, в то время как метастатические опухолевые клетки не выделяют Lefty, тем самым позволяя раковым клеткам экспрессировать эмбриональный морфоген в неконтролируемых количествах [39]. В здоровых зрелых тканях не было выявлено экспрессии белка Nodal, однако в некоторых случаях развития рака у человека экспрессия может вновь возникнуть и повлиять на онкогенез, инвазию и миграцию клеток [40]. Воздействие среды чЭСК на раковые клетки позволяет им реагировать на производимый стволовыми клетками ингибитор Lefty, что приводит к резкому снижению выделенного из раковых клеток фактора Nodal и уменьшению онкогенеза. Nodal является членом семейства TGF- β , в то время как Notch это трансмембранный рецептор, который участвует в пролиферации, дифференцировке и поддержании жизнеспособности клеток [39]. Действие Nodal в передаче сигналов регулируется фосфорилированием SMAD2 и, возможно, молекул SMAD3, которые связаны с молекулой SMAD4, образуя комплекс. После того, как комплекс со SMAD молекулами формируется, он транслоцируется в ядро, где происходит экспрессия генов, таких как boxH1, при наличии факторов транскрипции (рис. 5).

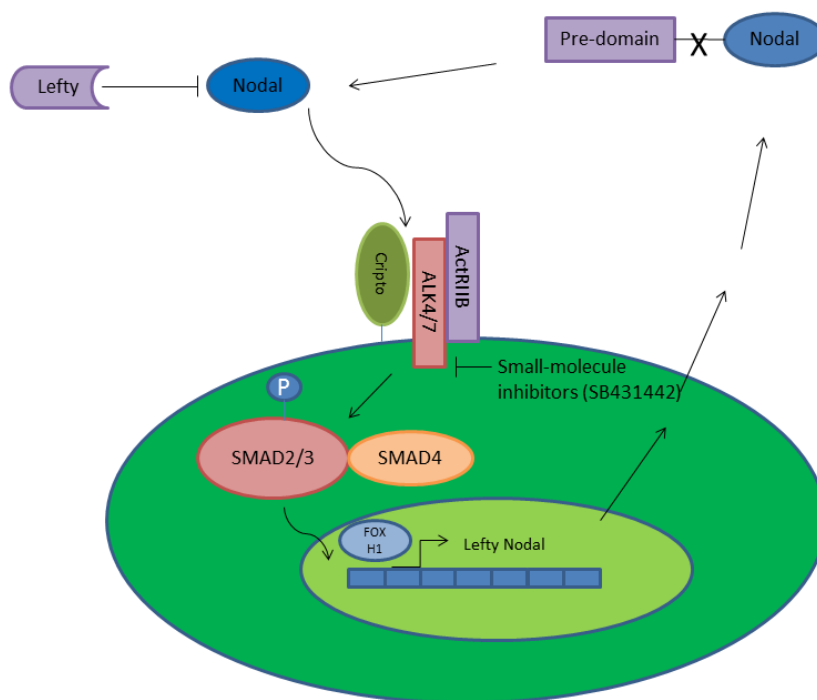


Рис. 5. Сигнальный путь Nodal

Рисунок создан на основе Hendrix et al., 2007 and Costa et al., 2009

Fig. 5. Nodal signaling pathway

Image was created based on Hendrix et al., 2007 and Costa et al., 2009

Nodal образует комплекс с рецепторами типа I и II, которые необходимы для трансформирующих SMAD факторов роста, связанных с нисходящими сигнальными путями, которые являются ключевыми регуляторами экспрессии генов для пролиферации и поддержания жизнеспособности клетки [3]. С другой стороны, полученные из микро среды природные ингибиторы Nodal, такие как небольшие молекулы ингибиторы SB431542, способны подавить сигнальный путь посредством присоединения к Nodal и уменьшения его связывания с рецепторами типа I и типа II.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе этого обзора мы предлагаем несколько аспектов, которые необходимо принять во внимание при обсуждении способности эмбриональной микро среды репрограммировать раковые клетки. Во-первых, следует учитывать неоднородность как опухоли, так и микро среды. Как показали исследования, опухоль состоит из различных популяций клеток, поэтому нацеливание именно на раковые стволовые клетки является приоритетной задачей. Во-вторых, как было сказано ранее, необходимо рассматривать рак как проблему эволюционного развития. Исследования показывают важность структуры эмбриональной микро среды и стадию развития организма, на котором микро среда применяется. Как правило, противораковые эффекты эмбриональной микро среды были действительны до стадии ранней бластоцисты. В заключение, схожие метаболические процессы участвуют в эмбриональной дифференциации и онкогенезе, но стоит отметить, что эффекты данных процессов различны. Однако факторы, способствующие дифференциации клеток эмбриона, также способны влиять на уменьшение роста опухоли.

Финансирование

ЛИТЕРАТУРА

1. Garraway L.A. Lineage dependency and lineage-survival oncogenes in human cancer / L.A. Garraway, W.R.Sellers // *Nature Reviews Cancer*. –2006. – Vol. 6. – P. 593-602.
2. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy / S. Sell // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2004. –Vol. 51. – P. 1-28.
3. Reprogramming metastatic tumor cells with embryonic microenvironments / M.J. Hendrix, E.A.Seftor, R.E. Seftor et al. // *Nature Reviews Cancer*. – 2007. – Vol. 7. – P. 246-255.
4. Embryonic and tumorigenic pathways converge via Nodal signaling: role in melanoma aggressiveness / J.M. Topczewska, L.M.Postovit, N.V.Margaryan et al. // *Nature Medicine*. – 2007. – Vol.12. – P. 925-932.
5. Vascular mimicry and tumour-cell plasticity: lesions from melanoma / M.J.Hendrix, E.A.Seftor, A.R. Hess, R.E.Seftor // *Nature Reviews Cancer*. – 2003. –Vol. 3. – P.411-421.
6. Specificity of the control of tumour formation by the blastocyst / G.B.Pierce, C.G.Pantazis, J.E. Caldwell, R.S.Wells // *Cancer Research*. – 1982. – Vol.42. – P. 1082-1087.
7. Scheel C. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: Concepts and molecular links / C.Scheel, R.A. Weinberg // *Seminars in Cancer Biology*. – 2012. –Vol.22, №5-6. –P. 396-403.
8. Epithelial- mesenchymal transitions in development and disease / J.P.Thiery, H.Acloque, R.Y. Huang, M.A. Nieto // *Cell*. – 2009. – Vol. 139. – P. 871-890.
9. Mani S.A. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells/ S.A. Mani, W. Guo, M.J. Liao // *Cell*. –2008. – Vol. 133. – P. 704-715.
10. Singh A. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer /A.Singh, J.Settleman // *Oncogene*. – 2010. – Vol.29. – P. 4741-4751.
11. Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells / K.Illmensee, B.Mintz // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1975. – Vol. 72, №9. – P. 3585-3589.
12. Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation / K.Hochedlinger,R. Blueloch, C. Brennan et al. // *Genes and Development*. – 2004. – Vol. 18, №15. – P. 1875-1885.
13. Fate of embryonal carcinoma cells injected into postimplantation mouse embryo / S. Astigiano,P. Damonte, S. Fossati et al. // *Differentiation*.– 2005. – Vol. 73, №9-10. – P. 484-490.
14. Reprogramming of melanoma cells by embryonic microenvironments / A. Díez-Torre, R. Andrade, C. Eguizábal et al. // *The International Journal of Developmental Biology*. – 2009. – Vol. 53, №8-10. – P. 1563-1568.
15. Proteomic analysis of mouse oocytes reveals 28 candidate factors of the "reprogrammome" / M.J. Pfeiffer, M. Siatkowski,Y. Paudel et al. // *Journal of Proteome Research*.– 2011. – Vol. 10, №5. – P. 2140-2153.
16. The microenvironment determines the breast cancer cells' phenotype: organization of MCF7 cells in 3D cultures / S. Krause, M.V. Maffini, A.M. Soto, C. Sonnenschein// *BMC Cancer*.– 2010. – Vol. 10. – P. 263.
17. Nuclear reprogramming of human somatic cells by xenopus egg extract requires BRG1 / C. Hansis, G. Barreto, N. Maltry, C. Niehrs//*Current Biology*.– 2004. –Vol. 14, №16. – P. 1475-1480.
18. Epigenetic reprogramming of breast cancer cells with oocyte extracts / C. Allegrucci, M.D. Rushton, J.E. Dixon et al. // *Molecular Cancer*.– 2011. – Vol. 10, №1. – P. 7.
19. Epigenetic marks in somatic chromatin are remodelled to resemble pluripotent nuclei by amphibian oocyte extracts / Y. Bian, R. Alberio, C. Allegrucci et al. // *Epigenetics*.– 2009. – Vol. 4, №3. – P. 194-202.
20. Human Embryonic Stem Cell Microenvironment Suppresses the Tumorigenic Phenotype of Aggressive Cancer Cells /L. Postovit, N. Margaryan, E. Seftor et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – Vol. 105, №11. – P. 4329-4334.
21. Chick embryo extract demethylates tumor suppressor genes in osteosarcoma cells / X. Mu, B. Sultankulov, R. Agarwal et al.// *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2014. – Vol. 472, №3. – P. 865-873.
22. Dolberg D.S. Inability of Rous sarcoma virus to cause sarcomas in the avian embryo / D.S. Dolberg,M.J. Bissell//*Nature*.– 1984. – Vol. 309, №5968. – P.552-556.
23. Kenny P.A. Tumor reversion: correction of malignant behavior by microenvironmental cues / P.A. Kenny, M.J. Bissell // *International journal of cancer. Journal international du cancer*. – 2003. – Vol. 107, №5. – P. 688-695.
24. Reprogramming metastatic melanoma cells to assume a neural crest cell-like phenotype in an embryonic microenvironment / P.M. Kulesa, J.C. Kasemeier-Kulesa, J.M. Teddy et al.// *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2006. – Vol. 103, №10. – P.3752-3757.

25. TCam-2 seminoma cells exposed to egg-derived microenvironment modify their shape, adhesive pattern and migratory behaviour: a molecular and morphometric analysis / F. Ferranti, F. D'Anselmi, M. Caruso et al. // *PLoS One*. –2013. – Vol. 8, №10. – P. e76192.
26. Chicken embryo extract growth and morphological changes in a spontaneously immortalized chicken embryo fibroblast cell line / S.A. Christman, B.W.Kong, M.M.Landry et al. // *The Journal of Poultry Science*. – 2005. – Vol. 84, №9. –P. 1423-1431.
27. The fate of human malignant melanoma cells transplanted into zebrafish embryos: Assessment of migration and cell division in the absence of tumor formation / L.M. Lee, E.A. Seftor, G.Bonde et al.// *Developmental Dynamics*. – 2005. – Vol. 233. – P. 1560-1570.
28. Zebrafish embryo proteins induce apoptosis in human colon cancer cells / A. Cucina, P. Biava, F.D'Anselmi et al. // *Apoptosis*. – 2006. – Vol. 11. – P. 1617.
29. Human melanoma cells transplanted into zebrafish proliferate, migrate, produce melanin, form masses and stimulate angiogenesis in zebrafish /M. Haldi, C. Ton, W.L. Seng, P. McGrath// *Angiogenesis*.– 2006. – Vol. 9, №3. – P. 139-151.
30. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results of the Spanish PETHEMA trials using ATRA and anthracycline-based chemotherapy / M.A. Sanz, G. Martin, E. Barragan et al. // *Blood*. – 2001. – Vol. 98, №11. – P. 765a.
31. Felsher D.W. Cancer revoked: oncogenes as therapeutic targets // *Nature Reviews Cancer*. –2003. – Vol. 3, №5. – P. 375-380.
32. Sustained loss of a neoplastic phenotype by brief inactivation of MYC / M. Jain, C.Arvanitis, K.Chu et al. // *Science*.– 2002. – Vol. 297, №5578. – P. 102-104.
33. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells / I. Wilmut, A.E. Schnieke, J. McWhir et al. // *Nature*. – 1997. – Vol. 385. – P. 810-813.
34. Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei/ T. Wakayama, A.C. Perry, M. Zuccotti et al.// *Nature*. – 1998. – Vol. 394. – P. 369-374.
35. Zebrafish embryo extracts promote sphere-forming abilities of human melanoma cell line / Y.R. Na, S.H. Seok, D.J. Kim et al.// *Cancer Science*. – 2009. – Vol. 100, №8. – P. 1429-1433.
36. Biava P.M. Cancer and Cell Differentiation: A Model to Explain Malignancy / P.M. Biava, D.Bonsignorio// *Journal of Tumor Marker Oncology*. – 2002. – Vol. 17, №3.
37. Epigenetic reprogramming of human lung cancer cells with the extract of bovine parthenogenetic oocytes / Z. Wang, R.Dao, L.Bao et al.// *Journal of Cellular and Molecular Medicine*.–2014. –Vol. 18, №9. – P. 1807-1815.
38. Yoo C.B. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future / C.B. Yoo, P.A. Jones // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2006. – Vol. 5, №1. – P. 37-50.
39. Epigenetically reprogramming metastatic tumor cells with an embryonic microenvironment / F.F. Costa, E.A.Seftor, J.M. Bischof et al. // *Epigenomics*. – 2009. – Vol. 1, №2. – P. 387-398.
40. Nodal promotes the generation of M2-like macrophages and downregulates the expression of IL-12 / X.F. Wang, H.S. Wang, F. Zhang et al. // *Immunomodulation*. – 2014. – Vol.44. – P. 173-183.

REFERENCE

1. Garraway L.A., Sellers W.R. Lineage dependency and lineage-survival oncogenes in human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2006, vol.6, pp. 593-602. doi:10.1038/nrc1947.
2. Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2004, vol.51, pp. 1-28. doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.04.007.
3. Hendrix M.J.C., Seftor E.A., Seftor R.E.B., Kasemeier-Kulesa J., Kulesa P.M., Postovit L. M. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. *Nature Reviews Cancer*, 2007, vol. 7, pp. 246-255. doi:10.1038/nrc2108.
4. Topczewska J., Postovit L.M., Margaryan N.V., Sam A., Hess A.R., Wheaton W.W., Nickoloff B.J., Topczewski J., Hendrix M.J.C. Embryonic and tumorigenic pathways converge via Nodal signaling: role in melanoma aggressiveness. *Nature Medicine*, 2006, vol. 12, pp. 925-932. doi: 10.1038/nm1448.
5. Hendrix M.J., Seftor E.A., Hess A.R., Seftor R.E. Vasculogenic mimicry and tumor-cell plasticity: lesions from melanoma. *Nature Reviews Cancer*, 2003, vol.3, pp. 411-421. doi: 10.1038/nrc1092.
6. Pierce G.B., Pantazis C.G., Caldwell J.E., Wells R.S. Specificity of the control of tumor formation by the blastocyst. *Cancer Research*, 1982, vol.42, pp. 1082-1087.
7. Scheel C., Weinberg R.A. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: Concepts and molecular links. *Seminars in Cancer Biology*, 2012, vol.22, no.5-6, pp. 396-403. doi:10.1016/j.semcancer.2012.04.001.

8. Thiery J.P., Aclouque H., Huang R.Y.J., Nieto M.A. Epithelial- mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 2009, vol. 139, pp. 871-890. doi: 10.1016/j.cell.2009.11.007.
9. Mani S.A., Guo W., Liao M.J., Eaton E.N. et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008, vol. 133, pp. 704-715. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.027.
10. Singh A., Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*, 2010, vol. 29, pp. 4741-4751. doi:10.1038/onc.2010.215.
11. Illmensee K., Mintz B. Normal genetically mosaic mice produced from malignant tetracarcinoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1975, vol. 72, no. 9, pp. 3585-3589.
12. Hochedlinger K., Blalock R., Brennan C., Yamada Y., Kim M., Chin L., Jaenisch R. Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation. *Genes and Development*, 2004, vol. 18, no.15, pp. 1875-1885. doi: 10.1101/gad.1213504.
13. Astigiano S., Damonte P., Fossati S., Boni L., Barbieri O. Fate of embryonal carcinoma cells injected into postimplantation mouse embryos. *Differentiation*, 2005, vol. 73, no. 9-10, pp. 484-490. doi: 10.1111/j.1432-0436.2005.00043.x.
14. Díez-Torre A., Andrade R., Eguizábal C., López E., Arluzea J., Silió M., Aréchaga J. Reprogramming of melanoma cells by embryonic microenvironments. *The International Journal of Developmental Biology*, 2009, vol. 53, no. 8-10, pp.1563-1568. doi: 10.1387/ijdb.093021ad.
15. Pfeiffer M.J., Siatkowski M., Paudel Y., Balbach S.T., Baeumer N., Crosetto N., Drexler H.C., Fuellen G., Boiani M. Proteomic analysis of mouse oocytes reveals 28 candidate factors of the "reprogrammome". *Journal of Proteome Research*, 2011, vol. 10, no. 5, pp. 2140-2153. doi: 10.1021/pr100706k.
16. Krause S., Maffini M.V., Soto A.M., Sonnenschein C. The microenvironment determines the breast cancer cells' phenotype: organization of MCF7 cells in 3D cultures. *BMC Cancer*, 2010, vol. 10, pp.263. doi: 10.1186/1471-2407-10-263.
17. Hansis C., Barreto G., Maltry N., Niehrs C. Nuclear reprogramming of human somatic cells by xenopus egg extract requires BRG1. *Current Biology*, 2004, vol. 14, no. 16, pp. 1475-1480. doi: 10.1016/j.cub.2004.08.031.
18. Allegrucci C., Rushton M.D., Dixon J.E., Sottile V., Shah M., Kumari R., Watson S., Alberio R., Johnson A.D. Epigenetic reprogramming of breast cancer cells with oocyte extracts. *Molecular Cancer*, 2011, vol. 10, no. 1, pp. 7. doi: 10.1186/1476-4598-10-7.
19. Bian Y., Alberio R., Allegrucci C., Campbell K.H., Johnson A.D. Epigenetic marks in somatic chromatin are remodeled to resemble pluripotent nuclei by amphibian oocyte extracts. *Epigenetics*, 2009, vol. 4, no. 3, pp. 194-202. doi: 10.4161/epi.4.3.8787.
20. Postovit L., Margaryan N., Seftor E., Kirschmann D., Lipavsky A., Wheaton W., Hendrix M. Human Embryonic Stem Cell Microenvironment Suppresses the Tumorigenic Phenotype of Aggressive Cancer Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, vol. 105, no. 11, pp. 4329-4334.
21. Mu X., Sultankulov B., Agarwal R., Mahjoub A., Schott T., Greco N., Huard J., Weiss K. Chick embryo extract demethylates tumor suppressor genes in osteosarcoma cells. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2014, vol. 472, no. 3, pp.865-873. doi: 10.1007/s11999-013-3104-6.
22. Dolberg D.S., Bissell M.J. Inability of Rous sarcoma virus to cause sarcomas in the avian embryo. *Nature*, 1984, vol. 309, no. 5968, pp.552-556. doi:10.1038/309552a0.
23. Kenny, Paraic A., Mina J. Bissell. Tumor reversion: correction of malignant behavior by microenvironmental cues. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 2003, vol. 107, no. 5, pp. 688-695. doi: 10.1002/ijc.11491.
24. Kulesa P.M., Kasemeier-Kulesa J.C., Teddy J.M., Margaryan N.V., Seftor E.A., Seftor R.E., Hendrix M.J. Reprogramming metastatic melanoma cells to assume a neural crest cell-like phenotype in an embryonic microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, vol. 103, no. 10, pp.3752-3757. doi: 10.1073/pnas.0506977103.
25. Ferranti F., D'Anselmi F., Caruso M., Lei V. et al. Tcam-2 seminoma cells exposed to egg-derived microenvironment modify their shape, adhesive pattern and migratory behaviour: a molecular and morphometric analysis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 10, pp. e76192. doi: 10.1371/journal.pone.0076192.
26. Christman S.A., Kong B.W., Landry M.M., Foster D.N. Chicken embryo extract mitigates growth and morphological changes in a spontaneously immortalized chicken embryo fibroblast cell line. *The Journal of Poultry Science*, 2005, vol. 84, no. 9, pp. 1423-1431. doi: 10.1093/ps/84.9.1423.
27. Lee L.M.J., Seftor E.A., Bonde G., Cornell R.A., Hendrix M.J.C. The fate of human malignant melanoma cells transplanted into zebrafish embryos: Assessment of migration and cell division in the absence of tumor formation. *Developmental Dynamics*, 2005, vol. 233, pp. 1560-1570. doi: 10.1002/dvdy.20471.

28. Cucina A., Biava P., D'Anselmi F. et al. Zebrafish embryo proteins induce apoptosis in human colon cancer cells. *Apoptosis*, 2006, vol. 11, pp. 1617. doi: 10.1007/s10495-006-8895-8894.
29. Haldi M., Ton C., Seng W.L., McGrath P. Human melanoma cells transplanted into zebrafish proliferate, migrate, produce melanin, form masses and stimulate angiogenesis in zebrafish. *Angiogenesis*, 2006, vol. 9, no. 3, pp. 139-151. doi: 10.1007/s10456-006-9040-2.
30. Sanz M.A., Martin G., Barragan E. et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results of the Spanish PETHEMA trials using ATRA and anthracycline-based chemotherapy. *Blood*, 2001, vol. 98, no. 11, pp. 765a.
31. Felsher D.W. Cancer revoked: oncogenes as therapeutic targets. *Nature Reviews Cancer*, 2003, vol. 3, no. 5, pp. 375-380. doi: 10.1038/nrc1070.
32. Jain M., Arvanitis C., Chu K. et al. Sustained loss of a neoplastic phenotype by brief inactivation of MYC. *Science*, 2002, vol. 297, no. 5578, pp. 102-104. doi: 10.1126/science.1071489.
33. Wilmut I., Schnieke A.E., McWhir J., Kind A.J., Campbell K.H. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 1997, vol. 385, pp. 810-813. doi:10.1038/385810a0.
34. Wakayama T., Perry A.C., Zuccotti M., Johnson K.R., Yanagimachi R. Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature*, 1998, vol. 394, pp. 369-374. doi: 10.1038/28615.
35. Na Y.R., Seok S.H., Kim D.J., Han J.H., Kim T.H., Jung H., and Park J.H. Zebrafish embryo extracts promote sphere-forming abilities of human melanoma cell line. *Cancer Science*, 2009, vol. 100, no. 8, pp. 1429-1433. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01218.x.
36. Biava P.M., Bonsignorio D. Cancer and Cell Differentiation: A Model to Explain Malignancy. *Journal of Tumor Marker Oncology*, 2002, vol. 17, no. 3.
37. Wang Z., Dao R., Bao L. et al. Epigenetic reprogramming of human lung cancer cells with the extract of bovine parthenogenetic oocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2014, vol. 18, no. 9, pp.1807-1815. doi: 10.1111/jcmm.12306.
38. Yoo C.B., Jones P.A. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, vol. 5, no. 1, pp. 37-50.
39. Costa F.F., Seftor E.A., Bischof J.M. et al. Epigenetically reprogramming metastatic tumor cells with an embryonic microenvironment. *Epigenomics*, 2009, vol. 1, no.2, pp. 387-398. doi: 10.2217/epi.09.25.
40. Wang X.F., Wang H.S., Zhang F. et al. Nodal promotes the generation of M2-like macrophages and downregulates the expression of IL-12. *Immunomodulation*, 2014, vol. 44, pp. 173-183. doi: 10.1002/eji.201343535.

ШОЛУ: ТҮРЛІ ЭМБРИОНАЛДЫҚ СЫҒЫНДЫСЫНЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІК ЖАСУШАЛАРЫНА ҚАЙТА БАҒДАРЛАМАЛАУ ӘСЕРІ

**Мектепбаева Д¹, Джанзақова Д.², Шаймерденова М.¹, Карапина О.³, Му К.⁴,
Кеннет А.⁵, Акилбекова Д.^{1*}**

¹*National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Қабанбай батыр 53, Астана 010000, Қазақстан.*

²*Назарбаев Университет, Қабанбай батыр 53, Астана 010000, Қазақстан.*

³*Nazarbayev University Research and Innovation System, Назарбаев Университет, Қабанбай батыр 53, Астана 010000, Қазақстан.*

⁴*Му Ксиадон, University of Texas Health Science Center. 3SCR6 #3706 1881 East Road, Хьюстон, TX 77054, США.*

⁵*Кеннет Алибек, Locus Solutions, LLC, 30500 Aurora Rd Ste 180 Солон, ОН 44139-2776, США.*

*dana.akilbekova@nu.edu.kz

ТҮЙІН

Осы берілген шолу, түрлі эмбрионалдық микроорта қасиеттерінің қатерлі ісікке байланыстылығын қорытындылап және осындай біріктіруші зерттеулердің мүмкіндіктерін қатерлі ісікке қарсы болашақ терапиялардың дамуына үлесін

қосады. Эпигенетикалық өзгерістер, ісік супрессорлық гендердің және Nodal сигнал беру жолдарының бастырылуы, микроортаның қатерлі ісік жасушаларына деген әсерін айқындайды. Ертерек жасалған зерттеулер қорытындылары эмбриондар ішіндегі факторлардың, жасушалардың түрленуі барысында ісіктің өсуін төмендетуіне әсерін көрсетіп, қатерлі ісікті эволюциялық биологияның мәселесіне айналдырды. Көптеген зерттеулер эмбрионалды микроортаның жасушаларды қатерлі ісіктен қайта бағдарламалау қасиеттілігі, осы ісіктің түріне, эмбрионалды микроортаның әртүрлілігіне және кезеңіне қарай байланысты болатындығын айқындады, бірақта осындай қатерлі ісікті микроортаның қолданысы арқылы бастырылуы онкогенез кезеңінен кейін төмендейтінін көрсетті.

Негізгі сөздер: қатерлі ісік, жасушаны қайта бағдарламалау, эпигенетика, эмбрионалдык микроорта, түрлендіру