

Научный обзор

УДК 616-006

DOI: 10.17816/pmj42342-57

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА МОДЕЛЯХ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Р.И. Кокаев^{1,2}, А.А. Ислаев², Х.А. Галаматова², Х.М. Вахаева²,
С.Г. Табалаева², З.Х-П. Бубаева², Р.М. Дудагова², Р.С. Тазбаева²,
М.Т. Шапиянова², И.А. Кодзаева², И.И. Мусаева^{2*}, Э.А. Карагодина²**

¹Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»,

²Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ, Российская Федерация

PROBLEMS AND PROSPECTS FOR STUDYING CANCERS ON MODELS OF INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS

**R.I. Kokaev^{1,2}, A.A. Islaev², H.A. Galamatova², H.M. Vahaeva²,
S.G. Tabalaeva², Z.H-P. Bubaeva², R.M. Dudagova², R.S. Tazbaeva²,
M.T. Shapiyanova², I.A. Kodzaeva², I.I. Musaeva², E.A. Karagodina²**

¹Institute of Biomedical Investigations – the Branch of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences,

²North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

© Кокаев Р.И., Ислаев А.А., Галаматова Х.А., Вахаева Х.М., Табалаева С.Г., Бубаева З.Х-П., Дудагова Р.М., Тазбаева Р.С., Шапиянова М.Т., Кодзаева И.А., Мусаева И.И., Карагодина Э.А., 2025
e-mail: musaevaiman2002@mail.ru

[Кокаев Р.И. – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией, доцент кафедры нормальной физиологии, ORCID: 0000-0002-2326-1348; Ислаев А.А.-Х. – студент, ORCID: 0009-0003-7391-4436; Галаматова Х.А. – студентка, ORCID: 0009-0005-0848-7217; Вахаева Х.М. – студентка, ORCID: 0009-0008-2081-9650; Табалаева С.Г. – студентка, ORCID: 0009-0004-2102-2046; Бубаева З.Х.-П. – студентка, ORCID: 0009-0006-6782-0777; Дудагова Р.М. – студентка, ORCID: 0009-0001-6891-1033; Тазбаева Р.С. – студентка, ORCID: 0009-0007-0404-5491; Шапиянова М.Т. – студентка, ORCID: 0009-0009-7132-2086; Кодзаева И.А. – студентка, ORCID: 0009-0002-2847-127X; Мусаева И.И. (*контактное лицо) – студентка, ORCID: 0009-0007-7846-8163; Карагодина Э.А. – студентка, ORCID: 0009-0007-4792-1930].

© Kokaev R.I., Islaev A.A., Galamatova H.A., Vahaeva H.M., Tabalaeva S.G., Bubaeva Z.H-P., Dudagova R.M., Tazbaeva R.S., Shapiyanova M.T., Kodzaeva I.A., Musaeva I.I., Karagodina E.A., 2025
e-mail: musaevaiman2002@mail.ru

[Kokaev R.I. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Head of the Laboratory, ORCID: 0000-0002-2326-1348; Islaev A.A. – Student, ORCID: 0009-0003-7391-4436; Galamatova H.A. – Student, ORCID: 0009-0005-0848-7217; Vahaeva H.M. – Student, ORCID: 0009-0008-2081-9650; Tabalaeva S.G. – Student, ORCID: 0009-0004-2102-2046; Bubaeva Z.H-P. – Student, ORCID: 0009-0006-6782-0777; Dudagova R.M. – Student, ORCID: 0009-0001-6891-1033; Tazbaeva R.S. – Student, ORCID: 0009-0007-0404-5491; Shapiyanova M.T. – Student, ORCID: 0009-0009-7132-2086; Kodzaeva I.A. – Student, ORCID: 0009-0002-2847-127X; Musaeva I.I. (*contact person) – Student, ORCID: 0009-0007-7846-8163; Karagodina E.A. – Student, ORCID: 0009-0007-4792-1930].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) представляют ряд новых возможностей как универсальный инструмент для моделирования различных типов рака и для фармакологических тестирований. Исследователи могут генерировать раковые клетки, полученные из ИПСК для изучения онкогенеза и молекулярных механизмов, лежащих в основе различных типов рака. Этот подход дает уникальную возможность наблюдать и управлять прогрессированием рака в контролируемой среде.

Изучены возможности, которые модели ИПСК могут предложить, в отличие от тех, что доступны на примере существующих клеточных систем и животных моделей, а также проанализированы существующие проблемы в этой области, позволяющие принять меры по совершенствованию и более широкому внедрению данной технологии.

Ключевые слова. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, редактирование генома, моделирование рака, перепрограммирование раковых клеток, онкогенез.

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) offer a number of new possibilities as a versatile tool for modeling various cancer types and for pharmacological testing. Researchers can generate iPSC-derived cancer cells to study tumorigenesis and the molecular mechanisms underlying various cancer types. This approach gives a unique opportunity to observe and manipulate cancer progression in a controlled environment.

Keywords. Induced pluripotent stem cells, genome editing, cancer modeling, cancer cell reprogramming, tumorigenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) – это клетки, способные на протяжении длительного времени сохранять свой плюрипотентный статус, что делает их эквивалентными эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК), и они активно используются в различных сферах биомедицинских научных изысканий [1–3]. Применение ИПСК открывает перед учеными возможность разобраться в механизмах, благодаря которым разнообразные генетические изменения и другие факторы заставляют обычные клетки изменять свои молекулярные и клеточные программы, превращаясь в злокачественные [4].

Ключевым преимуществом технологии ИПСК для моделирования заболеваний человека является то, что они могут быть получены из соматических клеток пациентов, страдающих определенным заболеванием, несущих определенные мутации или генетические факторы риска. ИПСК получают из соматических клеток путем репрограм-

мирования их до плюрипотентного состояния с помощью транскрипционных факторов (ТФ), таких как Oct4, Sox2, c-Мyc и Klf4 [5]. ИПСК имеют два уникальных свойства: они недифференцированы и могут поддерживаться в культуре неограниченно долго. Таким образом, получение ИПСК из первичных человеческих клеток предоставляет беспрецедентную возможность для создания моделей заболеваний, включающих первичный геном человеческих клеток. Несмотря на то что за последние несколько лет с помощью ИПСК было создано несколько моделей моногенных и сложных заболеваний [6], исследование потенциала моделирования рака с использованием ИПСК только начинает набирать обороты. Осознание сложности механизмов онкогенеза, а также новые достижения, расширяющие горизонты применения различных биологических материалов, стимулировали научную общественность к новым усилиям по созданию моделей раковой патологии. В классическом варианте исследование раковых заболеваний и фармакологический

скрининг противоопухолевых препаратов проводились на иммортализованных линиях клеток, в основном человека, а также генно-модифицированные модели животных [7]. Условное перепрограммирование (CR) [8; 9], 3D-модели клеточных культур (органоиды, сфероиды, экспланты и срезы тканей и др.) [10–14], ксенотрансплантаты, полученные от пациента (PDX) [15; 16], и органы-на-чипе [17] – становятся всё более популярными моделями. Такая перспектива позволяет предположить, что ИПСК, полученные из злокачественных клеток, могут стать еще одним инструментом в арсенале современных исследований рака.

Из-за высокой пролиферативной способности первичных раковых клеток, полученных из биоптата опухолей, они являются наиболее распространенными клеточными моделями для изучения биологии опухолевых клеток и ответа на терапевтическое вмешательство [18–20].

Наиболее распространенной моделью изучения опухолевого роста *in vitro*, как и отклика на терапевтические воздействия, являются первичные раковые клетки, получаемые из биопсийного материала опухолей [18–20]. Однако нельзя игнорировать и факт того, что эти клетки уже прошли этап трансформации, запускающий все ключевые изменения клеточного метаболизма и контроля пролиферации, приводящие к онкогенезу [21]. Помимо этого, значимым в механизмах опухолевой прогрессии является клеточное микроокружение и гомеостаз макроорганизма. Так, риск развития рака желудка повышается при *Helicobacter pylori*-ассоциированном хроническом воспалении в слизистой оболочке желудка [22; 23]. Введение *Helicobacter pylori* в полости желудочных органоидов, которые были получены из ИПСК, вызывают выраженный пролиферативный ответ эпителиальных клеток [24].

Возможное генетическое манипулирование в ИПСК с их дальнейшим преобразованием в клетки, соответствующие определенному типу рака, позволяет моделировать различные этапы опухолевой прогрессии и эволюции рака как приобретение новых мутаций, так и механизмы экспансии опухолевых клеток. Например, индукция различных драйверных мутаций, которые связаны с острым миелоидным лейкозом в ИПСК с последующей дифференциацией гемопоэтических клеток-предшественников, позволяет моделировать лейкозную трансформацию от предраковых состояний клеток до злокачественного состояния (лейкоза) [25]. Высокопроизводительное профилирование экспрессии генов в континууме лейкозогенеза выявляет отдельные молекулярные пути, такие как нерегулируемая воспалительная сигнализация, способствующая опухолеобразованию [26].

В целом клеточные модели онкогенеза на основе ИПСК могут давать важную информацию о многих клеточных и молекулярных событиях, начиная с момента инициации рака, что может облегчить ранжирование пациентов для раннего скрининга и рекомендаций терапии рака.

Цель исследования – рассмотреть актуальность и потенциал, а также преимущества и ограничения моделирования с помощью ИПСК на основании данных современной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводился поиск в базах данных Scopus, Google Scholar, Web of Science, eLibrary, PubMed. Использовались ключевые слова и словосочетания на русском и английском языках, связанные с темой исследования, такие как «индуцированные плюрипотентные стволовые клетки», «редактирование генома», «ИПСК в моделировании рака», «пе-

репрограммирование раковых клеток в ИПСК», induced pluripotent stem cells, genome editing, cancer modeling using iPSCs, reprogramming cancer cells into iPSCs.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования с использованием трансплантации ядер из раковых клеток мышей показали, что раковые геномы могут быть перепрограммированы в сторону плюрипотентности [27; 28]. Относительно недавно ИПСК и ИПСК-подобные клетки были получены из иммортализованных (способных бесконечно делиться и расти, сохраняя клеточные свойства) линий человеческих клеток [29–34]. Такие исследования, хоть и могут помочь решить вопросы, касающиеся обратимости фенотипа рака и его эпигенетических детерминант [35], путем стирания большинства последних посредством перепрограммирования, но более интересным применением индуцированной плюрипотентности является перепрограммирование непосредственно самих первичных раковых клеток.

ИПСК позволяют вовлечь геном раковой клетки и изучать его, независимо от степени понимания его драйверов (факторов, влияющих на поведение, рост и развитие клеток). Это особенно полезно для исследования рака, в котором генетические драйверы не полностью изучены.

Общие принципы моделирования рака с помощью ИПСК. Для создания индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) из раковых клеток, первоначально проводят выделение и культивирование раковых клеток из первичных опухолей или метастатических образцов, полученных хирургическим путем или биопсией. В случае гематологических злокачественных новообразований источником служат аспираты костного мозга или образцы крови [36]. Сопоставимые нормальные ИПСК, генетиче-

ски идентичные злокачественным, могут быть получены от тех же пациентов для создания парных опухолевых и нормальных ИПСК с общим генетическим фоном [37–39]. Альтернативно нормальные клетки, присутствующие в опухолевых образцах, могут быть перепрограммированы и ретроспективно идентифицированы с помощью генетического анализа [40; 41]. В других случаях нормальные ИПСК получают независимо из нормальных тканей, взятых из участков, прилегающих к опухоли, биопсии кожи или крови (для негематологических злокачественных новообразований) [42]. Перепрограммирование включает в себя трансдукцию генов четырех факторов транскрипции (ТФ) – OCT4, SOX2, KLF4 и c-MYC (факторы Яманаки) – или их альтернативных комбинаций, используя различные методы [43]. Экспрессия этих ТФ вызывает масштабную эпигенетическую модификацию, механизмы которой недостаточно изучены на молекулярном уровне, что приводит к активации эндогенной сети регуляторов плюрипотентности [44].

Они устанавливают самоподдерживающуюся схему ауторегуляторных петель, которые впоследствии поддерживают стабильное состояние клетки, в связи с чем больше не требуется экспрессия экзогенных ТФ [45]. Независимость ТФ, демонстрируемая либо потерей трансгенов ТФ (переносимых фрагментов ДНК) из клеток (если используются методы без интеграции), либо их глубоким подавлением (в случае интегрирующих векторов), служит ключевым признаком, идентифицирующим индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) высокого качества, подвергшиеся полному перепрограммированию [46]. Стабильные линии ИПСК обладают способностью к неограниченному культивированию, размножению и криоконсервации, сохраняя при этом свои генетические, эпигенетические и фенотипические характеристики [47–49]. Для генерации и

поддержания человеческих ИПСК используются определенные среды и оптимизированные условия культивирования, как на фидерных клетках (обычно митотически инактивированных мышинных эмбриональных фибробластах, подвергшихся УФ-облучению), так и в бесфидерных системах [50].

Молекулярные механизмы перепрограммирования соматических клеток в ИПСК. Молекулярные механизмы, регулирующие процесс перепрограммирования соматических клеток в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), включают в себя сложные эпигенетические модификации. В процессе дифференцировки плюрипотентных клеток в соматические происходит приобретение эпигенетической «памяти», сопровождающееся масштабной реорганизацией хроматина, что приводит к инактивации генов, необходимых для поддержания плюрипотентности, и активации генов, определяющих соматическую идентичность [51]. Индукция плюрипотентности, напротив, требует стирания соматических характеристик, что подразумевает частичную реверсию онтогенетических событий [52–54].

Перепрограммирование протекает в два этапа: ранний и поздний. На раннем этапе происходит репрессия соматических генов и активация ранних генов, ассоциированных с плюрипотентностью. На позднем этапе активируются «поздние» гены плюрипотентности. Ранние этапы характеризуются стохастичностью, вероятно, из-за ограниченного доступа факторов OSKM (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) и других транскрипционных регуляторов к компактизированному хроматину, в то время как поздние этапы кажутся более детерминированными [55].

Помимо общих механизмов, таких как двухфазная транскрипционная динамика, существуют траектории перепрограммирования, специфичные для каждого типа соматических клеток [56]. В целом перепрограмми-

рование включает глубокую реорганизацию структуры хроматина и эпигенома, а также изменения в метаболизме, клеточной сигнализации и внутриклеточном транспорте [57–59]. Поскольку ИПСК часто получают из фибробластов, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет важную роль в процессе перепрограммирования [60].

Основные преимущества использования ИПСК. Характеристики, которые дают ИПСК уникальный статус в качестве моделей рака, тесно связаны с их свойствами как плюрипотентных клеток. Во-первых, их неограниченное самообновление дает возможность охватить весь неповрежденный геном одной раковой клетки и амплифицировать его в неограниченное количество копий. Неограниченное расширение может, по крайней мере теоретически, быть достигнуто без фенотипических дрейфов (случайных изменений частот аллелей и генотипов), поскольку плюрипотентное состояние является однородным, стабильным и самоподдерживающимся *in vitro* [61; 62]. Во-вторых, их широкий потенциал развития дает возможность изучать эффекты определенного генотипа рака или определенной мутации-драйвера, мутации, которая, как считается, управляет онкогенезом, в различных типах клеток и на различных стадиях развития, предоставляя уникальную систему, с помощью которой можно решать такие вопросы, как, например, требуется ли для онкогена определенная ограниченная ткань эпигенетическая среда для проявления им своего опухолеродного потенциала и действуют ли общие или различные пути ниже общего онкогена в различных тканях. Это также может дать возможность проводить исследования клеток, являющихся источником рака, т.е. нормальных клеток, в которых процесс трансформации был инициирован приобретением первой мутации, способствующей развитию рака [63], и помочь выявить общие черты среди различных типов рака, вызванных

общим онкогеном, с целью поиска терапевтических мишеней.

ИПСК особенно хорошо подходят для углубленных механистических исследований, поскольку они обеспечивают масштабируемый источник однородного клеточного материала, позволяющий проводить хорошо контролируемые эксперименты [64]. Поскольку они позволяют изучать фенотипы на молекулярном и клеточном уровне – фенотипы, которые более близки к механизмам заболевания, чем фенотипы на уровне органа или целого организма, – они предлагают редукционистский подход к исследованиям основных механизмов опухолеобразования, реакции на лекарственные препараты и устойчивости к ним [65]. Влияние специфических генетических поражений на клеточный и молекулярный фенотип и взаимодействие между сопутствующими мутациями можно подробно изучить с помощью полногеномных молекулярных анализов, поскольку можно относительно легко получить большое количество клеток [66]. По той же причине возможны генетические и химические скрининги и другие высокопроизводительные анализы. Благодаря простоте субклонирования отдельных клеток, ИПСК легко поддаются введению точных генетических модификаций с помощью системы CRISPR–Cas9 (технология редактирования генома, позволяющая производить точечные изменения в ДНК) или других инструментов редактирования генома [67]. Таким образом, специфические мутации генов, по отдельности или в комбинациях, могут быть сконструированы в нормальных ИПСК или, наоборот, исправлены в раковых ИПСК, чтобы обеспечить комплементарные изогенные системы.

Перепрограммирование представляет собой клональный процесс, и теоретически можно получить ИПСК, включающие отдельные клоны на различных стадиях эволюции рака, в том числе доминирующие и второсте-

пенные клоны. Эта возможность обеспечивается путем перепрограммирования образца опухоли и последующей ретроспективной идентификации на основе распределения мутаций в исходной опухоли [68].

Существует также подход к моделированию многостадийного рака, который включает перспективное моделирование приобретения кооперативных событий в ИПСК, несущих предраковые или ранние генетические поражения. «ИПСК-подобная» линия из аденокарциномы протоков поджелудочной железы человека сгенерировала предраковые поражения, напоминающие интраэпителиальную неоплазию поджелудочной железы у мышей, и прогрессировала до инвазивного рака [69]. Это указывает на то, что в некоторых случаях перепрограммирование может привести к клеткам, которые «возвращаются» к менее агрессивной стадии рака, возможно, путем изменения эпигенетического состояния исходных раковых клеток. Необходимы дополнительные исследования перепрограммирования рака, чтобы определить, является ли это распространенным явлением и отражает ли оно зависимость конкретных видов рака от эпигенетических aberrаций.

ИПСК для разработки противораковых вакцин и иммунотерапии. Иммунотерапия рака, задействующая собственные иммунные клетки человека всё еще остается эффективным методом. ИПСК предлагают новый путь для разработки противораковых вакцин и иммунотерапии [70]. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) обладают потенциалом быть генетически модифицированными для продукции опухолеспецифических антигенов, способных индуцировать активацию иммунитета [71]. Данные ИПСК могут быть направленно дифференцированы в дендритные клетки, что является критически важным этапом для инициации и поддержания эффективного противоопухолевого иммунного ответа [72].

Затем полученные из ИПСК антигенпрезентирующие клетки можно использовать для стимуляции иммунной системы пациента, подготавливая ее к распознаванию и атаке раковых клеток, экспрессирующих специфические опухолевые антигены. Этот подход обещает разработку персонализированной иммунотерапии, нацеленной на уникальные характеристики раковых клеток каждого пациента [73].

Текущие проблемы и ограничения моделирования рака человека с помощью ИПСК. Наиболее значимыми уязвимыми процессами в создании моделей рака на основе ИПСК являются эффективность перепрограммирования злокачественных клеток и способность дифференцировать ИПСК в интересующий тип клеток. Несколько недавних исследований предполагают, что раковые клетки, как правило, более устойчивы к перепрограммированию, чем нормальные клетки [74]. Однако успешность создания линии ИПСК вполне может зависеть от типа рака, принимая во внимание, что линии ИПСК были успешно получены от нескольких пациентов с миелополиферативной неоплазией [75].

Генетические аберрации способны оказывать существенное влияние, как позитивное, так и негативное, на результативность процесса репрограммирования. В частности, инактивация гена *TP53*, функционирующего как супрессор опухолевого роста, способствует оптимизации процесса репрограммирования. В то же время мутации, затрагивающие гены, входящие в сигнальный путь анемии Фанкони, демонстрируют ингибирующее воздействие на данный процесс [76; 77]. Нельзя исключать возможность того, что некоторые генетические поражения, связанные с раком, могут быть несовместимы с генерацией ИПСК, поскольку такие поражения могут влиять на пути, необходимые для индукции или поддержания плюрипотентности. Результативность процесса перепрограммирования

может варьироваться в зависимости от типа раковых клеток. Это может быть обусловлено биологическими особенностями клеток, такими как эпигенетические изменения, дефекты в механизмах ответа на повреждения ДНК, накопленные повреждения ДНК, нестабильность генома или индуцированное онкогенами клеточное старение. Также возможны технические трудности, связанные с проблемами диссоциации или стимуляции роста жизнеспособных раковых клеток из опухолевого образца. Неслучайно, первые модели рака, основанные на ИПСК, были разработаны для гематологических злокачественных опухолей и предраковых состояний [78; 79], поскольку раковые клетки в этих случаях легко извлекаются в виде отдельных клеток. Длительный рост *ex vivo*, необходимый для получения обычных линий раковых клеток, не является обязательным условием для перепрограммирования, но, несмотря на это, почти всегда требуется некоторое деление клеток [80; 81]. Вероятно, получение линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) из определенных раковых тканей может быть затруднено или невозможно, и этиологические факторы этого явления остаются невыясненными. Усовершенствование стандартных протоколов подготовки опухолевых тканей для оптимизации выделения жизнеспособных клеток, а также разработка специализированных сред культивирования для стимуляции их пролиферации потенциально могут расширить спектр опухолей, пригодных для репрограммирования. Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), высвобождаемые солидными опухолями в кровотоки, могут служить альтернативным и более доступным источником для клеточного репрограммирования, несмотря на их склонность к дифференцировке в зрелые клональные линии, что связано с метастатическим потенциалом ЦОК. Разработка инновационных методов репрограммирования, отличающихся высо-

кой эффективностью и использующих альтернативные факторы репрограммирования (например, LIN28, NANOG) или их комбинацию с факторами Яманаки, адаптированных к генетическому профилю конкретных типов рака, может способствовать преодолению существующих трудностей в процессе репрограммирования.

Вторым ограничивающим фактором является получение клеток определенного типа из ИПСК, что подразумевает их направленную дифференциацию с целью формирования определенной линии, которая в свою очередь сопровождается терминальной дифференциацией. Учитывая, что большинство, если не все, раковые заболевания возникают из тканеспецифичных стволовых и прогениторных клеток [82], для методики моделирования в основном требуется получить их на более ранней стадии развития, а не терминально дифференцированные функциональные типы клеток. Однако определение успешной дифференцировки клеток может быть затруднено из-за часто встречающейся аномальной экспрессии линейно-специфичных маркеров в раковых клетках. В связи с этим существует острая потребность в разработке усовершенствованных протоколов дифференцировки, характеризующихся высокой производительностью, возможностью масштабирования, использованием реагентов с четко определенным составом и в перспективе возможностью автоматизации [83]. Такие протоколы позволят более точно оценивать степень дифференцировки и получать более предсказуемые результаты в исследованиях.

Поскольку протоколы дифференциации ИПСК еще не до конца сформированы, общей проблемой моделирования заболеваний с помощью ИПСК является определение степени дифференцировки. Использование условных аллелей может, как минимум частично, нивелировать указанную проблему, обеспе-

чивая возможность введения специфических генетических изменений на более поздних этапах дифференцировки [84]. В качестве альтернативного подхода детальное поэтапное фенотипирование позволяет установить стадию дифференцировки, на которой впервые проявляется клеточный фенотип.

Еще одним фактором, усложняющим анализ, является то, что большинство методик дифференцировки генерируют клетки, находящиеся на менее зрелых стадиях развития, чем их естественные аналоги, демонстрируя характеристики, более близкие к эмбриональным или фетальным клеткам, нежели к зрелым типам клеток [85; 86]. Несмотря на постоянное совершенствование протоколов для контроля созревания клеток *in vitro*, параллельно необходимо проводить тщательную характеристику фенотипов производных клеточных типов, ассоциированных с заболеванием. Это позволит определить, какие характеристики зависят от созревания в процессе развития, а какие потенциально являются независимыми от него.

Анализ процессов перепрограммирования соматических клеток подчеркнул комплексность трансформации клеток, происходящей при формировании плюрипотентных стволовых клеток, включающей как детерминированные, так и вероятностные компоненты [87]. Данные исследования позволяют понять ключевую роль факторов транскрипции в регулировании экспрессии генов, значимость эпигенетических модификаций в определении клеточной судьбы и синергетическое взаимодействие между различными факторами, участвующими в перепрограммировании. Эти результаты согласуются с исследованиями, демонстрирующими, что факторы транскрипции, такие как Oct4, Sox2, Klf4 и c-Мус, играют решающую роль в инициации и поддержании плюрипотентности. Эпигенетические механизмы, включая модификации гистонов и метили-

рование ДНК, также критически важны для стабилизации состояния плюрипотентности и подавления экспрессии генов, характерных для дифференцированных клеток.

С ростом понимания механизмов перепрограммирования продолжают появляться новые методы эффективного и экономически выгодного получения ИПСК. Например, недавние исследования указывают на разработку максимально улучшенных протоколов перепрограммирования соматических клеток в будущем [88]. Что касается актуальности и перспектив, то, бесспорно, ИПСК являются мощным инструментом для изучения молекулярных механизмов опухолеобразования и разработки новых методов лечения рака. Возможность генерировать ИПСК из раковых клеток позволяет изучать опухоли отдельно взятых пациентов, что приводит к персонализированным методам лечения, которые могут быть более эффективными и иметь меньше побочных эффектов. ИПСК находят применение в создании инновационных иммунотерапевтических подходов, демонстрирующих значительный потенциал

в терапии отдельных онкологических заболеваний. Сверх того ИПСК предоставляют специализированную платформу для фармакологического скрининга и разработки новых противораковых терапевтических стратегий.

Выводы

Использование ИПСК в моделировании различных типов опухолевых клеток позволяет исследователям проверять эффективность и безопасность потенциальных новых противораковых препаратов перед их тестированием на животных моделях или клинических испытаниях на людях. Несмотря на все хорошие стороны, все еще остается много нерешенных моментов. Одной из этих проблем выступают опухолеродные свойства ИПСК, которые могут привести к образованию тератом или других типов опухолей. Кроме того, необходимо повысить эффективность генерации ИПСК, а также тщательно оценить безопасность и эффективность терапии на их основе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Медведев С.П. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, редактирование геномов и генетически кодируемые биосенсоры: синтез технологий для решения биомедицинских задач. *Гены и Клетки* 2020; 15 (S3): 141–142. EDN UIHCHX. / Medvedev S.P. Induced pluripotent stem cells, genome editing and genetically encoded biosensors: synthesis of technologies for solving biomedical problems. *Geni i Kletki* 2020; 15 (S3): 141–142. EDN UIHCHX (in Russian).
2. Miura K., Oiwa Y., Kawamura Y. Induced pluripotent stem cells from cancer-resistant naked mole-rats. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1319: 329–339. DOI: 10.1007/978-3-030-65943-1_13. PMID: 34424523.
3. Yagi M., Horng J.E., Hochedlinger K. Manipulating cell fate through reprogramming: approaches and applications. *Development.* 2024; 151 (19): dev203090. DOI: 10.1242/dev.203090. Epub 2024 Sep 30. PMID: 39348466; PMCID: PMC11463964.
4. Nguyen R., Da Won Bae S., Qiao L., George J. Developing liver organoids from induced pluripotent stem cells (iPSCs): An alternative source of organoid generation for liver cancer research. *Cancer Lett.* 2021 Jun 28; 508: 13–17. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.03.017. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33771683.

5. Ковалев В.А., Южакова Е.А. Использование ИПСК для моделирования нейродегенеративных заболеваний на примере болезни Гентингтона. *Forcipe* 2022; 5 (S3): 198–199. / Kovalev V.A., Yujakova E.A. The use of induced pluripotent stem cells for modeling neurodegenerative diseases using Huntington's disease as an example. *Forcipe* 2022; 5 (S3): 198–199 (in Russian).
6. Gania Z., Noorintan S.T., Septiari N.P.D.P., Fitriany D.S., Torizal F.G. Strategies for generating human pluripotent stem cell-derived-organoid culture for disease modeling, drug screening, and regenerative therapy. *Future Pharmacology*. 2022; 2 (3): 360–376. DOI: 10.3390/futurepharmacol2030025
7. Мележникова Н.О., Домнина А.П., Горячая Т.С., Петросян М.А. Клеточные технологии в фармакологических исследованиях. Настоящее и будущее. *Цитология* 2018; 60 (9): 673–678. DOI: 10.7868/S0041377118090023. EDN PHXPJF. / Meleznikova N.O., Domnina A.P., Goryachaya T.S., Petrosyan M.A. Cell technologies in pharmacological research. Present and future. *Citologiya* 2018; 60 (9): 673–678. DOI: 10.7868/S0041377118090023. EDN PHXPJF (in Russian).
8. Liu X., Li C., Zheng K. et al. Chromosomal aberration arises during somatic reprogramming to pluripotent stem cells. *Cell Div*. 2020; 15 (1): 12. DOI: 10.1186/s13008-020-00068-z. PMID: 33292330; PMCID: PMC7641821.
9. Uhlmann C., Nickel A.C., Picard D. et al. Progenitor cells derived from gene-engineered human induced pluripotent stem cells as synthetic cancer cell alternatives for in vitro pharmacology. *Biotechnol J*. 2022; 17 (6): e2100693. DOI: 10.1002/biot.202100693. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35334498.
10. Peng T., Ma X., Hua W. et al. Individualized patient tumor organoids faithfully preserve human brain tumor ecosystems and predict patient response to therapy. *Cell Stem Cell*. 2025; 32 (4): 652–669.e11. DOI: 10.1016/j.stem.2025.01.002. Epub 2025 Feb 11. PMID: 39938519.
11. Wang H., Calvisi D.F., Chen X. Organoids for the study of liver cancer. *Semin Liver Dis*. 2021; 41 (1): 19–27. DOI: 10.1055/s-0040-1719176. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33764482; PMCID: PMC8522208.
12. Yao C., Yao R., Luo H., Shuai L. Germline specification from pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13 (1): 74. DOI: 10.1186/s13287-022-02750-1. PMID: 35189957; PMCID: PMC8862564.
13. Ito K., Nagata K., Ohta S. et al. The oncogene-dependent resistance to reprogramming unveils cancer therapeutic targets. *Cell Rep*. 2022; 39 (4): 110721. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110721. PMID: 35476996.
14. Majumder B. et al. Predicting clinical response to anticancer drugs using an ex vivo platform that captures tumour heterogeneity. *Nature communications* 2015; 6 (1): 6169.
15. Gould S.E., Junttila M.R., de Sauvage F.J. Translational value of mouse models in oncology drug development. *Nature medicine* 2015; 21 (5): 431–439.
16. Day C.P., Merlino G., Van Dyke T. Preclinical mouse cancer models: a maze of opportunities and challenges. *Cell*. 2015; 163 (1): 39–53. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.068. PMID: 26406370; PMCID: PMC4583714.
17. Calejo I., Heinrich M.A., Zambito G., Mezzanotte L., Prakash J., Moreira Teixeira L. Advancing tumor microenvironment research by combining organs-on-chips and biosensors. *Adv Exp Med Biol*. 2022; 1379: 171–203. DOI: 10.1007/978-3-031-04039-9_7. PMID: 35760992.
18. Chebelgerdi M., Behdarvand Dehkordi F. et al. Exploring the promising potential of induced pluripotent stem cells in cancer research and therapy. *Mol Cancer*. 2023; 22 (1): 189. DOI: 10.1186/s12943-023-01873-0. PMID: 38017433; PMCID: PMC10683363.

19. Sarker D.B., Xue Y., Mahmud F., Jocelyn J.A., Sang Q.A. Interconversion of cancer cells and induced pluripotent stem cells. *Cells* 2024; 13 (2): 125. DOI: 10.3390/cells13020125. PMID: 38247819; PMCID: PMC10814385.
20. Aldoghabchi A.F., Chong Z.X., Yeap S.K., Cheong S.K., Ho W.Y., Ong A.H.K. Stem cells for cancer therapy: Translating the uncertainties and possibilities of stem cell properties into opportunities for effective cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (2): 1012. DOI: 10.3390/ijms24021012. PMID: 36674525; PMCID: PMC9864033.
21. Marcoux P., Hwang J.W., Desterke C., Imeri J., Bennaceur-Griscelli A., Turhan A.G. Modeling RET-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): Generation of lung progenitor cells (LPCs) from patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs). *Cells* 2023; 12 (24): 2847. DOI: 10.3390/cells12242847. PMID: 38132167; PMCID: PMC10742233.
22. Ku C.C., Wuputra K., Pan J.B. et al. Generation of human stomach cancer iPSC-derived organoids induced by helicobacter pylori infection and their application to gastric cancer research. *Cells* 2022; 11 (2): 184. DOI: 10.3390/cells11020184. PMID: 35053302; PMCID: PMC8773924.
23. Wuputra K., Ku C.C., Kato K., Wu D.C., Saito S., Yokoyama K.K. Translational models of 3-D organoids and cancer stem cells in gastric cancer research. *Stem Cell Res Ther.* 2021; 12 (1): 492. DOI: 10.1186/s13287-021-02521-4. PMID: 34488885; PMCID: PMC8420044.
24. Lob J.K., Wang M.L., Cheong S.K. et al. The study of cancer cell in stromal environment through induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells. *J Chin Med Assoc.* 2022; 85 (8): 821–830. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000759. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35666590.
25. Wang T., Pine A.R., Kotini A.G. et al. Sequential CRISPR gene editing in human iPSCs charts the clonal evolution of myeloid leukemia and identifies early disease targets. *Cell Stem Cell.* 2021; 28 (6): 1074–1089.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2021.01.011. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33571445; PMCID: PMC8178190.
26. Schloo C., Kutscher L.M. Modeling brain and neural crest neoplasms with human pluripotent stem cells. *Neuro Oncol.* 2023; 25 (7): 1225–1235. DOI: 10.1093/neuonc/noad034. PMID: 36757217; PMCID: PMC10326493.
27. Liu R., Qian K., Xiao Y., Jiang W. Generation of two induced pluripotent stem cell lines from blood cells of a prostate cancer patient carrying germline mutation in CHEK2. *Stem Cell Res.* 2021; 53: 102299. DOI: 10.1016/j.scr.2021.102299. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33780728.
28. Blelloch R.H., Hochedlinger K., Yamada Y. et al. Nuclear cloning of embryonal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101 (39): 13985–90. DOI: 10.1073/pnas.0405015101. Epub 2004 Aug 11. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 28; 101 (39): 14305. PMID: 15306687; PMCID: PMC521109.
29. Roy N.S., Kumari M., Alam K. et al. Development of bioengineered 3D patient derived breast cancer organoid model focusing dynamic fibroblast-stem cell reciprocity. *Prog Biomed Eng (Bristol)* 2024; 7 (1). DOI: 10.1088/2516-1091/ad9dcb. PMID: 39662055.
30. Granados K., Poelchen J., Novak D., Utikal J. Cellular reprogramming-A model for melanoma cellular plasticity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (21): 8274. DOI: 10.3390/ijms21218274. PMID: 33167306; PMCID: PMC7663830.
31. Cerneckis J., Cai H., Shi Y. Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9 (1): 112. DOI: 10.1038/s41392-024-01809-0. PMID: 38670977; PMCID: PMC11053163.

32. Mo J., Anastasaki C., Chen Z. *et al.* Humanized neurofibroma model from induced pluripotent stem cells delineates tumor pathogenesis and developmental origins. *J Clin Invest.* 2021; 131 (1): e139807. DOI: 10.1172/JCI139807. PMID: 33108355; PMCID: PMC7773354.
33. Kim J.H., Hong J.H., Kang K.W. *et al.* Generation of the human pluripotent stem cell lines KUMi005-A from a patients with multiple myeloma. *Stem Cell Res.* 2022; 65: 102939. DOI: 10.1016/j.scr.2022.102939. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36332466.
34. Corominas-Faja B., Cufi S., Oliveras-Ferraro C. *et al.* Nuclear reprogramming of luminal-like breast cancer cells generates Sox2-overexpressing cancer stem-like cellular states harboring transcriptional activation of the mTOR pathway. *Cell Cycle* 2013; 12 (18): 3109–24. DOI: 10.4161/cc.26173. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23974095; PMCID: PMC3875684.
35. Becklin K.L., Draper G.M., Madden R.A. *et al.* Developing bottom-up induced pluripotent stem cell derived solid tumor models using precision genome editing technologies. *CRISPR J.* 2022; 5 (4): 517–535. DOI: 10.1089/crispr.2022.0032. PMID: 35972367; PMCID: PMC9529369.
36. Sidhu I., Barwe S.P., Pillai R.K., Gopalakrishnapillai A. Harnessing the power of induced pluripotent stem cells and gene editing technology: Therapeutic implications in hematological malignancies. *Cells* 2021; 10 (10): 2698. DOI: 10.3390/cells10102698. PMID: 34685678; PMCID: PMC8534597.
37. Guo T., Wei Q. Cell reprogramming techniques: Contributions to cancer therapy. *Cell Reprogram.* 2023; 25 (4): 142–153. DOI: 10.1089/cell.2023.0011. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37530737.
38. Tatwavedi D., Pellagatti A., Boulwood J. Recent advances in the application of induced pluripotent stem cell technology to the study of myeloid malignancies. *Adv Biol Regul.* 2024; 91: 100993. DOI: 10.1016/j.jbior.2023.100993. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37827894.
39. Takeuchi K., Tabe S., Takahashi K. *et al.* Incorporation of human iPSC-derived stromal cells creates a pancreatic cancer organoid with heterogeneous cancer-associated fibroblasts. *Cell Rep.* 2023; 42 (11): 113420. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113420. Epub 2023 Nov 12. PMID: 37955987.
40. Teliam G., Desterke C., Imeri J. *et al.* Modeling Global genomic instability in chronic myeloid leukemia (CML) using patient-derived induced pluripotent stem cells (iPSCs). *Cancers (Basel).* 2023; 15 (9): 2594. DOI: 10.3390/cancers15092594. PMID: 37174060; PMCID: PMC10177163.
41. Cerneckis J., Cai H., Shi Y. Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9 (1): 112. DOI: 10.1038/s41392-024-01809-0. PMID: 38670977; PMCID: PMC11053163.
42. He R., Weng Z., Liu Y. *et al.* Application of induced pluripotent stem cells in malignant solid tumors. *Stem Cell Rev Rep.* 2023; 19 (8): 2557–2575. DOI: 10.1007/s12015-023-10633-y. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37755647; PMCID: PMC10661832.
43. Deng W., Jacobson E.C., Collier A.J., Plath K. The transcription factor code in iPSC reprogramming. *Curr Opin Genet Dev.* 2021; 70: 89–96. DOI: 10.1016/j.gde.2021.06.003. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34246082; PMCID: PMC9469655.
44. Shamsian A., Sabehnasagh R., Norouzy A. *et al.* Cancer cells as a new source of induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2022; 13 (1): 459. DOI: 10.1186/s13287-022-03145-y. PMID: 36064437; PMCID: PMC9446809.
45. Giallongo S., Rebakova D., Raffaele M. *et al.* Redox and epigenetics in human pluripotent stem cells differentiation. *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34 (4): 335–349. DOI: 10.1089/ars.2019.7983. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32567336.

46. Chen K., Li Y., Wang B. *et al.* Patient-derived models facilitate precision medicine in liver cancer by remodeling cell-matrix interaction. *Front Immunol.* 2023; 14: 1101324. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1101324. PMID: 37215109; PMCID: PMC10192760.
47. Taguchi J., Shibata H., Kabata M. *et al.* DMRT1-mediated reprogramming drives development of cancer resembling human germ cell tumors with features of totipotency. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 5041. DOI: 10.1038/s41467-021-25249-4. PMID: 34413299; PMCID: PMC8377058.
48. Tapia N., Schöler H.R. Molecular obstacles to clinical translation of iPSCs. *Cell Stem Cell.* 2016; 19 (3): 298–309. DOI: 10.1016/j.stem.2016.06.017. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27452174.
49. Krijger P.H., Di Stefano B., de Wit E. *et al.* Cell-of-origin-specific 3D genome structure acquired during somatic cell reprogramming. *Cell Stem Cell.* 2016; 18 (5): 597–610. DOI: 10.1016/j.stem.2016.01.007. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26971819; PMCID: PMC4858530.
50. Lan T., Luo M., Wei X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2021; 14 (1): 195. DOI: 10.1186/s13045-021-01208-w. PMID: 34789315; PMCID: PMC8596342.
51. Zhu J., Adli M., Zou J.Y. *et al.* Genome-wide chromatin state transitions associated with developmental and environmental cues. *Cell* 2013; 152 (3): 642–54. DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.033. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23333102; PMCID: PMC3563935.
52. Wu Y., Chen K., Xing G. *et al.* Phospholipid remodeling is critical for stem cell pluripotency by facilitating mesenchymal-to-epithelial transition. *Sci Adv.* 2019; 5 (11): eaax7525. DOI: 10.1126/sciadv.aax7525. PMID: 31807705; PMCID: PMC6881163.
53. Apostolou E., Hochedlinger K. Chromatin dynamics during cellular reprogramming. *Nature* 2013; 502 (7472): 462–71. DOI: 10.1038/nature12749. PMID: 24153299; PMCID: PMC4216318.
54. Cacchiarelli D., Trapnell C., Ziller M.J. *et al.* Integrative analyses of human reprogramming reveal dynamic nature of induced pluripotency. *Cell* 2015; 162 (2): 412–424. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.016. PMID: 26186193; PMCID: PMC4511597.
55. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126 (4): 663–76. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024. Epub 2006 Aug 10. PMID: 16904174.
56. Nefzger C.M., Rossello F.J., Chen J. *et al.* Cell Type of origin dictates the route to pluripotency. *Cell Rep.* 2017; 21 (10): 2649–2660. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.029. PMID: 29212013
57. Borkent M., Bennett B.D., Lackford B. *et al.* A serial shRNA screen for roadblocks to reprogramming identifies the protein modifier SUMO2. *Stem Cell Reports.* 2016; 6 (5): 704–716. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.02.004. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26947976; PMCID: PMC4939549.
58. Buckley S.M., Aranda-Orgilles B., Strikoudis A. *et al.* Regulation of pluripotency and cellular reprogramming by the ubiquitin-proteasome system. *Cell Stem Cell.* 2012; 11 (6): 783–98. DOI: 10.1016/j.stem.2012.09.011. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23103054; PMCID: PMC3549668.
59. Qin H., Diaz A., Blouin L. *et al.* Systematic identification of barriers to human iPSC generation. *Cell* 2014; 158 (2): 449–461. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.040. PMID: 25036638; PMCID: PMC4130998.
60. Ray A., Joshi J.M., Sundaravadivelu P.K. *et al.* An Overview on promising somatic cell sources utilized for the efficient generation of induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2021; 17 (6): 1954–1974. DOI: 10.1007/s12015-021-10200-3. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34100193.
61. Kytälä A., Moraghebi R., Valensisi C. *et al.* Genetic variability overrides the impact of parental cell type and determines ipsc differentiation potential. *Stem Cell Reports.* 2016; 6 (2): 200–12. DOI: 10.1016/j.stemcr.2015.12.009. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26777058; PMCID: PMC4750096.

62. Fang Y.H., Wang S.P.H., Gao Z.H. *et al.* Efficient cardiac differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells into induced pluripotent stem cells and their potential immune privilege. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2359. DOI: 10.3390/ijms21072359. PMID: 32235313; PMCID: PMC7177657.
63. Shamsian A., Sabehnasagh R., Norouzy A. *et al.* Cancer cells as a new source of induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2022; 13 (1): 459. DOI: 10.1186/s13287-022-03145-y. PMID: 36064437; PMCID: PMC9446809.
64. Ghosh S., Nehme R., Barrett L.E. Greater genetic diversity is needed in human pluripotent stem cell models. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 7301. DOI: 10.1038/s41467-022-34940-z. PMID: 36435871; PMCID: PMC9701202.
65. Mishra H.K., Kalyuzhny A. Revolutionizing cancer treatments through stem cell-derived CAR T cells for immunotherapy: Opening new horizons for the future of oncology. *Cells* 2024; 13 (18): 1516. DOI: 10.3390/cells13181516. PMID: 39329700; PMCID: PMC11430090.
66. Aboul-Soud M.A.M., Alzabrani A.J., Mahmoud A. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) - roles in regenerative therapies, disease modelling and drug screening. *Cells* 2021; 10 (9): 2319. DOI: 10.3390/cells10092319. PMID: 34571968; PMCID: PMC8467501.
67. Sterneckert J.L., Reinhardt P., Schöler H.R. Investigating human disease using stem cell models. *Nat Rev Genet.* 2014; 15 (9): 625–39. DOI: 10.1038/nrg3764. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25069490.
68. Maruoka S., Ojima T., Iwamoto H. *et al.* Tumor RNA transfected DCs derived from iPS cells elicit cytotoxicity against cancer cells induced from colorectal cancer patients in vitro. *Sci Rep.* 2022; 12 (1): 3295. DOI: 10.1038/s41598-022-07305-1. PMID: 35228610; PMCID: PMC8885822.
69. Hassan G., Obara T., Afify S.M. *et al.* Different pancreatic cancer microenvironments convert iPSCs into cancer stem cells exhibiting distinct plasticity with altered gene expression of metabolic pathways. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022; 41 (1): 29. DOI: 10.1186/s13046-021-02167-3. PMID: 35063003; PMCID: PMC8781112.
70. Huang K.C., Chen W.T., Chen J.Y. *et al.* Neoantigen-augmented iPSC cancer vaccine combined with radiotherapy promotes antitumor immunity in poorly immunogenic cancers. *NPJ Vaccines.* 2024; 9 (1): 95. DOI: 10.1038/s41541-024-00881-5. PMID: 38821980; PMCID: PMC11143272.
71. Sami A. Next generation stem cells and their implications in cancer therapy. *J Pak Med Assoc.* 2023; 73 (2): S98–S104. DOI: 10.47391/JPMA.AKUS-16. PMID: 36788400.
72. Li Y.R., Dunn Z.S., Zhou Y., Lee D., Yang L. Development of stem cell-derived immune cells for off-the-shelf cancer immunotherapies. *Cells* 2021; 10 (12): 3497. DOI: 10.3390/cells10123497. PMID: 34944002; PMCID: PMC8700013.
73. Wang R., Zhu T., Hou B., Huang X. An iPSC-derived exosome-pulsed dendritic cell vaccine boosts antitumor immunity in melanoma. *Mol Ther.* 2023; 31 (8): 2376–2390. DOI: 10.1016/j.ymthe.2023.06.005. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37312452; PMCID: PMC10422017.
74. Chakrabarty K., Shetty R., Argulwar S., Das D., Ghosh A. Induced pluripotent stem cell-based disease modeling and prospective immune therapy for coronavirus disease 2019. *Cytotherapy.* 2022; 24 (3): 235–248. DOI: 10.1016/j.jcyt.2021.08.003. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34656419; PMCID: PMC8437760.
75. Kotini A.G., Carcamo S., Cruz-Rodriguez N. *et al.* Patient-derived ipscs faithfully represent the genetic diversity and cellular architecture of human acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Discov.* 2023; 4 (4): 318–335. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0167. PMID: 37067914; PMCID: PMC10320625.

76. Che Y.H., Lee H., Kim Y.J. New insights into the epitranscriptomic control of pluripotent stem cell fate. *Exp Mol Med.* 2022; 54 (10): 1643–1651. DOI: 10.1038/s12276-022-00824-x. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36266446; PMCID: PMC9636187.

77. Lange L., Esteban M.A., Schambach A. Back to pluripotency: fully chemically induced reboot of human somatic cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7 (1): 244. DOI: 10.1038/s41392-022-01109-5. PMID: 35853857; PMCID: PMC9296443.

78. Doulatov S. iPSC models of leukemia come of age. *Blood Cancer Discov.* 2023; 4 (4): 252–253. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-23-0041. PMID: 37067903; PMCID: PMC10320630.

79. Deslauriers A.G., Kotini A.G., Papapetrou E.P. Modeling leukemia stem cells with patient-derived induced pluripotent stem cells. *Methods Mol Biol.* 2021; 2185: 411–422. DOI: 10.1007/978-1-0716-0810-4_26. PMID: 33165864; PMCID: PMC7821974.

80. Scesa G., Adami R., Bottai D. iPSC Preparation and epigenetic memory: Does the tissue origin matter? *Cells* 2021; 10 (6): 1470. DOI: 10.3390/cells10061470. PMID: 34208270; PMCID: PMC8230744.

81. Li Y., Darabi R. Role of epigenetics in cellular reprogramming; from iPSCs to disease modeling and cell therapy. *J Cell Biochem.* 2022; 123 (2): 147–154. DOI: 10.1002/jcb.30164. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34668236; PMCID: PMC8860854.

82. Scesa G., Adami R., Bottai D. iPSC preparation and epigenetic memory: does the tissue origin matter? *Cells* 2021; 10 (6): 1470. DOI: 10.3390/cells10061470. PMID: 34208270; PMCID: PMC8230744.

83. Choi S.R., Yang Y., Huang K.Y., Kong H.J., Flick M.J., Han B. Engineering of biomaterials for tumor modeling. *Mater Today Adv.* 2020; 8: 100117. DOI: 10.1016/j.mtadv.2020.100117. Epub 2020 Nov 12. PMID: 34541484; PMCID: PMC8448271.

84. Pandelakis M., Delgado E., Ebrahimkhani M.R. CRISPR-based synthetic transcription factors *in vivo*: the future of therapeutic cellular programming. *Cell Syst.* 2020; 10 (1): 1–14. DOI: 10.1016/j.cels.2019.10.003. PMID: 31972154; PMCID: PMC7175797.

85. Polanco A., Kuang B., Yoon S. Bioprocess technologies that preserve the quality of iPSCs. *trends biotechnol.* 2020; 38 (10): 1128–1140. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.03.006. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32941792.

86. Reilly A., Doulatov S. Induced pluripotent stem cell models of myeloid malignancies and clonal evolution. *Stem Cell Res.* 2021; 52: 102195. DOI: 10.1016/j.scr.2021.102195. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33592565; PMCID: PMC10115516.

87. Wilkinson A.C., Igarashi K.J., Nakauchi H. Haematopoietic stem cell self-renewal in vivo and ex vivo. *Nat Rev Genet.* 2020; 21 (9): 541–554. DOI: 10.1038/s41576-020-0241-0. Epub 2020 May 28. PMID: 32467607; PMCID: PMC7894993.

88. Kim Y., Jeong J., Choi D. Small-molecule-mediated reprogramming: a silver lining for regenerative medicine. *Exp Mol Med.* 2020; 52 (2): 213–226. DOI: 10.1038/s12276-020-0383-3. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32080339; PMCID: PMC7062739.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Кокаев Р.И. – вел общее руководство проектом, определил основные направления исследования и составил структуру обзора.

Мусаева И.И. – провела анализ существующих данных о применении индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в онкологии, подготовила раздел о текущем состоянии исследований.

Ислаев А.А.-Х. – исследовал методы получения и дифференцировки ИПСК, подготовил соответствующий раздел и сравнил с другими типами стволовых клеток.

Галаматова Х.А. – сосредоточилась на проблемах этики и безопасности использования ИПСК в изучении рака, подготовила информацию о регуляторных вопросах.

Вахаева Х.М. – обосновала перспективы применения ИПСК для персонализированной медицины в онкологии, предложила новые подходы к терапии.

Табалаева С.Г. – внесла вклад в обсуждение механизма действия ИПСК на клеточном уровне, включая молекулярные сигнальные пути.

Бубаева З.Х.-П. – провела систематический обзор литературы по использованию ИПСК в конкретных типах рака.

Дудагова Р.М. – участвовала в написании раздела о клинических испытаниях с использованием ИПСК, собрав данные о текущих исследованиях.

Тазбаева Р.С. – собрала данные о влиянии микроокружения опухолей на дифференцировку ИПСК и их взаимодействие с опухолевыми клетками.

Шапиянова М.Т. – редактировала текст, выявляя недочеты, отвечала за структурированность и последовательность утверждений и правильное оформление.

Кодзаева И.А. – собрала отзывы от других соавторов, участвовала в сборе информации, тщательном подборе источников литературы.

Карагодина Э.А. – подготовила раздел о современных подходах к анализу больших данных в контексте раковых исследований.

Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 23.04.2025

Одобрена: 06.06.2025

Принята к публикации: 10.06.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Проблемы и перспективы изучения раковых заболеваний на моделях индуцированных плюрипотентных стволовых клеток / Р.И. Кокаев, А.А. Ислаев, Х.А. Галаматова, Х.М. Вахаева, С.Г. Табалаева, З.Х.-П. Бубаева, Р.М. Дудагова, Р.С. Тазбаева, М.Т. Шапиянова, И.А. Кодзаева, И.И. Мусаева, Э.А. Карагодина // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 42–57. DOI: 10.17816/pmj42342-57

Please cite this article in English as: Kokaev R.I., Islaev A.A., Galamatova H.A., Vahaeva H.M., Tabalaeva S.G., Bubaeva Z.H-P., Dudagova R.M., Tazbaeva R.S., Shapiyanova M.T., Kodzaeva I.A., Musaeva I.I., Karagodina E.A. Problems and prospects for studying cancers on models of induced pluripotent stem cells. *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 42-57. DOI: 10.17816/pmj42342-57