

УДК 576.371

Сукач О.М. <https://orcid.org/0000-0002-7838-7319>;

Іонов І. А. <http://orcid.org/0000-0001-7330-7482>; .

Всеволодська С.О. <https://orcid.org/0000-0003-0617-7694>

ВСТУП ДО БІОЛОГІЇ СТОВБУРОВОЇ КЛІТИНИ

Огляд

© Сукач О.М.^{1,2}, Іонов І.А.², Всеволодська С.О.¹

¹ Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, м. Харків alexsukach587@gmail.com

² Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди ionov.igor2013@gmail.com

¹ Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, м. Харків Vsevolodskaya1993@gmail.com

<https://doi.org/10.34142/2708-5848.2021.23.2.09>

Стовбурові клітини являються основою кожного органу чи тканини живого організму. Існує багато різних типів стовбурових клітин, що утворюються у різні періоди життя організму й розташовані у різних його частинах. До них відносяться тотипотентні та плюрипотентні стовбурові клітини, які існують лише на самих ранніх стадіях розвитку, та різноманітні типи тканеспецифічних стовбурових клітин, які з'являються в процесі внутрішньоутробного розвитку та залишаються в організмі протягом усього життя. Всі стовбурові клітини являються неспеціалізованими та відносно безсмертними. Вони мають здатність до самовідновлення (поділ із формуванням дочірніх клітин, генетично ідентичних материнській) та диференціювання (давати початок спеціалізованим клітинам). Стовбурові клітини відрізняються за потенціалом диференціювання та за походженням. Тотипотентні стовбурові клітини (зигота та клітини, що сформувалися в процесі її перших двох поділів) здатні формувати ембріон і плаценту. Плюрипотентні (ембріональні та індуковані) стовбурові клітини мають здатність до диференціювання в усі типи клітин дорослого організму. Тканеспецифічні (мультипотентні, олігопотентні та уніпотентні) стовбурові клітини виявляються в тканинах та органах, вони здатні утворювати всі типи клітин даного органу чи тканини. У процесі ембріонального розвитку стовбурові клітини утворюють всі спеціалізовані клітини тканин і органів. У дорослих стовбурові клітини діють як система відновлення організму, поповнюючи втрачені та загублені клітини. Саме тому стовбурові клітини мають значний потенціал для використання у регенеративній медицині. Крім того, стовбурові клітини розширили наші уявлення про розвиток, а також про патогенез захворювань. Цей огляд являється вступом у світ стовбурових клітин й обговорює їх визначення, історію досліджень, походження, класифікацію, властивості, ідентифікацію та регуляцію.

Ключові слова: стовбурові клітини, класифікація, властивості, ідентифікація, ніша, диференціація, цитокіни, фактори росту, пухлинні стовбурові клітини

Стовбуровими називають недиференційовані клітини, які дають початок усім диференційованим і виконують функцію відновлення і регенерації тканин та органів на протязі всього життя. Стовбурові клітини присутні в ембріональній, фетальній та дорослій стадіях життя. Розвиток людини та тварин починається з зиготи, з якої утворюється бластоциста, яка містить ембріональні стовбурові клітини—попередники усіх тканин та органів організму. Деякі клітини-попередники, які беруть участь у формуванні органів і тканин, не диференціюються остаточно, але зберігаються у вигляді тканинних стовбурових клітин і можуть бути виявлені в кістковому мозку, кі-

стках, крові, м'язах, печінці, головному мозку, жировій тканині, шкірі та шлунково-кишковому тракту [13].

Стовбурові клітини дорослих організмів можуть знаходитись у сплячому стані, але вони здатні розмножуватися після пошкодження тканин або органів [18, 29]. Динаміка проліферації стовбурових клітин тканин або клітин-попередників в різних тканинах різна; наприклад, у кістковому мозку, печінці, легенях та кишковокишковому тракту стовбурові клітини регулярно (постійно) розмножуються, щоб відновити клітини, втрачені в процесі нормальної життєдіяльності або пошкодження [19, 28, 36, 62], тоді як у підшлунковій залозі, серці чи нервовій системі

вони розмножуються для заміни пошкоджених клітин після травм [3, 47, 41, 43].

Відкриття стовбурових клітин не тільки розширило наші уявлення про нормальний [69] і патологічний [21] розвиток тканин і органів, але й відкрило нові перспективи їх використання в клітинній терапії для заміни пошкоджених клітин чи регенерації органів, а також при розробці та скринінгу нових лікарських препаратів. Цей огляд є вступом в світ стовбурових клітин і обговорює їх визначення, походження, класифікацію й властивості.

ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ І ДОСЛІДЖЕНЬ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Термін «стовбуrowa клітина» веде своє походження з кінця ІХХ століття. Вперше він з'явився в науковій літературі ще в 1868 році в роботах німецького біолога Ернста Геккеля, який його використовував в двох значеннях: як одноклітинного предка всіх багатоклітинних організмів і як запліднену яйцеклітину, яка дає початок усім клітинам організму. На початку ХХ століття російський вчений Олександр Максимов першим використав термін «стовбуrowa клітина» для опису ймовірних попередників клітин крові [46].

У 1953 Лерой Стівенс [73], вчений з США, виявив великі пухлини у мишей, відомі як тератоми, які містили суміші недиференційованих і диференційованих клітин, включаючи волосся, кістки, тканину кишок та крові. Дослідники дійшли висновку, що недиференційовані клітини були плюрипотентними, тобто вони могли диференціюватися у будь яку клітину дорослої тварини.

В 1963 р. канадськими вченими Ернестом Мак-Каллохом та Джеймсом Тіллом [78] було отримано перший доказ існування кровотворних стовбурових клітин. Досліджуючи кістковий мозок, вони помітили, що різні клітини крові походять з одного й того виду клітин.

Першу успішну трансплантацію кісткового мозку дитині, яка страждала на імунну недостатність, було зроблено в 1968

році Р. А. Гудом [22]. Хлопчик отримав кістковий мозок від своєї сестри, і виріс здоровою людиною.

У 1981 році Мартін Еванс з Кембриджа та Гейл Мартін [16, 45] з Каліфорнійського університету вперше отримали плюрипотентні стовбурові клітини з ембріонів мишей.

У 1998 році Джон Герхарт [23] і Джеймс Томсон [79] незалежно один від одного, вперше виділили плюрипотентні СК з раннього ембріона (бластоцисти) людини і показали їх здатність диференціюватися в клітини трьох зародкових листків.

В 2012 році британський вчений Джон Гердон та японський Сін'я Яманака, отримали Нобелівську премію по медицині і фізіології за доказ можливості створення стовбурових клітин з соматичних, які потім можуть бути перетворені в будь-яку іншу клітину тіла. Причому Джон Гердон отримав премію за роботу [26], яку він провів ще у 1962 році, замінивши ядро незрілої яйцеклітини жаби ядром зрілої соматичної клітини, в результаті чого з'явився нормальний пуголовок. Згодом цей метод був використаний при створенні овечки Доллі – першого клонованого ссавця. Сін'я Яманака 40 років потому показав, що звичайні клітини миші можуть бути перепрограмовані в плюрипотентні стовбурові клітини шляхом введення чотирьох репрограмуєчих транскрипційних факторів (Oct3 / 4, Sox2, Klf4, c-Myc) [74].

КЛАСИФІКАЦІЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Стовбуровими називають неспеціалізовані клітини, які здатні самовідновлюватися і диференціюватися в будь-яку клітину організму. У розвиненому ембріоні стовбурові клітини можуть диференціюватися в усі спеціалізовані тканини. У дорослих людей стовбурові клітини виконують функцію системи відновлення організму, поповнюючи втрачені клітини. Стовбурові клітини можна класифікувати за потенціалом диференціювання (у що вони можуть перетворитися) та за походженням (звідки вони отримані).

За потенціалом диференціювання виділяють п'ять різних типів стовбурових клітин: тотипотентні, плюрипотентні, мультипотентні, оліго-потентні та уніпотентні (Рис. 1).

Тотипотентні СК володіють найбільшим потенціалом диференціювання і виявляються на ранній стадії розвитку. Запліднений ооцит і клітини перших двох його поділів є тотипотентними (Рис. 2), оскільки вони диференціюються як в ембріональні, так і не ембріональні тканини, тим самим формуючи ембріон і плаценту [53, 57]. Тотипотентні клітини можуть генерувати повністю функціональний живий організм.

Приблизно через чотири дні після запліднення ці клітини починають спеціалізуватися й перетворюються в плюрипотентні, які вже не здатні утворювати цілий організм.

Плюрипотентні – наступні за диференційним потенціалом стовбурові клітини (Рис. 2). Вони здатні самовідновлюватися і диференціюватися в клітини трьох зародкових листків: ектодерми, ентодерми і мезодерми, з яких розвиваються всі тканини і органи [12]. Прикладом природних плюрипотентних стовбурових клітин є ембріональні стовбурові клітини (ЕСК). Це клітини внутрішньої маси бластоцисти [16].



Рис. 1. Класифікація стовбурових клітин [14]

Також існує інший тип плюрипотентних стовбурових клітин, створених в лабораторії, а саме індуковані плюрипотентні стов-

бурові клітини (іПСК) [10, 74, 84] – соматичні клітини перепрограмовані в плюрипотентні (Рис. 3). Вони мають характеристики подібні ЕСК.

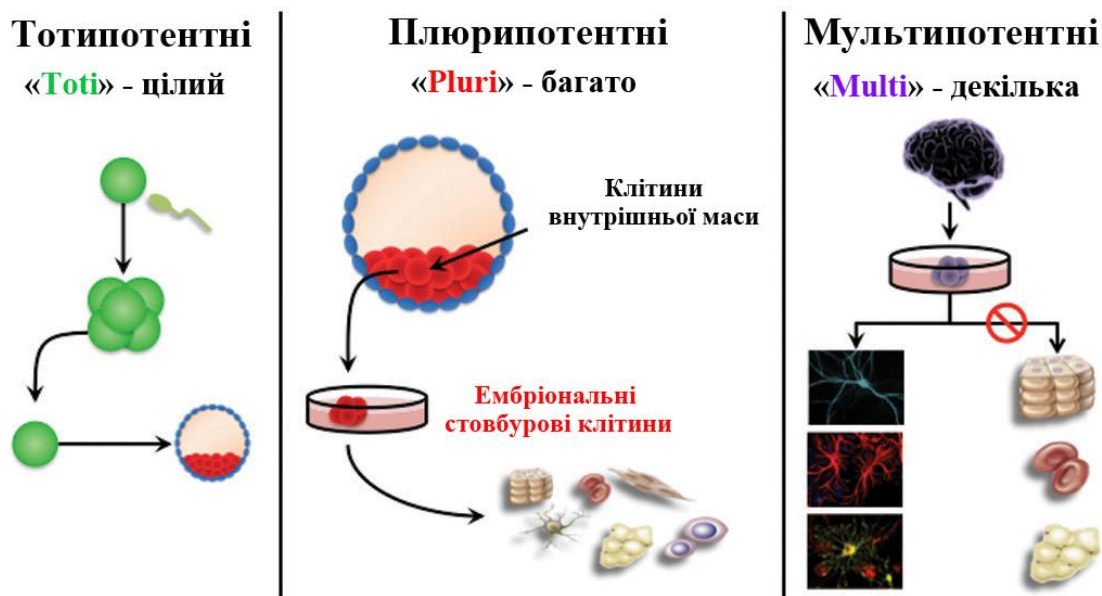


Рис. 2. Потенціал диференціації стовбурових клітин (www.closerlookatstemcells.org/wp-content/uploads/2018/10/stem-cell-facts.pdf)

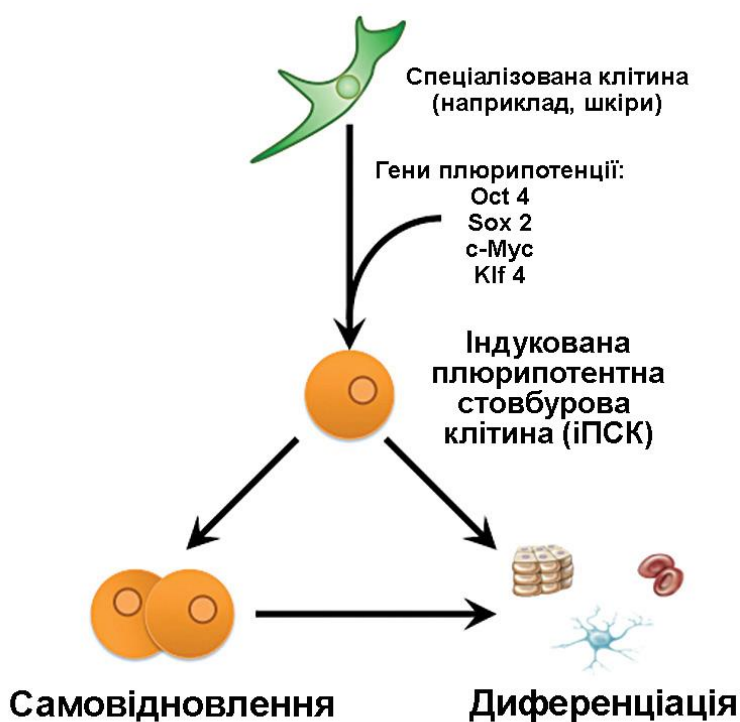


Рис. 3. Перепрограмування соматичних клітин в плюрипотентні стовбурові клітини (www.closerlookatstemcells.org/wp-content/uploads/2018/10/stem-cell-facts.pdf)

Мультипотентні СК – відносяться до типу стовбурових клітин середнього рівня (Рис. 2), оскільки вони можуть диференціюватися в певний діапазон типів клітин [55]. Прикладом цього типу клітин є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). Вони можуть бути отримані з різних тканин, включаючи кістковий мозок, жирову тканину, желе Уортона, пуповинну і периферичну кров [4]. МСК можуть диференціюватися в клітини мезодермального походження: остеобласти (тип кісткових клітин), міоцити (м'язові клітини), адипоцити (жирові клітини) і хондроцити (хрящові клітини) [4, 8, 20, 54].

Олігопотентні СК – аналогічні мультипотентним стовбуровим клітинам, але їх здатність до диференціювання стає ще більш обмеженою. Вони можуть диференціюватися лише в близькородинні типи клітин (клітини лише певної тканини, наприклад, нервової, або клітини крові) [44, 88].

Уніпотентні СК володіють найменшою здатністю до диференціації і являються найбільш обмеженим типом стовбурових клітин. Прикладом цього типу стовбурових клітин є м'язові стовбурові клітини [5]. Вони можуть диференціюватися лише в один тип клітин.

Слід зазначити, що точна точка, в якій стовбурова клітина перетворюється (переключається) з тотипотентної стовбурової клітини на плюрипотентну або мультипотентну, часто не зрозуміла.

В залежності від походження СК можна розділити на 6 категорій (Рис. 1): ембріональні (ЕСК), плодові, постнатальні, дорослі, індуковані плюрипотентні та ракові [6, 30]. ЕСК та іПСК являються плюрипотентними, плодові, постнатальні та дорослі СК можуть бути мультипотентними, олігопотентними чи уніпотентними.

Ембріональні СК – отримують з бластоцист (Рис. 2). Вони можуть стати клітинами будь-якого типу в людському тілі.

СК плода – клітини спеціалізованих тканин плода, що розвивається.

Постнатальні СК – стовбурові клітини новонародженого організму, а також СК кордової крові та пуповини.

СК дорослої людини – це СК, виявлені в тканинах дорослих. У кожної людини є стовбурові клітини в кістковому мозку, жировій та в багатьох інших тканинах (мезенхімальні, гемопоетичні, нейральні стовбурові клітини) [17, 68, 82].

Індуковані плюрипотентні СК – дорослі клітини, генетично перепрограмовані в плюрипотентні. Подібно ЕСК, вони можуть стати будь-якою клітиною організму (Рис. 3).

Ракові стовбурові клітини (РСК) – ракові клітини, які мають характеристики, притаманні нормальним стовбуровим клітинам, зокрема, здатність давати початок усім типам клітин, виявленим в конкретній раковій пухлині [71].

Таким чином, СК здатні утворювати різні типи клітин в організмі під час раннього періоду розвитку і в процесі росту. Крім того, вони виступають в якості системи внутрішнього відновлення втрачених клітин, володіючи здатністю до не лімітованого поділу і спрямованої диференціації.

Між СК і їх остаточно диференційованими нащадками зазвичай є кілька проміжних клітин, які характеризуються ступенем спеціалізації (комітованості), який збільшується з часом. Вони відомі як транзиторні клітини, які діляться. Стовбурові клітини є відносно недиференційованими, і в більшості тканин не здатні виконувати спеціалізовані функції диференційованих клітин, які вони утворюють. У більшості тканин СК представляють міnorні популяції, що становлять, зазвичай, не більше 1-2% від загальної кількості клітин.

ВЛАСТИВОСТІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Основними властивостями всіх СК являється здатність до самовідновлення та диференціювання у різні типи клітин організму [35, 67].

Самовідновлення – це спроможність стовбурових клітин багаторазово ділитися при зберіганні їх недиференційованого стану. Ця властивість забезпечує збільшення кількості стовбурових клітин під час

розвитку, наступного підтримання їх кількості у дорослому організмі, а також відновлення пошкоджень після травм [60, 64]. Стовбурові клітини роблять це шляхом асиметричного або симетричного поділу [49]. В процесі симетричного поділу однієї материнської СК утворюється дві дочірні СК, що забезпечує логарифмічне наростання кількості дочірніх клітин, ідентичних одна одній з зберіганням всіх характеристик батьківської клітини. При асиметричному поділі одна клітина залишається стовбуровою, здатною ділитися і продукувати аналогічні стовбурові клітини, а друга стає комітованою, тобто вступає на шлях диференціації.

Диференціація СК – це процес реалізації закладеної в них генетичної програми розвитку з формуванням спеціалізованих клітин, здатних до виконання специфічних функцій. При диференціюванні клітини змінюються не тільки її розміри, форма, внутрішня структура, але і функції, що забезпечуються цими структурними перебудовами, а також метаболізм.

Таким чином, симетричний поділ забезпечує накопичення СК, а асиметричний поділ забезпечує сталу кількість стовбурових клітин при активному рості та відновленні тканин (при регенерації). Якби ситуація була інакша, організм досить швидко витратив би весь запас стовбурових клітин, і оновлення тканин стало б неможливим (в даному випадку мова йде про стовбурові клітини дорослого організму).

Важливо відзначити, що неконтрольоване посилення проліферації СК може призвести до гіперплазії і/або канцерогенезу [58], в той час як зменшення кількості СК може порушити відновлення органів.

Безсмертність СК. Завдяки здатності СК в культурі не лімітовано ділитися та залишатися у недиференційованому стані невизначено тривалий час вони умовно розглядаються як безсмертні. Безсмертність СК забезпечується їх здатністю до симетричного і асиметричного поділу та присутністю в них ферменту теломерази [2, 63], який додає особливі послідовності ДНК, що повторюються на ділянках теломер [11,

63]. Теломери – це ДНК-білкові комплекси розташовані на кінцях хромосом, які захищають геном від деградації та міжхромосомного злиття [24, 80]. При кожній реплікації ДНК відбувається укорочення теломер і, якщо воно продовжується, це призводить до хромосомної деградації та загибелі клітин [66, 59]. Таким чином, за відсутності теломерази, теломери коротшають настільки, що клітина втрачає здатність до поділу і в результаті гине.

Ніша СК. Процеси самовідновлення і диференціювання СК контролює їх «ніша» [27, 85]. Ніша – це *in vivo* мікросередовище чи мікрооточення СК до складу якого входять: мікросудинний та нервовий компоненти, клітини мікрооточення та позаклітинний матрикс, в якому знаходяться регуляторні молекули, що визначають розвиток СК (Рис. 4). Компоненти ніші є для стовбурових клітин джерелом різних сигналів, регулюючих проліферацію, міграцію, диференціювання або апоптоз СК [37, 39].

Втрата зв'язку з позаклітинним матриксом або взагалі з нішею веде до загибелі стовбурових клітин. При цьому формою загибелі СК є *апоптоз* (запрограмована смерть) [32, 72]. Апоптоз може запускатися зовнішніми (через активацію рецепторів смерті) [25] і внутрішніми (активація каспаз і подальша фрагментація ДНК) [7] сигнальними шляхами. Апоптоз включається тоді, коли клітина зв'язується зі зміненим позаклітинним матриксом і виникає загроза порушення гомеостазу стовбурових клітин. Завдяки апоптозу відбувається підтримання сталості популяції СК [15]. Апоптоз відіграє велику роль в елімінації стовбурових клітин з мутаціями ДНК [51].

Мобілізація СК. Іноді СК можуть залишати ніші – мобілізуватися (*mobiliser* (фр.) – приводити в рух), наприклад, мігрувати до пошкодженого органу [38, 52]. При цьому змінюючи свій «осілий» фенотип на фенотип міграційний. На цей час вони виявляються захищеними від апоптозу незважаючи на те, що зв'язок з мікрооточенням (нішею) втрачений. Однак стовбурові клітини мають дивну властивість знаходити

свою нішу і повертатися в неї. Ця властивість називається хомінг (*home* (англ.) – направлятися додому). На той час, поки стовбура клітина відсутня в своїй ніші і здійснює міграційні процеси, ніша є вакантною, але може і колонізуватися іншими СК [40]. На здатності СК колонізувати ніші засно-

вана трансплантація червоного кісткового мозку і гемопоетичних стовбурових клітин. Хомінг стовбурових клітин також можна регулювати різними речовинами, зокрема, його можна стимулювати різними цитокінами, хемокінами і протеолітичними ферментами [40, 38, 52].

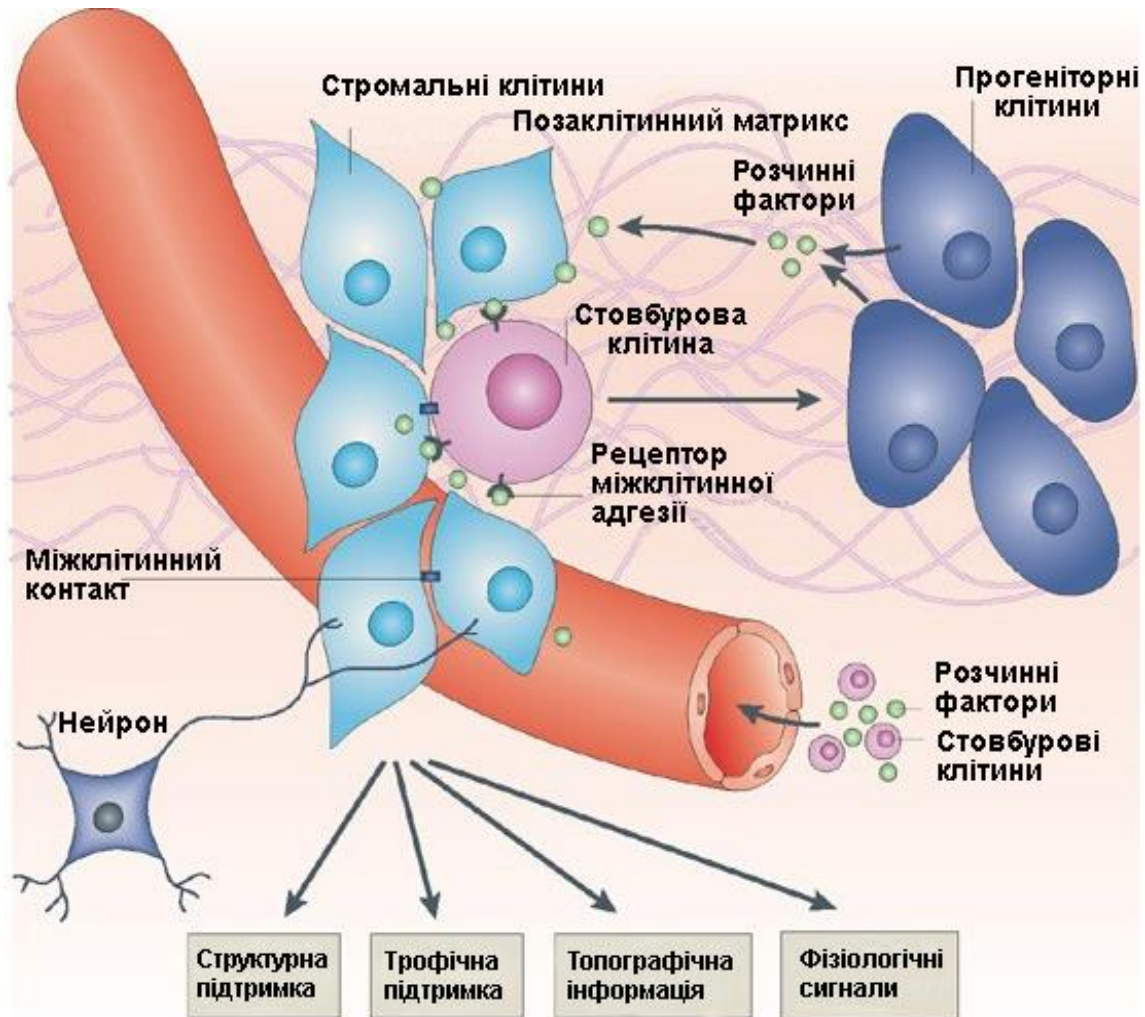


Рис. 4. Ніша стовбурової клітини. [33]

Обмін речовин СК. Для СК характерний аутосинтетичний тип обміну речовин, тобто вони нічого не продукують для потреб організму, і всі синтезовані ними речовини використовують на власні потреби, пов'язані з процесами відтворення і диференціювання [77].

Стійкість СК. Стовбурові клітини в порівнянні з більш диференційованими клітинами мають більш високу стійкість до дії несприятливих умов і факторів [65, 81]. Ця

стійкість пояснюється декількома факторами. По-перше, у них хроматин знаходиться в більш конденсованому стані, ніж у їх проліферуючих нащадків. По-друге, СК від дії шкідливих факторів захищають своєю нішею, а також місцем розташування. Так, ГСК знаходяться в порожнинах плоских кісток (крило клубової кістки, хребці, грудина), епідермальні СК знаходяться на вершинах гребінців, тобто занурені в сполучну тканину сосочків дерми, а СК кишки залягають на дні крипт.

ЦИТОЦІНИ І ФАКТОРИ РОСТУ

Як було вказано вище процеси самовідновлення і диференціювання СК контролює їх ніша. І посередниками між компонентами ніші і СК являються регуляторні молекули, а саме, цитокіни і фактори росту [31].

Цитокіни – ендогенні регуляторні пептиди, які продукуються практично всіма ядерними клітинами організму, причому гени деяких цитокінів експресуються в усіх без винятку клітинах організму. В даний час відомо більше 30 цитокінів. Серед цитокінів виділяють: інтерлейкіни; інтерферон; фактори некрозу пухлин; колоніє стимулюючі фактори; хемокіни і деякі інші [31].

Синтез більшості цитокінів індукується в клітині, яка знаходиться в стані спокою. Дія цитокінів відбувається локально, вони практично не надходять в системний кровотік. Цитокіни синтезуються протягом невеликого періоду часу (від 1-2 діб до 6 діб) і швидко виводяться з організму (від кількох хвилин до кількох годин). При цьому, кожен тип клітин імунної системи здатний продукувати кілька цитокінів, і кожен різновид може декретуватися різними клітинами. Один і той же цитокін може виконувати кілька функцій, а одна і та ж функція (дія) може виконуватися різними цитокінами (взаємозамінність). Вироблення цитокінів з подібним спектром активності здійснюється різними типами клітин. При дії цитокіну сигнал всередину клітини проводиться шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами [31].

Фактори росту – це група білкових молекул, що впливають на диференціювання та проліферацію клітин [31]. До факторів росту широкого спектру дії відносять: інсуліноподібний фактор; фактори росту фібробластів (FGF); епідермальний фактор росту (EGF); тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і інші [31].

ІДЕНТИФІКАЦІЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Стовбурові клітини володіють деякими характерними морфологічними ознаками, ти-

повими для слабо диференційованих "примітивних" клітин. Наприклад, стовбурові клітини епідермісу мають невеликі розміри і відносно велике ядерно-цитоплазматичне відношення [1]. Їх поверхня вкрита великою кількістю мікроворсинок. Але морфологічні ознаки не дозволяють провести чітку межу між стовбуровими і диференційованими клітинами. Тому для ідентифікації СК використовують маркери – специфічні білки поверхні плазматичної мембрани або внутрішньоклітинних структур, які експресуються лише на даному етапі розвитку клітин. Ці маркери називають кластери диференціації (CD). Наприклад, для гемопоетичних стовбурових клітин маркером є CD34 [70], для стовбурових і прогеніторних нейральных клітин – нестин і віментин відповідно [89]. Одними з характерних маркерів ембріональних стовбурових клітин є так звані ядерні фактори транскрипції: Oct-3/4, Sox2, KLF4 і Nanog [35]. Крім того, ESC експресують CD9, CD24, CD133, CD90, CD117 [90]. ESC також експресують специфічні інтегрини, які приймають участь в клітинній адгезії, передачі сигналів і міграції клітин. Найбільш важливими є CD324 (Е-кадгерин) і CD29 (інтегрин $\beta 1$).

РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ СК

Регуляція стану СК.

Виходячи з того, що СК можуть не тільки самовідновлюватися та диференціюватися, а також в них можуть вмикатися процеси апоптозу та розвиватися процеси старіння можна припустити, що стан СК регулюється шляхом сполучення сигнальних шляхів, відповідальних за вище перелічені процеси. При цьому, інгібування сполучення зберігає здатність СК до самовідновлення, і навпаки, активація сполучення супроводжується втратою самовідновлення і переходом СК до термінального диференціювання, апоптозу або клітинного старіння.

Регуляція самовідновлення СК. Самовідновлення дозволяє СК відтворювати батьківські клітини з високим ступенем надійності і зберігати проліферативний потенціал протягом усього життя організму. Для досягнення цієї мети в популяціях СК

використовується механізм координації множинних сигнальних шляхів, які втрачаються в багатьох типах диференційованих клітин. Механізм самовідновлення об'єднує дві функції стовбурових клітин: власне поділ і підтримку потенціалу розвитку (Рис. 4) [48]. Стовбурові клітини на різних стадіях розвитку і в різних тканинах використовують різні механізми для регуляції самовідновлення, оскільки вони мають різні властивості і вирішують різні завдання в процесі самовідновлюючих поділів. Наприклад, ЕСК зберігають необмежений потенціал до диференціювання, тоді як соматичні СК - потенціал до диференціювання в кілька або одну тканеспецифічну лінію. Механізми підтримки потенціалу розвитку і ділення клітини засновані на використанні різних сигнальних шляхів, поєднання яких відрізняється в різних типах СК. Одні сигнальні молекули беруть участь в регуляції

тільки ділення ($p21^{cip1}$) або потенціалу розвитку (Notch), тоді як інші, наприклад Wnt/ β -катенін і Sox1-3, підтримують обидві функції [48]. У разі втрати здатності до проліферації, розмір популяції СК зберігається, але не відбувається відновлення кількості функціонально зрілих клітин при їх природній загибелі, тому розмір популяції диференційованих клітин зменшується. Навпаки, в разі втрати здатності підтримувати потенціал розвитку, первинно зменшується розмір популяції СК (Рис. 5).

Велику роль в регуляції диференціації стовбурових клітин відіграє метилування ДНК. Так, коли стовбурові клітини диференціюються, процес метилування глушить (інактивує) гени стовбуровості, в той час як інші гени, відповідальні за диференціацію піддаються деметилуванню і таким чином експресуються [34].

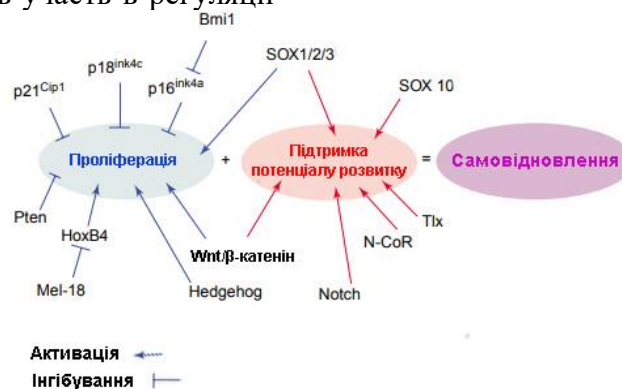


Рис. 5. В ході само підтримуючих поділів стовбурових клітин координуються дві різні функції: поділ і підтримка потенціалу розвитку (за Bmi1, Hedgehog, HoxB4, Mel-18, Notch, P16^{ink4a}, p18, p19ARF, p21ap1, Pten, TGF β I, Tlx, Wnt/ β -катенін – сигнальні шляхи і окремі сигнальні молекули [48]).

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ПУХЛИН

Стовбурові клітини пухлин (СКП), або ракові стовбурові клітини – це невеликі субпопуляції стовбурових клітин, знайдені в пухлинах. СКП демонструють характеристики як стовбурових, так і пухлинних клітин. Як звичайні стовбурові клітини вони здатні до самовідновлення та диференціації, однак у СКП відсутня необхідна система контролю для запобігання їх неконтрольованого поширення [71]. Ідентифікують СКП за допомогою поверхневих маркерів, загальних для різних типів раку:

CD24, CD29, CD44, CD90, CD133, альдегід дегідрогенази 1 та епітеліо специфічного антигену [2, 87]. Але, залежно від типу тканини, з якої вони походять, СКП можуть експресувати безліч маркерів, характерних для кожного типу СКП. Експресія цих маркерів може використовуватися для специфічного терапевтичного впливу на СКП [9]. Властивості СКП контролюють мікро РНК та Wnt/ β -катенін, Notch та Hedgehog шляхи сигналізації. СКП являються стійкими до хіміотерапії та променевого лікування і являються джерелом метастазування раку

[86]. Деякі СКП виявляють схожість із нормальними стовбуровими клітинами за властивостями, фенотипом, функціями та навіть маркерами клітинної поверхні. СКП можна відрізнити від інших клітин пухлини за симетрією їх клітинного поділу та змінами в експресії їх генів [56].

Існує кілька різних теорій щодо походження СКП. Одна з теорій вважає, що вони виникають з нормальних стовбурових/прогеніторних клітин, які не змогли контролювати проліферацію за аномальних обставин [50, 58, 61]. Дійсно, наші нормальні стовбурові клітини самовідновлюються протягом тривалого часу, якого достатньо, щоб накопичити мутації, які можуть привести до виникнення раку.

Крім того, трансформація може відбуватися в процесі регенерації тканини у від-

повідь на запалення, інфекцію, вплив токсинів та/або метаболічні процеси, які можуть спричинити мутації [83].

Альтернативна теорія походження СКП передбачає, що вони виникають із нормальних соматичних клітин, які набувають стовбуроподібних характеристик та злоякісної поведінки через генетичні та/або гетеротипові зміни [42].

Теорія ракових стовбурових клітин припускає, що вони відтворюються і підтримують рак, подібно до того, як нормальні стовбурові клітини оновлюють і підтримують наші органи та тканини. З цієї точки зору, ракові клітини, які не є стовбуровими, можуть викликати проблеми, але вони не можуть тривалий час атакувати наше тіло. Злоякісним рак являється завдяки існуванню невеликої популяції СКП. І якщо терапія їх не вбиває, пухлина незабаром з'являється знову.

ВИСНОВКИ

Стовбурові клітини – важливий інструмент для розуміння як органогенезу, так і постійної регенераційної здатності організму. Вони можуть бути моделлю для вивчення патогенезу і можуть допомогти дослідникам зрозуміти патофізіологію різних захворювань. Вони також дають можливість розробки біологічних моделей для вивчення нових фармакологічних препаратів. Однак найбільш важливим потенціалом цих клітин є заміна пошкодженої тканини і навіть створення нових органів. На сьогоднішній

день опубліковано велику кількість протоколів досліджень, доклінічних досліджень і клінічних випробувань. Хоча кілька клінічних досліджень вже повідомили про обнадійливі результати для розробки нових терапевтичних стратегій в клітинній медицині, існує ряд ризиків і перешкод. Незважаючи на це, тривають дослідження та розвиток клітинної терапії, що дає нам великий оптимізм відносно перспектив використання стовбурових клітин в медицині.

Література

1. Atlas of Human Pluripotent Stem Cells: Derivation and Culturing Stem Cell Biology and Regenerative (2012) Medicine: New York, Humana Press, 15-39.
2. Ajani JA., Song S., Hochster HS., Steinberg IB. (2015) Cancer stem cells: the promise and the potential. *Semin Oncol* 42(1): S3– S17. doi: [10.1053/j.seminoncol.2015.01.001](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.01.001)
3. Angelini A., Castellani C., Vescovo G., Thiene G. (2004) Pathological evidence of stem cell regeneration in the heart. *Int J Cardiol* 96: 499–504. doi: [10.1016/j.ijcard.2004.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.07.001)
4. Augello A., Kurth TB., De Bari. (2010) Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures

to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater*. 20: 121–133. doi: [10.22203/ecm.v020a11](https://doi.org/10.22203/ecm.v020a11)

5. Bentzinger CF., Wang YX., von Maltzahn J., Rudnicki MA. (2012) The emerging biology of muscle stem cells: implications for cell-based therapies. *Bioessays*. 35(3): 231-41. doi: [10.1002/bies.201200063](https://doi.org/10.1002/bies.201200063)

6. Bongso A., Richards M., (2004) History and perspective of stem cell research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 18: 827–842. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2004.09.002](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.09.002).

7. Brentnall M., Rodriguez-Menocal L., De Guevara RL., Enrique C., Boise LH. (2013) Caspase-9,

caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. *BMC Cell Biol.* 14:32. doi: [10.1186/1471-2121-14-32](https://doi.org/10.1186/1471-2121-14-32)

8. Bruder SP., Jaiswal N., Haynesworth SE. (1997) Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem.* 64: 278–294. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-4644\(199702\)64:2<278::aid-jcb11>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4644(199702)64:2<278::aid-jcb11>3.0.co;2-f)

9. Burgess R., Huang RP. (2016) Cancer stem cell biomarker discovery using antibody array technology. *Adv Clin Chem.* 73:109–25. doi: [10.1016/bs.acc.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.001)

10. Colter J., Murari, K., Biernaskie J., Kallos MS. (2021) Induced pluripotency in the context of stem cell expansion bioprocess development, optimization, and manufacturing: a roadmap to the clinic. *npj Regen Med* 6:72 doi: [10.1038/s41536-021-00183-7](https://doi.org/10.1038/s41536-021-00183-7)

11. De Lange T. (2009) How telomeres solve the end-protection problem. *Science* 326(5955): 948–52. doi: [10.1126/science.1170633](https://doi.org/10.1126/science.1170633)

12. De Miguel MP., Fuentes-Julian S., Alcaina Y. (2010) Pluripotent stem cells: origin, maintenance and induction. *Stem Cell Rev* 6(4): 633–649. doi: [10.1007/s12015-010-9170-1](https://doi.org/10.1007/s12015-010-9170-1)

13. Denham M., Conley B., Olsson F., Cole TJ, Mollard R. (2005) Stem cells: an overview. *Curr Protoc Cell Biol* 23(23.1). doi: [10.1002/0471143030.cb2301s28](https://doi.org/10.1002/0471143030.cb2301s28)

14. Barky AR., Ali EMM., Mohamed TM. (2017) Stem Cells, Classifications and their Clinical Applications. *Am J Pharmacol Ther* 1(1): 001–007. <https://www.researchgate.net/publication/319277041>
[Stem Cells Classifications and their Clinical Applications](https://doi.org/10.1007/s12015-010-9170-1)

15. Elmore SA. (2007) Poptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 35(4): 495–516. doi: [10.1080/01926230701320337](https://doi.org/10.1080/01926230701320337)

16. Evans MJ., Kaufman MH. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 292(5819): 154–156. doi: [10.1038/292154a0](https://doi.org/10.1038/292154a0)

17. Fajardo-Orduna GR., Mayani H., Montesinos JJ. (2015) Hematopoietic support capacity of mesenchymal stem cells: biology and clinical potential. *Arch Med Res* 46(8): 589–596. doi: [10.1016/j.arcmed.2015.10.001](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.10.001)

18. Falanga V. (2012) Stem cells in tissue repair and regeneration. *J Invest Dermatol* 132: 1538–1541. doi: [10.1038/jid.2012.77](https://doi.org/10.1038/jid.2012.77)

19. Fausto N. (2004) Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 39(6): 1477–1487. doi: [10.1002/hep.20214](https://doi.org/10.1002/hep.20214)

20. Friedenstein AJ., Chailakhjan RK., Lalykina KS. (1970) The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet* 3: 393–403. doi: [10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x)

21. Fu DJ., Miller AD., Southard TL., Flesken-Nikitin A., Ellenson LH., Nikitin AY. (2018) Stem Cell

Pathology. *Annu Rev Pathol* 13: 71–92. doi: [10.1146/annurev-pathol-020117-043935](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043935)

22. Gatti RA., Meuwissen HJ., Allen HD., Hong R., Good RA. (1968) Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 2(7583): 1366–1369. doi: [10.1016/s0140-6736\(68\)92673-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(68)92673-1)

23. Gearhart J. (1998) New potential for human embryonic stem cells. *Science* 282(5391): 1061–1062. doi: [10.1126/science.282.5391.1061](https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1061)

24. Griffith JD., Comeau L., Rosenfield S., Bianchi A., Moss H., de Lange T. (1999) Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell* 97: 503–514. doi: [10.1016/s0092-8674\(00\)80760-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80760-6)

25. Gupta S., Kass GE., Szegezdi E., Joseph B. (2009) The mitochondrial death pathway: A promising therapeutic target in diseases. *J Cell Mol Med* 13: 1004–1033. doi: [10.1111/j.1582-4934.2009.00697.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00697.x)

26. Gurdon JB. (1962) The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol* 10(4): 622–640. doi: doi.org/10.1242/dev.10.4.622

27. Hall PA., Watt FM. (1989) Stem cells: the generation and maintenance of cellular diversity. *Development* 106(4): 619–633. doi: doi.org/10.1242/dev.106.4.619

28. Han W., Yu Y., Liu XY. (2006) Local signals in stem cell-based bone marrow regeneration. *Cell Res* 16: 189–195. doi: [10.1038/sj.cr.7310026](https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310026)

29. He S., Nakada D., Morrison SJ. (2009) Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol* 25: 377–406. doi: [10.1146/annurev.cell-bio.042308.113248](https://doi.org/10.1146/annurev.cell-bio.042308.113248)

30. Ilic D., Polak JM. (2011) Stem cells in regenerative medicine: introduction. *Br Med Bull* 98(1): 117–126. doi: [10.1093/bmb/ldr012](https://doi.org/10.1093/bmb/ldr012)

31. Ioannidou E. (2006) Therapeutic modulation of growth factors and cytokines in regenerative medicine. *Curr Pharm Des* 12(19): 2397–408. doi: [10.2174/138161206777699007](https://doi.org/10.2174/138161206777699007)

32. Jacobson MD., Weil M., Raff MC. (1997) Programmed cell death in animal development. *Cell* 88(3): 347–354. doi: [10.1016/s0092-8674\(00\)81873-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81873-5)

33. Jones D., Wagers A. (2008) No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9: 11–21 doi: [10.1038/nrm2319](https://doi.org/10.1038/nrm2319)

34. Kang MI., Kim HS., Jung YC., Kim YH., Hong SJ., Kim MK., Baek KH., Kim CC., Rhyu MG. (2007) Transitional CpG methylation between promoters and retroelements of tissue-specific genes during human mesenchymal cell differentiation. *J. Cell Biochem* 102(1): 224–39. doi: [10.1002/jcb.21291](https://doi.org/10.1002/jcb.21291)

35. Keller G. (1995) In vitro differentiation of embryonic stem cells. *Curr. Opin. Cell Biol.* 7(6): 862–869. doi: [10.1016/0955-0674\(95\)80071-9](https://doi.org/10.1016/0955-0674(95)80071-9)

36. Lane S., Rippon HJ., Bishop AE. (2007) Stem cells in lung repair and regeneration. *Regen Med* 2(4): 407–415. doi: [10.2217/17460751.2.4.407](https://doi.org/10.2217/17460751.2.4.407)

37. Lander AD., Kimble J., Clevers H., Fuchs E., Montarras D., Buckingham M., Calof AL., Trumpp A., Oskarsson T. (2012) What does the concept of the stem

cell niche really mean today? *BMC Biol* 10(19). doi: [10.1186/1741-7007-10-19](https://doi.org/10.1186/1741-7007-10-19)

38. Lapidot T., Petit I. (2002) Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. *Exp Hematol* 30(9): 973-81. doi: [10.1016/s0301-472x\(02\)00883-4](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(02)00883-4).

39. Li L., Xie T. (2005) Stem cell niche: structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 21: 605–631. doi: [10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131525](https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131525)

40. Liesveld JL., Sharma N., Aljitali O.S. (2020) Stem cell homing: From physiology to therapeutics. *Stem Cells* 38(10): 1241–1253. doi: [10.1002/stem.3242](https://doi.org/10.1002/stem.3242)

41. Lodi D., Iannitti T., Palmieri B. (2011) Stem cells in clinical practice: applications and warnings. *J Exp Clin Cancer Res* 30(1): 9. doi: [10.1186/1756-9966-30-9](https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-9)

42. Mani SA., Guo W., Liao MJ., Eaton EN., Ayyanan A., Zhou AY., Brooks M., Reinhard F., Zhang CC., Shipitsin M., Campbell LL., Polyak K., Briskin C., Yang J., Weinberg RA. (2008) The epithelial mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 133(4): 704–715. doi: [10.1016/j.cell.2008.03.027](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027)

43. Mansergh FC., Wride MA., Rancourt DE. (2000) Neurons from stem cells: implications for understanding nervous system development and repair. *Biochem Cell Biol* 78(5): 613–628.

44. Marone M., De RD., Bonanno G., Mozzetti S., Rutella S., Scambia G., Pierelli L. (2002) Cell cycle regulation in human hematopoietic stem cells: from isolation to activation. *Leuk Lymphoma* 43(2): 493–501. doi: [10.1080/10428190290011967](https://doi.org/10.1080/10428190290011967)

45. Martin GR. (1981) Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells 78(12): 7634-8. doi: [10.1073/pnas.78.12.7634](https://doi.org/10.1073/pnas.78.12.7634)

46. Maximov Dr.A. (1909) lymphozyt als gemeinsame stammzelle der verschiedenen blutelemente in der embryonale nentwicklung und impostfoetalenleben der saugetierte. *FoliaHaematol.* (Leipzig) 8: 125-134. doi [10.3205/ctt-2008-en-000040.01](https://doi.org/10.3205/ctt-2008-en-000040.01)

47. Mirotsou M., Jayawardena TM., Schmeckpeper J., Gneccchi M., Dzau VJ (2011) Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 50(2): 280–289. doi: [10.1016/j.yjmcc.2010.08.005](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.08.005)

48. Molofsky AV., Pardal.R., Morrison S.J. (2004) Diverse mechanisms regulate stem cell self-renewal. *Curr. Opin. Cell. Biol* 16(6): 700-707 doi: [10.1016/j.ceb.2004.09.004](https://doi.org/10.1016/j.ceb.2004.09.004)

49. Morrison S., Kimble J. (2006) Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 441: 1068–1074. doi: [10.1038/nature04956](https://doi.org/10.1038/nature04956)

50. Nimmakayala RK., Batra SK., Ponnusamy MP. (2019) Unraveling the journey of cancer stem cells from origin to metastasis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1871(1): 50–63. doi: [10.1016/j.bbcan.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.10.006)

51. Norbury C., Zhivotovsky B. (2004) DNA damage-induced apoptosis. *Oncogene* 23: 2797–2808. doi: [10.1038/sj.onc.1207532](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207532)

52. Ponte AL., Marais E., Gallay N., Langonne A., Delorme B., Herault O., Charbord P., Domenech JMD. (2007) The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells* 25(7): 1737–45. doi: [10.1634/stemcells.2007-0054](https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0054)

53. Posfai E., Schell JP., Janiszewski A., Rovic I., Murray A., Bradshaw B., Yamakawa T., Pardon T., Bakkali MEL., Talon I., De Geest N., Kumar P., To KS., Petropoulos S., Jurisicova A., Pasque V., Lanner F. Ros-sant J. (2021) Evaluating totipotency using criteria of increasing stringency. *NatCellBiol* 23: 49–60 doi: [10.1038/s41556-020-00609-2](https://doi.org/10.1038/s41556-020-00609-2)

54. Prockop DJ. (1997) Marrow stromal cells as stem cells for non hematopoietic tissues. *Science* 276(5309): 71–74. doi: [10.1126/science.276.5309.71](https://doi.org/10.1126/science.276.5309.71)

55. Ratajczak MZ., Zuba-Surma E., Kucia M., Poniewierska A., Suszynska M., Ratajczak J. (2012) Pluripotent and multipotent stem cells in adult tissues. *Adv Med Sci* 57(1): 17. doi: [10.2478/v10039-012-0020-z](https://doi.org/10.2478/v10039-012-0020-z)

56. Rosen JM., Jordan CT. (2009) The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm. *Science* 324(5935): 1670–1673. doi: [10.1126/science.1171837](https://doi.org/10.1126/science.1171837)

57. Rossant J. (2001) Stem cells from the mammalian blastocyst. *Stem Cells* 19(6): 477–482. doi: [10.1634/stemcells.19-6-477](https://doi.org/10.1634/stemcells.19-6-477)

58. Rycaj K., Tang DG. (2015) Cell-of-origin of cancer versus cancer stem cells: assays and interpretations. *Cancer Res* 75(19): 4003–11. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-15-0798](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0798)

59. Schmidt JC., Cech TR. (2015) Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. *Genes Dev* 29(11): 1095-105. doi: [10.1101/gad.263863.115](https://doi.org/10.1101/gad.263863.115)

60. Sekhar L., Bisht N. (2006) Stem cell therapy. *Apollo Med* 3(3): 271-276. doi: [10.1016/S0976-0016\(11\)60209-3](https://doi.org/10.1016/S0976-0016(11)60209-3)

61. Shah M., Allegrucci C. (2013) Stem cell plasticity in development and cancer: epigenetic origin of cancer stem cells. *Subcell Biochem* 61: 545–65. doi: [10.1007/978-94-007-4525-4_24](https://doi.org/10.1007/978-94-007-4525-4_24)

62. Shaker A., Rubin DC. (2012) Stem cells: one step closer to gut repair. *Nature* 485:181–182. doi: [10.1038/485181a](https://doi.org/10.1038/485181a)

63. Shay JW., Wright WE. (2010) Telomeres and telomerase in normal and cancer stem cells. *FEBS Lett* 584(17): 3819-25. doi: [10.1016/j.febslet.2010.05.026](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.05.026)

64. Shenghui H., Nakada D., Morrison SJ. (2009) Mechanisms of stem cell self-renewal. *Annu Rev Cell Dev Biol* 25(1): 377-406. doi: [10.1146/annurev.cell-bio.042308.113248](https://doi.org/10.1146/annurev.cell-bio.042308.113248)

65. Shimasaki M., Ueda S., Ichiseki T., Hirata H., Kawahara N., Ueda Y. (2021) Resistance of bone marrow mesenchymal stem cells in a stressed environment - Comparison with osteocyte cells. *Int J Med Sci* 18(6): 1375-1381. doi: [10.7150/ijms.52104](https://doi.org/10.7150/ijms.52104).

66. Shin JS., Hong A., Solomon MJ., Lee CS. (2006) The role of telomeres and telomerase in the pathology of human cancer and aging. *Pathology* 38(2): 103–113. doi: [10.1080/00313020600580468](https://doi.org/10.1080/00313020600580468)
67. Smith AG. (2001) Embryo-derived stem cells: Of mice and men. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17: 435–462. doi: [10.1146/annurev.cellbio.17.1.435](https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.17.1.435)
68. Sohni A., Verfaillie CM. (2011) Multipotent adult progenitor cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 24(1): 3–11. doi: [10.1016/j.beha.2011.01.006](https://doi.org/10.1016/j.beha.2011.01.006)
69. Sozen B., Jorgensen., V., Weatherbee BAT., Chen S., Zhu M., Zernicka-Goetz M. (2021) Reconstructing aspects of human embryogenesis with pluripotent stem cells. *NatCommun* 12: 5550. doi: [10.1038/s41467-021-25853-4](https://doi.org/10.1038/s41467-021-25853-4)
70. Spangrude GJ., Heimfeld S., Weissman IL. (1988) Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science* 241(4861): 58–62. doi: [10.1126/science.2898810](https://doi.org/10.1126/science.2898810)
71. Spillane JB., Henderson MA. (2007) Cancer stem cells: a review. *ANZ J Surg* 77(6): 464–8. doi: [10.1111/j.1445-2197.2007.04096.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04096.x)
72. Steller H. (1995) Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 267(5203): 1445–1449. doi: [10.1126/science.7878463](https://doi.org/10.1126/science.7878463)
73. Stevens LC., Little CC. (1954) Spontaneous Testicular Teratomas in an Inbred Strain of Mice. *PNAS* 40(11): 1080–1087. doi: [10.1073/pnas.40.11.1080](https://doi.org/10.1073/pnas.40.11.1080)
74. Takahashi K., Yamanaka S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126(4): 663–676. doi: [10.1016/j.cell.2006.07.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024)
75. Takahashi K., Yamanaka S. (2016) A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. *Nat Rev Mol Cell Biol* 17(3): 183–93. doi: [10.1038/nrm.2016.8](https://doi.org/10.1038/nrm.2016.8)
76. Takubo K., Nakamura K., Izumiyama N., Furugori E., Sawabe M., Arai T., Esaki Y., Mafune KI., Kammori M., Fujiwara M., Kato M., Oshimura M., Sasajima K. (2000) Telomere shortening with aging in human liver. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(11): B533–B536. doi: [10.1093/gerona/55.11.b533](https://doi.org/10.1093/gerona/55.11.b533)
77. Tanosaki S., Tohyama S., Kishino, Y., Fujita J., Fukuda Keiichi. (2021) Metabolism of human pluripotent stem cells and differentiated cells for regenerative therapy: a focus on cardiomyocytes. *Inflamm Regen* 41(5). doi: [10.1186/s41232-021-00156-9](https://doi.org/10.1186/s41232-021-00156-9)
78. Till JE. McCulloch EA. (1961) A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells *Radiat. Res* 14: 213–222.
79. Thomson JA., Itskovitz-Eldor J., Shapiro SS., Waknitz MA., Swiergiel JJ., Marshall VS., Jones JM. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282(5391): 1145–1147. doi: [10.1126/science.282.5391.1145](https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145)
80. Van Steensel B., Smogorzewska A., de Lange T. (1998) TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. *Cell* 92(3): 401–413. doi: [10.1016/s0092-8674\(00\)80932-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80932-0)
81. Vitale I., Manic G., De Maria R., Kroemer G., Galluzzi L. (2017) DNA Damage in Stem Cells, *Molecular Cell* 66(3): 306–319. doi: [10.1016/j.molcel.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.04.006)
82. Wagers AJ., Weissman IL. (2004) Plasticity of adult stem cells. *Cell* 116(5): 639–48. doi: [10.1016/s0092-8674\(04\)00208-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00208-9)
83. Walcher L., Kistenmacher AK., Suo H., Kitte R., Dluczek S., Strauss A., Blandszun AR., Yevsa T., Fricke S., Kossatz-Boehlert U. (2020) Cancer stem cells-origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies. *Front Immunol* 11:1280. doi: [10.3389/fimmu.2020.01280](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01280)
84. Wang K., Guzman, A. K., Yan, Z., Zhang, S., Hu, M. Y., Hamaneh, M.B., Yu Y-K., Tolu S., Zhang J., Kanavy HE., Ye K., Bartholdy B., Bouhassira EE. (2019) Ultra-high-frequency reprogramming of individual long-term hematopoietic stem cells yields low somatic variant induced pluripotent stem cells. *Cell Rep* 26(10): 2580–2592. E2587. doi: [10.1016/j.celrep.2019.02.021](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.021)
85. Watt FM, Hogan BL. (2000) Out of Eden: stem cells and their niches. *Science* 287(5457): 1427–1430. doi: [10.1126/science.287.5457.1427](https://doi.org/10.1126/science.287.5457.1427)
86. Yu Z., Pestell TG., Lisanti MP., Pestellb RG. (2012) Cancer Stem Cells. *Int J Biochem. Cell Biol* 44(12): 2144–2151. doi: [10.1016/j.biocel.2012.08.022](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.08.022)
87. Xia P. (2014) Surface markers of cancer stem cells in solid tumors. *Curr Stem Cell Res Ther* 9(2): 102–11. doi: [10.2174/1574888x09666131217003709](https://doi.org/10.2174/1574888x09666131217003709)
88. Zakrzewski, W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. (2019) Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther* 10:68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
89. Zhang J., Jiao J. (2015) Molecular Biomarkers for Embryonic and Adult Neural Stem Cell and Neurogenesis. *Biomed Res Int* doi:10.1155/2015/727542
90. Zhao W., Ji X., Zhang F., Li L., Ma L. (2012) Embryonic stem cell markers. *Molecules* 17(6): 6196–236. doi: [10.3390/molecules17066196](https://doi.org/10.3390/molecules17066196)

UDC 576.371

INTRODUCTION TO STEM CELL BIOLOGY

Review

Sukach O.M., Ionov I.A., Vsevolodska S.O.

Stem cells (SCs) represent the cellular 'basis' for every organ or tissue in the living organism. There are many different types of SCs formed at different life periods, and located in different parts of the body. These include totipotent and pluripotent SCs, which exist only at the earliest stages of individual development, and various types of tissue-specific SCs, which appear during fetal development and remain in the body throughout life. All SCs are non-specialized and virtually immortal. They can self-renew (division with the formation of daughter cells, genetically identical to the mother cell) and differentiate (give rise to specialized cells). Stem cells differ in their origin and differentiation potential. Totipotent SCs (including zygote and cells formed during the first two divisions) are able to form the embryo and placenta. Pluripotent (embryonic and induced) SCs have the ability to differentiate into all the cells of an adult organism. Tissue-specific SCs (multipotent, oligopotent and unipotent) SCs are detected in tissues and organs, and they are able to form all types of cells of an organ or tissue. In the process of embryonic development, SCs form all specialized cells of tissues and organs. In adults, SCs act as the body recovery system, replacing lost and dead cells. That is why SCs have great potential for their use in regenerative medicine. In addition, SCs have expanded our understanding of the development, as well as the pathogenesis of diseases. This review provides an introduction to the world of SCs and discusses their definition, research history, origin, classification, characteristics, identification and regulation.

Key words: *stem cells, classification, properties, identification, niche, differentiation, cytokines, growth factors, tumor stem cells*