

Полиплоидные гигантские клетки опухоли и их роль в формировании устойчивости к терапевтическим воздействиям

Н.Л. Вартанян^{✉1}, А.А. Пиневиц^{1,2}, И.И. Бодэ², М.П. Самойлович^{1,2}

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

✉nvartanian@mail.ru

Аннотация

В обзоре рассмотрены свойства полиплоидных гигантских опухолевых клеток – новой мишени для разработки средств терапии злокачественных новообразований. Полиплоидные гигантские опухолевые клетки выявляются в разных количествах практически во всех солидных опухолях человека, численность их возрастает под действием гипоксии, облучения и после химиотерапии. Ранее считалось, что эти клетки не представляют интереса, поскольку они не пролиферируют и со временем погибают в результате действия одного из механизмов клеточной гибели. Исследования последнего времени показали, что полиплоидные гигантские опухолевые клетки могут давать начало дочерним клеткам, которые обладают чертами стволовых опухолевых клеток и свойством туморогенности. Гигантские опухолевые клетки и их дочерние клетки принимают участие в процессах метастазирования, рецидивирования, формирования лекарственной устойчивости и радиорезистентности опухолей. Ведется поиск молекулярных мишеней, воздействие на которые позволит предотвратить появление или способствовать элиминации ранее возникших полиплоидных гигантских клеток в опухолях. Комбинация традиционной терапии, вызывающей гибель делящихся клеток опухоли и позволяющей элиминировать основную ее массу, с использованием средств, предотвращающих появление резистентных полиплоидных гигантских клеток и их потомства, может стать ключом к эффективной терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: полиплоидные гигантские клетки опухоли, резистентные клетки, пролиферация.

Для цитирования: Вартанян Н.Л., Пиневиц А.А., Бодэ И.И., Самойлович М.П. Полиплоидные гигантские клетки опухоли и их роль в формировании устойчивости к терапевтическим воздействиям. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 105–108. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200134

Review

Polyploid giant cancer cells and their role in the formation of resistance to therapeutic treatment

Natalia L. Vartanyan^{✉1}, Agniia A. Pinevich^{1,2}, Irina I. Bode², Marina P. Samoylovich^{1,2}

¹Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

✉nvartanian@mail.ru

Abstract

The review considers the properties of polyploid giant tumor cells – a new target for the development of cancer therapy. Various number of polyploid giant tumor cells are detected in almost all human solid tumors. Their number increases under the influence of hypoxia, radiation, and after chemotherapy. Previously, these cells were not considered to be worth studying as they do not proliferate and eventually die as a result of one of the cell death mechanisms action. Recent data have demonstrated that polyploid giant cells can give rise to daughter cells that possess tumorigenicity and are characterized as stem tumor cells. Giant tumor cells and daughter cells are involved in the processes of metastasis, recurrence, drug resistance formation and radio-resistance of tumors. The search is under way for molecular targets that could prevent the appearance or contribute to the elimination of previously formed polyploid giant tumor cells. The combination of traditional therapy that causes the death of proliferating tumor cells and allows their elimination, with the use of tools that could prevent the appearance of resistant polyploid giant cells and their daughter cells, can be the key to the effective treatment of malignancies.

Key words: polyploid giant tumor cells, resistant cells, proliferation.

For citation: Vartanyan N.L., Pinevich A.A., Bode I.I., Samoylovich M.P. Polyploid giant cancer cells and their role in the formation of resistance to therapeutic treatment. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 105–108. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200134

Присутствие крупных атипических клеток, определяемых как полиплоидные гигантские опухолевые клетки (ПГОК), является одной из гистопатологических особенностей солидных опухолей [1]. Подобные клетки обнаруживаются в тканях практически всех опухолей человека и составляют от 0,1 до 20% общей клеточной популя-

ции [2, 3]. Ранее ПГОК рассматривались как терминально дифференцированные стареющие клетки, которые утратили способность к делению и элиминируются из популяции в результате действия одного из механизмов клеточной гибели [4]. Однако современные исследования опровергли это утверждение, доказав, что после длительного периода покоя

некоторые из них приобретают способность делиться и генерировать появление дочерних клеток [5–7]. ПГОК обладают выраженным туморогенным потенциалом, они секретируют факторы, способствующие росту опухоли [8, 9]. Эти клетки позитивны в отношении маркеров стволовых клеток и при культивировании в соответствующих условиях дифференцируются в сторону жировой, костной и хрящевой ткани, а их дочерние клетки характеризуются повышенной экспрессией мезенхимальных маркеров и транскрипционных факторов, регулирующих активность генов, ответственных за эпителио-мезенхимальный переход [10–12]. В работах, посвященных ПГОК, обсуждается их роль в процессах метастазирования, рецидивирования, формирования лекарственной устойчивости и радиорезистентности опухоли [13–17]. В настоящем обзоре рассмотрены свойства этой клеточной популяции с точки зрения ее значимости в терапии опухолевых заболеваний.

За последние годы в научной литературе появились указания на то, что появление ПГОК в составе опухоли ассоциировано с высокой агрессивностью заболевания и неблагоприятным прогнозом [18–20]. В соответствии с характеристикой, предложенной S. Zhang и соавт. [11], к ПГОК относят опухолевые клетки с ядрами, по меньшей мере, в 3 раза превышающими размер ядер диплоидных клеток. Подсчет ПГОК на парафиновых срезах образцов опухоли, окрашенных гематоксилин-эозином, позволил установить, что при раке яичников, раке молочной железы и глиомах число ПГОК коррелирует со степенью злокачественности опухолевого процесса [19, 21–23]. При колоректальном раке выявлена зависимость числа ПГОК от уровня дифференцировки опухоли. В низкодифференцированных опухолях размер ядер ПГОК больше, а общее их число существенно выше, чем в умеренно- и высокодифференцированных новообразованиях [24]. Число ПГОК увеличивается после химиотерапии, причем большинство этих клеток обнаруживается в зонах некроза опухоли и на ее инвазивном фронте [19, 25, 26]. Есть данные, свидетельствующие о том, что единичные ПГОК могут проникать в нормальную ткань, окружающую опухоль. Эти клетки были обнаружены в 85,7% образцов метастатического рака яичников и лишь в 23,1% неметастатического [21]. Было высказано предположение, что единичные ПГОК, а также их дочерние клетки ответственны за явление почкования опухолевых клеток [20, 24]. H. Kanazawa и соавт. и T. Nakamura и соавт. определили его как присутствие единичных изолированных опухолевых клеток или небольших клеточных кластеров в строме на инвазивном фронте опухоли [27–29]. Появление подобных клеток коррелирует с возникновением регионарных и отдаленных метастазов и рецидивом заболевания [30–32].

Необходимость более глубокого исследования процессов формирования ПГОК, в том числе под действием химио- и радиотерапии, привела к созданию клеточных моделей, имитирующих терапевтические воздействия *in vitro*. При исследовании большого числа линий опухолевых клеток было установлено, что факторами, способствующими образованию ПГОК, являются гипоксия [11, 20, 21, 23], ионизирующая радиация [33–36], а также ряд химиопрепаратов, стандартно применяемых в терапии опухолей. К таким препаратам относят: цисплатин [37, 38], доксорубин [39–41], паклитаксел [42, 43], доцетаксел [44], 5-флуороурацил, иринотекан [45], фотемустин [46] и др.

Возможность длительного прижизненного наблюдения за линиями опухолевых клеток после воздействия на них стрессорных факторов позволила лучше понять закономерности образования и деления ПГОК. N. Niu и соавт. [43] культивировали клетки рака яичников линий Hey, SKOV3 и OVCAR433 в среде, содержащей паклитаксел. Доза, аналогичная терапевтической, вызвала митотическую катастрофу и последующую гибель большинства диплоидных клеток, однако часть клеток сохранялась и отвечала на воздействие препарата последовательными циклами редупликации. В дальнейшем полиплоидные клетки подвергались процессу депоплоидизации путем мультиполярных митозов, почкования (budding) или расщепления (splitting). Это приводило к образованию парадиплоидных клеток, а следом – и но-

вой устойчивой популяции диплоидных дочерних клеток, способных делиться путем митоза. Генотип дочерних клеток существенно отличался от исходного. Спектральное кариотипирование (SKY) показало наличие множественных хромосомных рearанжировок, включая делеции и транслокации, отличающих эти клетки как от исходных диплоидных клеток, так и от ПГОК. Дочерние клетки оказались более устойчивы к паклитакселу, чем исходные клетки, а также резистентны к действию винкристина и карбоплатина [43].

В недавнем исследовании клетки линий карциномы кишечника HCT116 и SW480 обрабатывали 5-флуороурацилом, иринотеканом и доксорубицином по схемам, имитирующим терапевтические режимы, используемые в клинике (LONG CHEMO protocol и AFTER CHEMO protocol) [45]. Все три препарата вызвали появление признаков преждевременного клеточного старения (SIPS), что подтверждалось появлением характерных черт: арестом клеточного цикла, существенным увеличением размера клеток и их полиплоидизацией, а также наличием активности β-галактозидазы и специфического секреторного фенотипа. Вслед за арестом пролиферации в обработанных препаратах культурах наблюдалось ее возобновление, обусловленное в значительной степени делением полиплоидных гигантских клеток. Авторы предложили рассматривать появление подобных стареющих клеток как один из механизмов формирования резистентности к терапии.

Изучение резистентности к химиотерапии при трижды негативном раке молочной железы проводилось на клеточной модели, созданной на основе линии MDA-MB-436 [47]. На клетки действовали доксорубицином и паклитакселом в условиях, моделирующих неoadъювантную химиотерапию, применяемую при лечении этого заболевания. Непосредственно после воздействия препарата происходила гибель основной массы клеток, через 1 нед отмечалось появление небольших округлых мононуклеарных клеток, а через 3 нед появлялись крупные ПГОК с массивной цитоплазмой. После 5 нед культивирования вокруг ПГОК возникали колонии мелких мононуклеарных клеток, образовавшихся в результате их асимметричного деления (почкования). Дочерние клетки характеризовались нейрноподобной формой, присутствием в цитоплазме липидных капель и наличием большого числа мелких митохондрий. Подобный комплекс морфологических изменений был ассоциирован с уникальным молекулярным профилем, отражающим существенные изменения в базовых клеточных процессах.

Появление гигантских полиплоидных клеток и их потомства наблюдали при облучении линий глиобластом человека U87MG и SF268 [34]. Авторы обнаружили в составе этих линий популяции резистентных клеток, способных выдерживать высокие дозы радиации. После облучения резистентные клетки подвергались клеточному слиянию и образовывали крупные многоядерные клетки.

Реакции различных клеточных линий на воздействие стрессорных факторов могут, однако, существенно различаться. Так, в работе Л.Н. Киселевой и соавт. было показано, что при действии фотемустина и облучения на клетки линий глиобластом A172, T98G, R1 и T2 резистентные многоядерные клетки появлялись только в линиях T98G и T2, тогда как все клетки A172 и R1 при тех же воздействиях погибали [46, 48].

Е. Kaur и соавт. обратили внимание на важность использования первичных культуральных систем для изучения резистентности опухолей и выбора адекватной тактики лечения [49]. Исследуя действие ионизирующей радиации на первичные культуры глиобластом, они сделали вывод, что высокий процент появления в их составе ПГОК коррелирует с плохим прогнозом. Это, по мнению авторов, свидетельствовало о том, что рекуррентные клетки происходят из гигантских опухолевых клеток, имеющих более «агрессивный» фенотип.

Следует отметить, что при изучении противоопухолевых препаратов способность стимулировать образование ПГОК до сих пор редко учитывается. Формирование подобных клеток занимает определенное, иногда довольно длительное время, и до момента появления этой популяции, а также дочерних, быстро пролиферирующих клеток, могут пройти недели и даже месяцы. По этой причине обозначенные популя-

ции клеток не могут быть учтены в широко распространенных клеточных тестах, включая «долговременный» (2 нед) тест колониеобразования, считающийся «золотым стандартом» при оценке радио- и химиочувствительности [38, 50, 51]. Кроме того, по мнению P. Puig и соавт. [37], влияние ПГОК и их потомства не может быть учтено при общепринятых исследованиях опухолевого роста *in vivo* до тех пор, пока время эксперимента не будет длиться примерно 35 дней после воздействия. Однако большинство методов, принятых для исследования препаратов на животных, не выходят за рамки этого критического временного параметра.

Большинство современных стратегий противоопухолевой терапии нацелено на прерывание митотического процесса, который в злокачественных опухолях резко активирован и регуляция которого нарушена. В медицинской практике используется около 100 лекарственных средств, направленных на блокирование клеточной пролиферации, хотя ингибирование митоза затрагивает лишь часть процесса развития опухоли. Сегодня активно идет поиск новых препаратов и стратегий лечения, учитывающих присутствие в составе опухоли длительно переживающих клеток, таких как ПГОК и их дочерние клетки, и принимающих во внимание тот факт, что химио- и радиотерапия способствуют формированию этих клеточных популяций.

Постепенно приходит осознание того факта, что при создании протоколов терапии опухолей рекомендуется принимать во внимание динамику формирования и деления ПГОК. F. Fei и соавт. установили, что в образцах ткани опухоли при колоректальном раке число ПГОК после проведения неoadъювантной химио- и радиотерапии увеличивается примерно в 3 раза [52]. Поскольку ПГОК и их дочерние клетки обладают ярко выраженными инвазивными свойствами и высокой миграционной активностью, авторы предположили, что удаление опухоли, учитывающее динамику процесса, может снизить вероятность проявления этими клетками свойств, опосредующих прогресс заболевания. На основании анализа более 300 историй болезней было показано, что более короткий промежуток времени между окончанием неoadъювантной химио- и радиотерапии и операцией соотносится с более высоким уровнем выживаемости.

В настоящее время ведется поиск молекулярных мишеней для терапевтического воздействия на ПГОК и их дочерние клетки. Одной из наиболее перспективных мишеней представляется кислая керамидаза (ASAH1), фермент метаболизма сфинголипидов. Этот фермент участвует в формировании резистентности к терапии, и его связывают с более агрессивным течением опухолевого процесса [53–56]. Экспрессия ASAH1 была существенно повышена в ПГОК, полученных при воздействии доцетаксела или облучения на клетки линий рака простаты и легких [57]. Воздействие на ASAH1 с помощью shRNA или ингибиторов не отменяло образование ПГОК, однако предотвращало появление дочерних клеток. Авторы пришли к выводу, что эндорепликация клеток опухоли в ответ на стрессорные агенты не зависит от ASAH1, тогда как деление ПГОК является ASAH1-зависимым.

В экспериментах, проведенных на бестимусных мышцах, которым были привиты клетки рака простаты линии PPC-1, часть мышечной ткани получала лучевую терапию, а часть, наряду с облучением, ингибитор ASAH1 LCL-521. У всех животных была достигнута клиническая ремиссия. Однако в течение последующих 100 дней у тех животных, которые были подвергнуты облучению, развивался рецидив, тогда как у жи-

вотных, получавших дополнительно LCL-521, не было зафиксировано ни одного рецидива [58]. Авторы объяснили результаты опыта тем, что облучение животных сопровождается появлением недетектируемой популяции резистентных клеток, которая может стать основой формирования рецидива. С помощью LCL-521 рост этой популяции может быть блокирован.

Специфические ингибиторы ASAH1 находятся в настоящее время в стадии изучения, однако уже сейчас в клинической практике используются два препарата, ингибирующих этот фермент. К ним относятся кармофур, применяемый в Китае, Японии и Финляндии [59] и непосредственно связывающийся с ASAH1, и тамоксифен, который может быть эффективен при лечении различных видов опухолей [60, 61].

По мнению ряда авторов, поиск мишеней для блокирования деления ПГОК можно вести и среди тех генетических продуктов, отсутствие которых летально для эмбриона, но не существенно для взрослого организма. N. Niu и соавт. высказали мнение, что ПГОК являются соматическим эквивалентом бластомеров [43]. Они обратили внимание, что сфероиды, образующиеся из единичных полиплоидных клеток опухоли, морфологически неотличимы от ранних эмбрионов на стадии бластоцисты и морулы, а формирующие их клетки экспрессируют основные маркеры эмбриональных стволовых клеток. Известно, что образование гигантских стволовых клеток вследствие несостоятельности митоза/цитокинеза присуще эмбриональным клеткам на ранних предимплантационных стадиях эмбрионального развития. Авторы считают, что в клетках опухоли происходит дерепрессия эволюционно консервативных программ. Полиплоидные клетки опухоли, не вступающие в митоз, могут пережить воздействие радиации и химиопрепаратов. После прекращения действия стрессорных факторов ПГОК могут подвергаться асимметричному клеточному делению, а их дочерние клетки имеют потенциал для развития рецидива. Наряду с известными механизмами резистентности дедифференцировка рассматривается как одна из стратегий выживания в условиях стресса [14]. Показательно, что нокаут гена ASAH1 приводит к гибели эмбриона на стадии 2–4 клеток, тогда как выключение этого гена во взрослом организме проявляет себя только снижением фертильности у самок [62]. Есть предположение, что ASAH1 выполняет сходные функции в клетках бластоцисты и ПГОК. С учетом этих обстоятельств, в качестве препарата, предотвращающего деление ПГОК, предлагают мифепристон, который обладает антипрогестагенным действием и применяется в качестве экстренного контрацептива. Мифепристон ингибирует рост цисплатин-резистентных клеток рака легкого A549, которые репродуцируются предположительно посредством клеточного почкования [63].

Таким образом, комбинация традиционной терапии, вызывающей гибель делящихся клеток опухоли и позволяющей элиминировать основную массу опухоли, с одновременным применением препаратов, предотвращающих появление высокорезистентных ПГОК и их дочерних клеток, может стать ключом к эффективной терапии злокачественных новообразований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература/References

- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Ed. 8. Philadelphia, 2010; p. 262–70.
- Heppner GH. Tumor heterogeneity. *Cancer Res* 1984; 44: 2259–65.
- Hope K, Bhatia M. Clonal interrogation of stem cells. *Nat Methods* 2011; 8 (Suppl. 4): S36–S40.
- Vitale I, Galluzzi L, Senovilla L et al. Illicit survival of cancer cells during polyploidization and depolyploidization. *Cell Death Differ* 2011; 18 (9): 1403–13.
- Illidge TM, Cragg MS, Fringes B et al. Polyploid giant cells provide a survival mechanism for p53 mutant cells after DNA damage. *Cell Biol Int* 2000; 24 (9): 621–33.
- Erenpreisa JA, Cragg MS, Fringes B et al. Release of mitotic descendants by giant cells from irradiated Burkitt's lymphoma cell line. *Cell Biol Int* 2000; 24 (9): 635–48.
- Sundaram M, Guernsey DL, Rajaraman MM, Rajaraman R. Neosis: a novel type of cell division in cancer. *Cancer Biol Ther* 2004; 3 (2): 207–18.
- Weihua Z, Lin Q, Ramoth AJ et al. Formation of solid tumors by a single multinucleated cancer cell. *Cancer* 2011; 117 (17): 4092–9.
- Niu N, Zhang J, Zhang N et al. Linking genomic reorganization to tumor initiation via the giant cell cycle. *Oncogenesis* 2016; 5 (12): e281.
- Zhang S, Mercado-Urbe I, Hanash S, Liu J. iTRAQ-based proteomic analysis of polyploid giant cancer cells and budding progeny cells reveals several distinct pathways for ovarian cancer development. *PLoS One* 2013; 8 (11): e80120.
- Zhang S, Mercado-Urbe I, Xing Z et al. Generation of cancer stem-like cells through the formation of polyploid giant cancer cells. *Oncogene* 2014; 33 (1): 116–28.
- Fei F, Zhang D, Yang Z et al. The number of polyploid giant cancer cells and epithelial-mesenchymal transition-related proteins are associated with invasion and metastasis in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 158–71.

13. Erenpreisa J, Cragg MS. Three steps to the immortality of cancer cells: senescence, polyploidy and self-renewal. *Cancer Cell Int* 2013; 13 (1): 92–104.
14. Liu J. The dualistic origin of human tumors. *Semin Cancer Biol* 2018; 53: 31–41.
15. Chen J, Niu N, Zhang J et al. Polyploid giant cancer cells (PGCCs): the evil roots of cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2019; 19 (5), 360–7.
16. Вартанян Н.Л. Роль гигантских полиплоидных клеток в развитии опухоли. *Клет. культ. инф. бюлл.* 2018; 34: 46–61.
17. [Vartanyan N.L. Rol gigantiskih poliploidnyh kletok v razvitiu opuholi. *Klet. kult. inf. bull.* 2018; 34: 46–61 (in Russian).]
18. Amend SR, Torga G, Lin KC et al. Polyploid giant cancer cells: unrecognized actuators of tumorigenesis, metastasis, and resistance. *Prostate* 2019; 79 (13): 1489–97.
19. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011; 121 (10): 3786–8.
20. Zhang L, Ding P, Lv H et al. Number of polyploid giant cancer cells and expression of EZH2 are associated with VM formation and tumor grade in human ovarian tumor. *Biomed Res Int* 2014; 6: 903542.
21. Zhang S, Zhang D, Yang Z, Zhang X. Tumor budding, micropapillary pattern, and polyploidy giant cancer cells in colorectal cancer: current status and future prospects. *Stem Cells Int* 2016; 3: 1–8.
22. Lv H, Shi Y, Zhang L et al. Polyploid giant cancer cells with budding and the expression of cyclin E, S-phase kinase-associated protein 2, stathmin associated with the grading and metastasis in serous ovarian tumor. *BMC Cancer* 2014; 14 (1): 576–85.
23. Qu Y, Zhang L, Rong Z et al. Number of glioma polyploid giant cancer cells (PGCCs) associated with vasculogenic mimicry formation and tumor grade in human glioma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32 (1): 75–82.
24. Rohntaler V, Roth K, Finkernagel F et al. A multi-stage process including transient polyploidization and EMT precedes the emergence of chemoresistant ovarian carcinoma cells with a dedifferentiated and pro-inflammatory secretory phenotype. *Oncotarget* 2015; 6 (37): 40005–25.
25. Zhang D, Yang X, Yang Z et al. Daughter cells and erythroid cells budding from PGCCs and their clinicopathological significances in colorectal cancer. *J Cancer* 2017; 8 (3): 469–78.
26. Wang Y, Wang Y, Zheng W. Cytologic changes of ovarian epithelial cancer induced by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6 (10): 2121–28.
27. Yadav AS, Pandey PR, Butti R et al. The biology and therapeutic implications of tumor dormancy and reactivation. *Front Oncol* 2018; 8: 72.
28. Imai T. Growth patterns in human carcinoma. Their classification and relation to prognosis. *Obstet Gynecol* 1960; 16: 296–308.
29. Kanazawa H, Mitomi H, Nishiyama Y et al. Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10 (1): 41–7.
30. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H et al. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51 (5): 568–72.
31. Gonzalez-Guerrero M, Martinez-Cambor P, Vivanco B et al. The adverse prognostic effect of tumor budding on the evolution of cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (6): 1139–45.
32. Karayannopoulou G, Euvrard S, Kanitakis J. Tumour budding correlates with aggressiveness of cutaneous squamous-cell carcinoma. *Anticancer Res* 2016; 36 (9): 4781–5.
33. Lang-Schwarz C, Melcher B, Haumaier F et al. Budding and tumor-infiltrating lymphocytes – combination of both parameters predicts survival in colorectal cancer and leads to new prognostic subgroups. *Hum Pathol* 2018; 79: 160–7.
34. Puck TT, Marcus PI. Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med* 1956; 103 (5): 653–66.
35. Kaur E, Rajendra J, Jadhav S et al. Radiation-induced homotypic cell fusions of innately resistant glioblastoma cells mediate their sustained survival and recurrence. *Carcinogenesis* 2015; 36 (6): 685–95.
36. Mirzayans R, Andrais B, Scott A et al. Multinucleated giant cancer cells produced in response to ionizing radiation retain viability and replicate their genome. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (2): 360.
37. Mirzayans R, Andrais B, Murray D. Impact of premature senescence on radiosensitivity measured by high throughput cell-based assays. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (7): 1460.
38. Puig PE, Guilly MN, Bouchot A et al. Tumor cells can escape DNA-damaging cisplatin through DNA endoreplication and reversible polyploidy. *Cell Biol Int* 2008; 32 (9): 1031–43.
39. Mirzayans R, Andrais B, Murray D. Do multiwell plate high throughput assays measure loss of cell viability following exposure to genotoxic agents? *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1679.
40. Sliwinska MA, Mosieniak G, Wolanin K et al. Induction of senescence with doxorubicin leads to increased genomic instability of HCT116 cells. *Mech Ageing Dev* 2009; 130 (1–2): 24–32.
41. Mosieniak G, Sliwinska MA, Alster O et al. Polyploidy formation in doxorubicin-treated cancer cells can favor escape from senescence. *Neoplasia* 2015; 17 (12): 882–93.
42. Was H, Czarnaicka J, Kominek A et al. Some chemotherapeutics-treated colon cancer cells display a specific phenotype being a combination of stem-like and senescent cell features. *Cancer Biol Ther* 2018; 19 (1): 63–75.
43. Zhang S, Mercado-Urbe I, Liu J. Tumor stroma and differentiated cancer cells can be originated directly from polyploid giant cancer cells induced by paclitaxel. *Int J Cancer* 2014; 134 (3): 508–18.
44. Niu N, Mercado-Urbe I, Liu J. Dedifferentiation into blastomere-like cancer stem cells via formation of polyploid giant cancer cells. *Oncogene* 2017; 36 (34): 4887–900.
45. Ogden A, Rida PC, Knudsen BS et al. Docetaxel-induced polyploidization may underlie chemoresistance and disease relapse. *Cancer Lett* 2015; 367 (2): 89–92.
46. Was H, Czarnaicka J, Kominek A et al. Some chemotherapeutics-treated colon cancer cells display a specific phenotype being a combination of stem-like and senescent cell features. *Cancer Biol Ther* 2018; 19 (1): 63–75.
47. Киселева Л.Н., Карташев А.В., Вартанян Н.Л. и др. Действие фотемустина на клетки линий глиобластом человека. *Цитология.* 2018; 60 (1): 21–9.
48. [Kiseleva L.N., Kartashev A.V., Vartanyan N.L. et al. Deistvie fotemustina na kletki linii glioblastom cheloveka. *Tsitologiya.* 2018; 60 (1): 21–9 (in Russian).]
49. Sirois I, Aguilar-Mahecha A, Laffleur J et al. A unique morphological phenotype in chemoresistant triple-negative breast cancer reveals metabolic reprogramming and PLIN4 expression as a molecular vulnerability. *Mol Cancer Res* 2019; 17 (12): 2492–507.
50. Киселева Л.Н., Карташев А.В., Вартанян Н.Л. и др. Резистентные к действию генотоксических факторов многоядерные клетки в культивируемых линиях глиобластом человека. *Цитология.* 2018; 60 (8): 616–22.
51. [Kiseleva L.N., Kartashev A.V., Vartanyan N.L. et al. Rezistentnye k deistviyu genotoksicheskikh faktorov mnogoyadernye kletki v kul'tiviruemyykh liniyakh glioblastom cheloveka. *Tsitologiya.* 2018; 60 (8): 616–22 (in Russian).]
52. Kaur E, Goda JS, Ghorai A et al. Molecular features unique to glioblastoma radiation resistant residual cells may affect patient outcome – a short report. *Cell Oncol (Dordr)* 2019; 42 (1): 107–16.
53. Mirzayans R, Andrais B, Murray D. Viability assessment following anticancer treatment requires single-cell visualization. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (8): 255.
54. Mirzayans R, Murray D. Intratumor heterogeneity and therapy resistance: contributions of dormancy, apoptosis reversal (anastasis) and cell fusion to disease recurrence. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (4): 1308.
55. Fei F, Zhang M, Li B et al. Formation of polyploid giant cancer cells involves in the prognostic value of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *J Oncol* 2019; ID 2316436.
56. Leclerc J, Garandeau D, Pandiani C et al. Lysosomal acid ceramidase ASAH1 controls the transition between invasive and proliferative phenotype in melanoma cells. *Oncogene* 2019; 38 (8): 1282–95.
57. Camacho L, Meca-Cortes O, Abad JL et al. Acid ceramidase as a therapeutic target in metastatic prostate cancer. *J Lipid Res* 2013; 54 (5): 1207–20.
58. Nguyen HS, Shabani S, Awad AJ et al. Molecular markers of therapy-resistant glioblastoma and potential strategy to combat resistance. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (6): 1765.
59. Bai A, Mao C, Jenkins RW et al. Anticancer actions of lysosomally targeted inhibitor, LCL521, of acid ceramidase. *PLoS One* 2017; 12 (6): e0177805.
60. White-Gilbertson S, Lu P, Norris JS, Voelkel-Johnson C. Genetic and pharmacological inhibition of acid ceramidase prevents asymmetric cell division by neosis. *J Lipid Res* 2019; 60 (7): 1225–35.
61. Cheng JC, Bai A, Beckham TH et al. Radiation-induced acid ceramidase confers prostate cancer resistance and tumor relapse. *J Clin Invest* 2013; 123 (10): 4344–58.
62. Dementiev A, Joachimiak A, Nguyen H et al. Molecular mechanism of inhibition of acid ceramidase by carmofur. *J Med Chem* 2019; 62 (2): 987–92.
63. Morad SA, Levin JC, Tan SF et al. Novel off-target effect of tamoxifen-inhibition of acid ceramidase activity in cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831 (12): 1657–64.
64. White-Gilbertson S, Lu P, Jones CM et al. Tamoxifen is a candidate first-in-class inhibitor of acid ceramidase that reduces amitotic division in polyploid giant cancer cells-unrecognized players in tumorigenesis. *Cancer Med* 2020; 3.
65. Elyahu E, Shtraizent N, Shalgi R, Schuchman EH. Construction of conditional acid ceramidase knockout mice and in vivo effects on oocyte development and fertility. *Cell Physiol Biochem* 2012; 30 (3): 735–48.
66. Kapperman HE, Goyeneche AA, Telleria CM. Mifepristone inhibits non-small cell lung carcinoma cellular escape from DNA damaging cisplatin. *Cancer Cell Int* 2018; 18 (1): 185.

Информация об авторах / Information about the authors

Вартанян Наталья Леоновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». E-mail: nvartanian@mail.ru

Пиневиц Агния Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова», ст. преподаватель каф. цитологии и гистологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: agniapinevich@gmail.com

Бодэ Ирина Игоревна – аспирант каф. цитологии и гистологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: st066216@student.spbu.ru

Самойлович Марина Платоновна – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. гибридной технологии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова», ст. преподаватель каф. цитологии и гистологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: mpsamoylovich@gmail.com

Natalia L. Vartanyan – Cand. Sci. (Biol.), Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. E-mail: nvartanian@mail.ru

Agnia A. Pinevich – Cand. Sci. (Biol.), Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg University. E-mail: agniapinevich@gmail.com

Irina I. Bode – Graduate Student, Saint Petersburg University. E-mail: st066216@student.spbu.ru

Marina P. Samoylovich – D. Sci. (Biol.), Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg University. E-mail: mpsamoylovich@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020