

MƏDƏALTİ VƏZİ XƏRÇƏNG KÖK HÜCEYRƏLƏRİ VƏ RETİNOİDLƏRLƏ POTENSİAL ƏLAQƏ

İsayev O.R.

*Azərbaycan Tibb Universiteti. Histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrası. Bakı, Azərbaycan
Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası. Genetik Ehtiyatlar İnstitutu. Bakı, Azərbaycan.*

Nəşr tarixi: Oktyabr 2020

***Əlaqə üçün məlumatlar:** AZ 1022 Bakı, Bakıxanov küçəsi 23. Elektron poçt:
isayev.orkhan@amu.edu.az

Mədəaltı vəzi xərçəngi hələ də tibb elmi qarşısında ən böyük problemlərdən biri olaraq qalır. Gec diaqnoz olunması, aşkarlanan zaman irəliləmiş mərhələlərdə olması, spesifik markerlərin olmaması və kimyəvi terapiyaya qarşı rezistentlik mədəaltı vəzi xərçəngini ən letal nəticələr verən xərçəng növlərindən biri edir. Standart terapiya uğursuz olduğuna görə, bu xəstəlik zamanı 5 illik sağ qalma göstəricisi 10 faizə qədərdir. Mütəsir araşdırmaların əsas hədəfi standart terapiyaya qarşı yüksək rezistentlik probleminin həllidir. Xərçəng kök hüceyrələrinin kimyəvi dərman

dur. [2,3]. Retinoidlərin, aparılan araşdırmalarda müxtəlif xərçəng növlərinə (mədəaltı vəzi xərçəngi daxil olmaqla) qarşı müalicəvi effekti müşahidə olunur. Bu effekt retinoidlərin potensial böyümə inhibitorları olması və hüceyrələrin differensasiya qabiliyyətinə təsiri ilə izah olunur. Retinoy turşusu bir sıra xərçəng növlərinin müalicəsində artıq təsdiq edilmiş (cədvəl 1) və bu sahədə tədqiqatlar hələ də davam etdirilir. Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, bir sıra mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətlərində proliferasiya zəifləmiş və differensasiya prosesi fəallaşmışdır. Həmçinin, retinoy turşusunun mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrələrində apoptozu fəallaşdırdığı müşahidə olunmuşdur. Hüceyrələr bu təsirləri ilə yanaşı retinoy turşusunun hüceyrə tsiklini, apoptozu və epitelial differensasiyanı stimula etdiyi məlum olmuşdur. Froeling və başqaları retinoy turşusunun mədəaltı vəzi ulduzabənzər hüceyrələrini süst vəziyyətdən çıxardığını və onların hərəkətliliyini zəiflətdiyini göstərmişlər, bununla da, zəifləmiş proliferasiyaya və apoptoz prosesinin stimula olunmasına gətirib çıxarmışdır [4,5].

Aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, retinoidlərin xərçəng əleyhinə effekti retinoid nüvə reseptorları vasitəsilə həyata keçirilir. Retinoy turşusunun hədəfləri olaraq, müxtəlif struktur genləri, onkogenləri, transkripsiya faktorlarını və hüceyrələrə impulsların daşınmasında rol oynayan sito-kinləri göstərmək olar. Mədəaltı vəzi xərçəngində TGF-β-nin retinoy turşusunun hüceyrələrin böyümə qabiliyyətinin zəiflədilməsində modulyator rol oynadığı müəyyən edilmişdir. Son tədqiqatlar göstərmişdir ki, retinoidlər miR-1247 vasitəsilə anti-proliferativ effektin əldə edilməsini və İnterleikin-6 mediatorunun inhibə edilməsi ilə isə hüceyrə miqrasiyanın ləngidilməsi proseslərini həyata keçirir [6]. Bu sahədə aparılan

tədqiqatlardan biri də, mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrələrində retinoy turşusunun kök hüceyrə xüsusiyyətlərinin azaldığı barədə araşdırma aparılmışdır. Bu məqsədlə retinoy turşusunun tək və ya kimyəvi terapiya ilə kombinasiya olunmuş formada mədəaltı vəzi xərçəng hüceyrələrinə təsiri tədqiq olunmuşdur. Araşdırmada ARTA (all trans retinoic acid), Gemsitabin və 5-Fluorosil preparatları istifadə olunmuşdur. Mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətlərindən isə BxPC3, PaTu8988t və L3.6 üzərində eksperimentlər aparılmış və hüceyrələrin inkişafı, özünü yeniləmə qabiliyyəti, apoptoz təsiri və markerlərin ekspressiyası kimi xüsusiyyətlərə təsiri tədqiq olunmuşdur. Aparılmış təcrübələr nəticəsində müşahidə olunmuşdur ki, retinoy turşusunun hüceyrə tsiklinin zəiflədilməsində və markerlərin ekspressiyasının azalması rol vardır. Həmçinin, retinoy turşusu Gemsitabinlə kombinasiya olunmuş halda apoptozun yüksəlməsinə gətirib çıxarmışdır. Belə ki, bu təsir standart kimyəvi terapiyadan fərqli olaraq retinoy turşusunun fərqli populyasiyanı hədəf almasıdır. Retinoy turşusunun mədəaltı vəzi xərçəng kök hüceyrələri markerlərinə (CD24, CD44, CD133, ALDH1) təsiri araşdırılmış və məlum olmuşdur ki, onların ekspressiyası müalicədən sonra zəifləmişdir. Həmçinin, kimyəvi terapiya qarşı rezistentliklə marker ekspressiyası arasında əlaqənin olması bir daha müşahidə olunmuşdur. Retinoy turşusunun Gemsitabinlə kombinasiya olunmuş müalicə qrupunda c-met markerinin də ekspressiyası zəifləmişdir, bu effekt yalnız retinoy turşusunun təsiri zamanı müşahidə olunmamışdır. Gemsitabinlə kombinasiya olunmuş müalicə qruplarında həmçinin, hüceyrə tsiklinin ləngiməsi və apoptozun stimula olunması müşahidə olunmuşdur. Kök hüceyrələrin fəaliyyətində rol oynayan genlərdən TGF-β, NOTCH, FGF və SOX2 genlə-

Cədvəl 1.

Qida və Dərman Agentliyi tərəfindən xərçəng əleyhinə müalicə üçün təsdiq olunmuş təbii və sintetik retinoy turşusuları [14].

Məhsulun adı	Təsdiq ili	Tətbiqi
ATRA	1995	Kəskin leykemiya
13-cis RT	1982	Dəri xərçəngi
9-cis RT	1999	Kapoşi sarkoması
Targretin	1999	T hüceyrə limfoması
Fenretinide	2006	T hüceyrə limfoması, süd vəzi xərçənginin profilaktikası

rinin bu proseslərdə rolunu tədqiq olunmuşdur. Nəticə olaraq, retinoy turşularının standart terapiya ilə kombinasiya olunmuş formada mədəaltı vəzi xərçənginin müalicəsində tətbiq oluna biləcəyi təklif edilmişdir [2,7,8].

Xərçəng kök hüceyrələrinin aktivliyində rol oynayan enzimlərdən biri də aldehid dehidrogenazdır (ALDH). Təsadüfi deyildir ki, son zamanlar ALDH xərçəng kök hüceyrələrinin zənginləşdirilməsində marker rolunu oynayır. ALDH ekspressiyası yüksək olan bu hüceyrələr normal kök hüceyrələri kimi, aşağı böyümə tempi, kimyəvi dərman preparatlarına qarşı rezistentlik, özünü törətmə qabiliyyəti ilə xarakterizə olunurlar [9, 10]. Bundan başqa, ALDH leykemiya, süd vəzi xərçəngi, uşaqlıq xərçəngi, prostat, baş-böyün, ağciyər, mielomalar, osteosarkoma kimi xərçəng növlərində yüksək dərəcədə ekspressiya olunurlar və kimyəvi dərman müalicəsinə rezistentlikdə mühüm rol oynayırlar. Normal və xərçəng kök hüceyrələrində ALDH-nin bir sıra izomerlərinin ekspressiyasının artdığı görülmüş və məlum olmuşdur ki, onlardan ALDH1A1, daunorubicin və flavopiridolun xərçəngin müalicəsində təsirini azaldır. Bu prosesdə rol oynayan digər izomerlərə ALDH3A1, ALDH1A2, ALDH7A1 və ALDH2-ni göstərmək olar. Orqanizmdə ALDH aktivliyi bir sıra maddələrin sintezində önəmli rol oynayır ki, bu maddələr sırasında retinoy turşusunu da göstərmək olar. Aparılan tədqiqatlar göstərir ki, ALDH retinoy turşusu vasitəsilə hüceyrələrin proliferasiyasında, ixtisaslaşmasında və həyatda qalmasında vacib rol oynayır. ALDH aktivliyinin xərçəng kök hüceyrələrinin müalicəsində mühüm bir faktor kimi istifadə olunması hal-hazırda müzakirə mövzudur. Bu sahədə aparılan tədqiqatlara nəzər salsaq görürük ki, bütün-trans retinoy turşusu və digər sintetik retinoy turşular xərçəng hüceyrələrində ALDH aktivliyini azaltmağa və onların böyüməsinə təsir edərək, onları 4-hidroperoksisiklofosfamidə qarşı həssas hala gətirdiyi sübut olunmuşdur [11,12].

Bilindi ki, kimi retinoy turşusu retinoy turşusu reseptorlarının və retinoy x reseptorlarının heterodimer kompleksinin agonistidir. Bu komplekslər nüvə reseptorlarına aid edilir. Retinoy turşusu reseptorlarının müxtəlif izomerləri (alfa, beta, qamma) hüceyrələrin differensasiyasında, proliferasiyasında və kök hüceyrə qabiliyyəti əldə

etməsinə xüsusi rol oynayır. Retinoy turşusu reseptoru izomerlərindən beta2 hüceyrənin tənzimləyici proteinlərindən p21 və p27 təsir edərək, hüceyrə proliferasiyasına neqativ təsir göstərməsi və karsinogenin azalması müşahidə olunmuşdur [13].

Qeyd olunanları diqqətə alaraq, ALDH-nin xərçəng kök hüceyrələrinin müalicəsində önəmli rol oynadığı söyləmək olar. Bu faktor nəzərə alaraq, aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, bütün-trans-retinoy turşusu hüceyrələrdə ALDH səviyyəsini azaltmış və bununla da, xərçəng kök hüceyrələrini kimyəvi terapiyaya qarşı həssas hala gətirmişdir. Bütün-trans retinoy turşusunun kəskin promielotik leykemiyalarda istifadəsi buna bariz sübut ola bilər. Həmçinin, retinoy turşuların yüksək ALDH aktivliyi göstərən süd vəzi xərçəngi kök hüceyrələrinə təsiri nəticəsində bu hüceyrələrin differensasiya qabiliyyətinin artırılması və kimyəvi dərman müalicəsinə qarşı rezistentliyinin azaldığı in vitro və in vivo sübut olunmuşdur. Digər bir tədqiqatda, retinoy turşusunun mədə xərçəngi kök hüceyrələrinə təsiri araşdırılmış və müəyyən olmuşdur ki, koloniya əmələ gətirmə qabiliyyəti və şişin böyümə tempi zəifləmiş, xərçəng kök hüceyrəsi markerlərinin ekspressiyası azalmışdır. Oxşar nəticələr uşaqlıq xərçəngi kök hüceyrələrində müşahidə olunmuşdur. Son tədqiqatlar retinoy turşusunun sorafinib preparatı ilə birlikdə leykemiya xərçəngi kök hüceyrələrini məhv etdiyi göstərmişdir [15,16]. Ümumilikdə retinoy turşularının xərçəngin müalicəsində eksperimental tətbiqi geniş yayılmışdır (cədvəl 2).

Son dövrlər aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, ALDH-retinoy turşusu əlaqəsi xərçəngin müalicəsində mühüm hədəf nöqtəsidir və retinoy turşusunun təsiri nəticəsində xərçəng kök hüceyrələrinin proliferasiya, invazivlik, kimyəvi dərman terapiyasına qarşı rezistentlik kimi xüsusiyyətlərini zəiflətmək qabiliyyətinə malikdir.

Retinoidlərin xərçəng kök hüceyrələrinə təsirini araşdıran maraqlı tədqiqat işlərindən biri də, WYC-209 adlı yeni sintetik retinoidin müxtəlif şişlərdə xərçəng kök hüceyrələrinə göstərdiyi effektdir. Xərçəng kök hüceyrələrinin retinoy turşusu və onun analoqları ilə müalicəsi onların metatiaz qabiliyyətini azaltmasına baxmayaraq, suda pis həll olması və yüksək toksikliyi onun istifadəsini məhdud edir.

Cədvəl 2.

Retinoy turşusunun iştirakı ilə aparılan prekliniki və kliniki sınaqlar [14].

Kombinə olunmuş müalicə	Xərçəngin növü
9-cis və ya 13-cis RT + Dexametazon	Çoxsaylı mieloma
BTRT + CLAG	Kəskin mieloid leykemiya
BTRT, 13-cis RT + fenretinid	Yüksək-riskli neyroblastoma
BTRT	Baş-boyun və ağciyər xərçəngi
BTRT + 5-azasitidin	Yüksək riskli kəskin mieloid leykemiya və mielodisplastik sindrom
BTRT + paklitaksel	Metastaz vermiş süd vəzi xərçəngi
BTRT + cisplatin və paklitaksel	Ağciyər xərçəngi
BTRT + induksiya edici kimyəvi terapiya	Kəskin mieloid leykemiya
BTRT	Osteosarkoma
BTRT	Süd vəzi xərçəngi

Retinoidlərin xərçəng kök hüceyrələrinə təsirini araşdıran maraqlı tədqiqat işlərindən biri də, WYC-209 adlı yeni sintetik retinoidin müxtəlif şislərdə xərçəng kök hüceyrələrinə göstərdiyi effektdir. Xərçəng kök hüceyrələrinin retinoy turşusu və onun analoqları ilə müalicəsi onların metastaz qabiliyyətini azaltmasına baxmayaraq, suda pis həll olması və yüksək toksikliyi onun istifadəsini məhdud edir. Bu məqsədlə, retinoy turşuların sintetik izomerləri bu problemin həllinə kömək ola bilər. Bu məqsədlə tədqiqatda siçan melanoma hüceyrə xətti B16-F1, uşaqlıq xərçəngi hüceyrə xətti A2780, süd vəzi xərçəngi hüceyrə xətti MCF-7, ağciyər xərçəngi hüceyrə xətti A549, insan melanoma hüceyrə xətti MDA-MB-435 və A375 istifadə olunmuşdur. Apoptoz, proliferasiya, metastaz və s. kimi xərçəng kök hüceyrələrin ən mühüm xüsusiyyətləri tədqiq olunmuşdur. İn vitro və in vivo eksperimentlər göstərmişdir ki, siçan melanoma hüceyrə xətlərində WYC-209 ilə müalicədən sonra böyümənin ləngiməsi və koloniyaların azalması müşahidə olunmuşdur. Melanoma hüceyrələrində həmçinin, müalicədən artıq 24 saat sonra apoptoz qabiliyyətinin kəskin artması görülmüşdür. WYC-209-in özünü yeniləmə qabiliyyətini azaltması Sox2 geninə olan təsiri ilə əlaqələndirilir. Bu sintetik retinoy turşusunun uzun müddətli təsiri nəticəsində heç bir residiv müşahidə olunmamışdır. Eksperimentdə istifadə olunan bütün hüceyrə xətlərində retinoy turşusu reseptorlarının ekspressiyası və WYC-209

arasında əlaqənin olduğu məlum olmuşdur. Fərz olunur ki, retinoy turşusu reseptorları WYC-209-in birbaşa hədəfidir və bu fenomeni retinoid turşusu reseptorlarının ekspressiyanın azalması nəticəsində WYC-209-in inhibə etmək qabiliyyətinin artması ilə birbaşa izah olunur. Bu tədqiqatda siçanlar üzərində aparılan in vivo eksperimentlər zamanı metastazvermə qabiliyyətinin azalması müşahidə olunmuşdur. Sonda qeyd etmək lazımdır ki, WYC-209 adlı sintetik retinoid, insan və heyvan şiş hüceyrə xətlərində xərçəng kök hüceyrələrinin proliferasiya və metastazvermə qabiliyyətini azaltmış, bununla yanaşı, retinoy turşusundan fərqli olaraq, heç bir toksiklik müşahidə olunmamışdır [17].

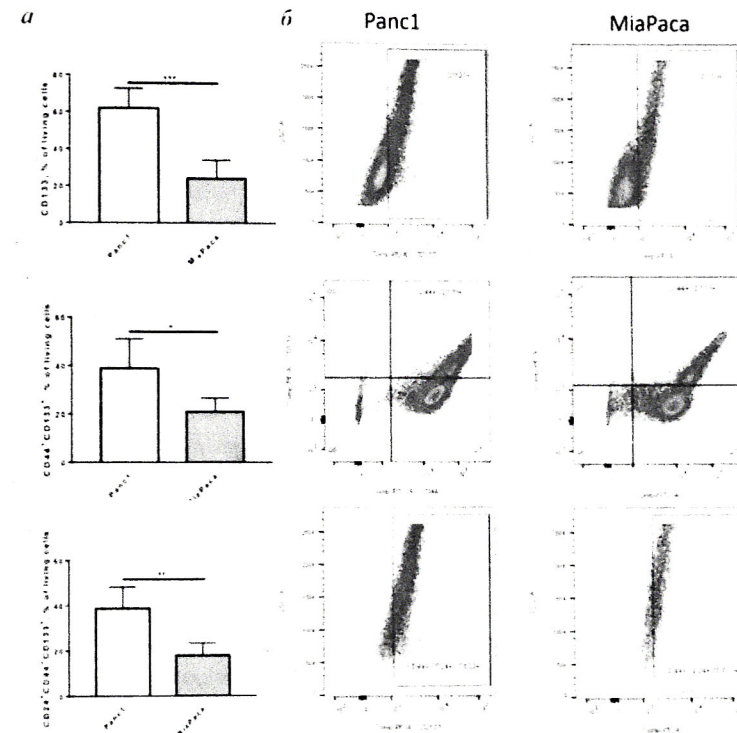
Qeyd etdiyimiz kimi, xərçəng kök hüceyrələri kimyəvi dərman terapiyasına qarşı rezistentlikdə vacib rol oynayır. Həmçinin, tətbiq olunan standart terapiyadan sonra xərçəng kök hüceyrələrinin miqdarında və aktivliyində artım müşahidə olunur [18,19]. Aparığımız tədqiqatda xərçəng kök hüceyrələri və retinoid reseptorları arasında əlaqənin mümkünlüyü araşdırılmışdır. Bu məqsədlə eksperiment üçün xərçəng kök hüceyrələri ilə zəngin iki mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətləri olan MiaPaCa2 və PANC1 seçilmişdir. Bilindi ki, xərçəng kök hüceyrələrinin zənginləşdirilməsində CD24, CD44 və CD133 markerləri istifadə olunur. İlk öncə qeyd olunan hüceyrə xətlərində xərçəng kök hüceyrə markerlərinin ekspressiyası analiz olun-

muşdur. Markerlərin tək, ikili və üçlü ekspressiyası FACS metodu vasitəsilə ölçülmüşdür və nəticələr göstərmişdir ki, hər iki hüceyrə xətlində bu markerlər ekspressiya olunur. Mia-PaCa2 və PANC1 hüceyrə xətlərində markerlərin ekspressiya fərqi baxsaq görərik ki, PANC1 hüceyrə xətlində ekspressiya daha yüksək olmuşdur (şəkil 1).

Məlumdur ki, haqqında danışdığımız retinoid reseptorları hüceyrədaxili proteinlərdir. Bu faktı əsas tutaraq, qeyd olunan xərçəng kök hüceyrələri ilə zəngin iki mədəaltı vəzi xərçəngi hüceyrə xətləri olan MiaPaCa2 və PANC1-da RT-qPCR analizi vasitəsilə mRNT səviyyəsində retinoid x reseptor β-nın (RXRB) ekspressiyası ölçülmüşdür. Markerlərin ekspressiyası zamanı müşahidə olunan

Şəkil 1.

Mia-PaCa2 və PANC1 hüceyrə xətlərində xərçəng kök hüceyrə markerlərinin ekspressiyası. a) CD133, CD133/CD44 və CD24/CD44/CD133 ekspressiyası FACS metodu ilə ölçülmüşdür. b) FACS metodu ilə çəkilmiş şəkillər.



nəticələrə oxşar nəticələr əldə edilmişdir. Belə ki, PANC1 hüceyrə xətlində retinoid x reseptor β-nın ekspressiyası Mia-PaCa2 hüceyrə xətlinə nəzərən daha yüksək olmuşdur (şəkil 2).

Sonda Mia-PaCa2 və PANC1 hüceyrə xətlərində xərçəng kök hüceyrəsi markerlərinin (CD24, CD44, CD133) ekspressiyası mədəaltı xərçənginin standart müalicəsi sayılan gəmsitabin və 5-fluorosil preparatları ilə müalicə qruplarında ölçülmüşdür. Öncəki nəticələr kimi, bu

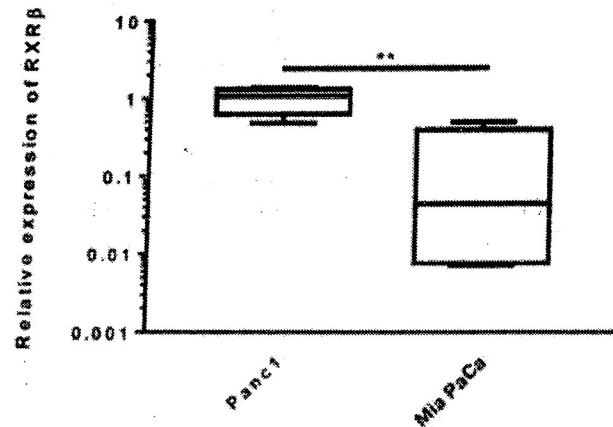
eksperimentdə də PANC1 hüceyrə xətlində üçlü pozitiv hüceyrələrin ekspressiyasının Mia-PaCa2 hüceyrə xətlinə nəzərən yüksək olması aydın nəzərə çarpır (şəkil 3).

Həmçinin, hər iki preparatla müalicə qruplarında retinoid x reseptor β-nın ekspressiya səviyyəsinin enməsi yalnız PANC1 hüceyrə xətlində müşahidə olunmuşdur (şəkil 4).

Bilindi ki, kimyəvi dərman terapiyasının retinoid reseptorlarına təsiri bu günə qədər

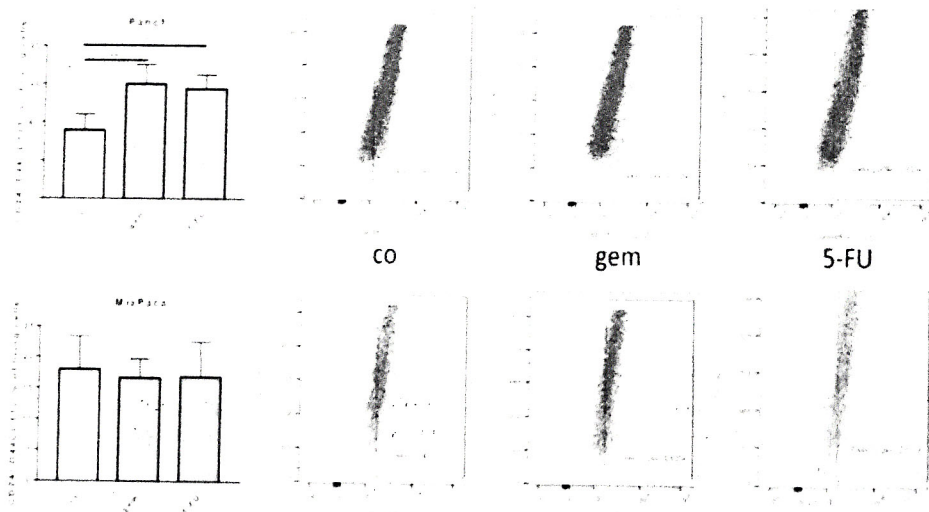
Şəkil 2.

PANC1 hüceyrə xəttində RT-qPCR metodu vasitəsilə RXRβ ekspressiyasının analizi.



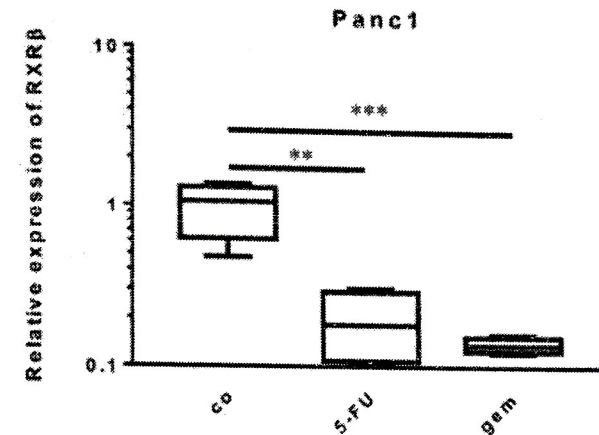
Şəkil 3.

Mia-PaCa2 və PANC1 hüceyrə xətlərində gempitabin və 5-flüorosilla müalicədən sonra xərçəng kök hüceyrə markerlərinin ekspressiyası. a) CD133, CD133/CD44 və CD24/CD44/CD133 ekspressiyası FACS metodu ilə ölçülmüşdür. b) FACS metodu ilə çəkilmiş şəkillər.



Şəkil 4.

PANC1 hüceyrə xəttində gempitabin və 5-flüorosilla müalicədən sonra RT-qPCR metodu vasitəsilə RXRβ ekspressiyasının analizi



araşdırılmamışdır. Lakin, retinoid reseptorların karsinogenezisdə rolu şübhə doğurmur və onların səviyyəsinin xərçəng hüceyrələrində sağlam hüceyrələrə nəzərən yüksək olması, həmçinin, bu effektin xərçəng kök hüceyrələri markerlərinin ekspressiyası ilə mütənasib olması bu reseptorların ekspressiyasının xərçəng xəstəliyindən əziyyət çəkənlərin sağ qalma göstəricilərinin öncədən proqnozlaşdırılmasına əsas verir [20]. Maraqlıdır ki, hal-hazırda mədəaltı vəzi xərçəngində gempitabinə qarşı rezistentliyin aradan qaldırılması üçün retinoid x reseptorların antaqonisti ilə müalicə haqda ədəbiyyatda yalnız ağciyər xərçəngi üzərində aparılan bir tədqiqatda rast gəlinə bilər et alı fakt bizim əldə etdiyimiz nəticələrin gələcək araşdırmalar üçün faydalı ola biləcəyini göstərir.

Maliyyə mənbəyi: AMEA Rəyasət Heyətinin 14 mart 2018-ci il tarixli 7/3 nömrəli qərarı ilə maliyyələşdirilməsi məqsəduyğun hesab edilmişdir.

Ədəbiyyat siyahısı.

1. *Maisonneuve, P.* Epidemiology and burden of pancreatic cancer: [Electronic resource] / Presse Med. – 2019, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.030>.
2. *Tim Bleul.* Reduced Retinoids and Retinoid Receptors' Expression in Pancreatic Cancer: A Link to Patient Survival/ Tim Bleul, Ralph Rühl, Svetlana Bulashevskaya [et al.] // Mol Carcinog. – 2015, Sep; 54(9), – p. 870-879. doi: 10.1002/mc.22158.
3. *Lo-Coco, F.* Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelotic leukemia / F.Lo-Coco, G.Avvisati, M.Vignetti [et al.] // N Engl J Med. – 2013, 369, – p. 111-121.
4. *Garattini, E.* Retinoids and breast cancer: from basic studies to the clinic and back again / E.Garattini, M.Bolis, S.Garattini [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2014, 40, – p. 739-749
5. *Froeling, F.* Retinoic acid-induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt-beta-catenin signalling to slow tumor progression / F.Froeling, C.Feig, C.Chelala [et al.] // Gastroenterology. – 2011, 141, – p. 1486-1497
6. *Shi, S.* miR-1247 is correlated with prognosis of pancreatic and inhibits cell proliferation by target-

- ting neuropilins / S.Shi, Y.Lu, Y.Qin [et al.] // *Curr Mol Med.* – 2014, 14, – p. 316-327.
7. *Herreros-Villanueva, M.* Embryonic stem cell factors and pancreatic cancer / M.Herreros-Villanueva, L Bujanda, D.Billadeau [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2014, 20, – p. 2247-2254.
8. *Herreros-Villanueva, M.* Retinoic acid reduces stem cell-like features in pancreatic cancer cells / M Herreros-Villanueva, Er.Tze-Kiong, L.Bujanda [et al.] // *Pancreas.* – 2014, 44, – p. 918-924.
9. *Ma, I., Allan, A.* The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells // *Stem Cell Rev.* – 2011, 7, – p. 292-306.
10. *Moreb, J.* RNA-imediated knockdown of aldehyde dehydrogenase class-1A1 and class-3A1 is specific and reveals that each contributes equally to the resistance against 4-hydroperoxycyclophosphamide and acetaldehyde / J.Moreb, D.Mohuczy, B.Ostmark [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2007, 59, – p. 127-136.
11. *Januchowski, R., Wojtowicz K., Zabel M.* The role of aldehyde dehydrogenase (ALDH) in cancer drug resistance // *Biomed Pharmacother.* – 2013, 67, – p. 669-680.
12. *Xu, X.* Aldehyde dehydrogenases and cancer stem cells / X.Xu, S.Chai, P.Wang [et al.] // *Cancer Lett.* – 2015, 369, – p. 50-57.
13. *Tang, X, Gudas, L.* Retinoids, retinoic acid receptors and cancer // *Annu Rev Pathol.* – 2011, 6, – p. 345-364
14. *Moreh, J.S, Deniz, A. Ucar-Bilyeu, Abdullah Khan.* Use of retinoic acid/aldehyde dehydrogenase pathway as potencial targeted therapy against cancer stem cells // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2016.
15. *Young, M.J.* All-trans retinoic acid downregulates ALDH1-mediated stemness and inhibits tumour formation in ovarian cancer cells / M.J.Young, Y.H.Wu, W.T.Chiu [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2015, 36, – p. 498-507.
16. *Ma, H.S.* All-trans retinoic acid synergizes with FLT3 inhibition to eliminate FLT3/ITD leukemia stem cells in vitro and in vivo / H.S.Ma, S.M.Greenblatt, C.M.Shirley [et al.] // *Blood.* – 2016, 127, – p. 2867-2878.
17. *Junwei Chen.* Inhibition of cancer stem cell like cells by a synthetic retinoid / Junwei Chen, Xin Cao, Quanlin An [et al.] // *Nature Communications.* – 2018, 9, – p. 1406-1422.
18. *Zhu, Y.* Influence of interferon-alpha on the expression of the cancer stem cell markers in pancreatic carcinoma cells. Y.Zhu, S.Karakhanova, X.Huang [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2014, 324, – p. 146-156.
19. *Bazhin, A.V.* Relationship between all-trans-13,14-dihydroretinoic acid and pancreatic adenocarcinoma. A.V.Bazhin, T.Bleul, A.R.De Lera [et al.] // *Pancreas.* – 2016, 45, – e29-e31.
20. *Isayev, O.* Effect of chemotherapeutic agents on the expression of retinoid receptors and markers of cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition. O.Isayev, Y.Zhu, E.Gasimov [et al.] // *Biochemistry (Moscow).* – 2019, 84, – p. 1424-1432.