

СТВОЛОВЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ — НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Проф. В. И. СТАРИКОВ, доц. А. Н. БЕЛЫЙ,
канд. мед. наук А. С. ХОДАК, канд. мед. наук О. В. СЛОБОДЯНЮК

*Харьковский национальный медицинский университет,
ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины»*

Приведены основные теории канцерогенеза, предполагающие развитие опухоли из зрелой соматической клетки. Описан механизм злокачественной трансформации при гемобластозах. Особое внимание уделено данным, указывающим на наличие в тканях стволовых клеток и развитие из них стволовых клеток опухоли. Приводятся данные о влиянии микроокружения на стволовые клетки.

Ключевые слова: канцерогены, канцерогенез, стволовые клетки, трансформация, ниша.

Понимание взаимосвязи между опухолевыми клетками и их «нормальными» клеточными аналогами, установление цепи генетических событий, приводящих к трансформации клетки и появлению опухолевого клона являются основополагающими в выборе стратегии и тактики лечения злокачественных опухолей.

Дискуссии о механизмах превращения нормальной клетки в опухолевую продолжаются уже много десятилетий и в настоящее время далеки от своего завершения. Существует большое количество теорий происхождения опухолей, многие из которых имеют подтверждение на практике. Наиболее изученными являются теории химического, физического и биологического канцерогенеза.

Группа химических канцерогенов является наиболее многочисленной, так как сегодня известно более 2 тыс. химических веществ, способных вызывать злокачественные опухоли.

В настоящее время имеются доказательства канцерогенного действия ряда гормонов эстрогенов, андрогенов, кортикостероидов. Высказывается предположение о том, что избыточная функция гипофиза оказывает прямое канцерогенное действие.

К физическим факторам внешней среды, способным индуцировать злокачественные опухоли, относят ультрафиолетовую радиацию, ионизирующее излучение, которое делится на электромагнитное (фотонное) и корпускулярное. Также, как и химические канцерогены, ионизирующее излучение обладает исключительной политропностью действия. Оно вызывает опухоли практически во всех органах и тканях.

К биологическим канцерогенам относится многочисленная группа вирусов и некоторых простейших. Причастность вируса к возникновению злокачественных опухолей у человека доказана при Т-клеточном лимфолейкозе, африканской лимфоме Беркита, раке шейки матки [1].

Существует гипотеза о канцерогенном действии аденовирусов при опухолях ротоглотки, а также вируса гепатита HBV при развитии гепатоцеллюлярного рака.

Наследственные формы злокачественных опухолей составляют около 7% и делятся на три группы. Первая группа наследует ген, вызывающий определенную форму рака (ретинобластома, опухоль Вильмса). Вторая группа наследует ген, повышающий риск развития рака определенной локализации (рак молочной железы, рак яичников). Третья группа — полигенное наследование: опухоль возникает при сочетании у больного нескольких наследственных признаков, связанных с нарушением иммунитета.

Таким образом, перечисленные четыре группы факторов, принципиально отличающиеся друг от друга (химические, физические, биологические, генетические), способны вызвать злокачественную трансформацию клетки. Приведенные теории, основанные на многих неопровержимых фактах, легли в основу современных концепций происхождения злокачественных опухолей.

Злокачественная трансформация как частный случай изменения наследственности клетки представляет собой многоэтапный процесс функциональной перестройки генетического аппарата, который может быть индуцирован различными факторами.

Все теории канцерогенеза предполагают развитие злокачественной опухоли из зрелой дифференцированной соматической клетки. Неопластические клетки обладают туморотропным потенциалом, однако установлено, что патогенез опухолей кроветворной системы существенно отличается от патогенеза солидных опухолей. Так, истинными родоначальными клетками гемопоэза считаются стволовые клетки. Они обеспечивают стабильное кроветворение и постепенно расходуются в течение всей жизни человека. Пул стволовых клеток состоит из ранних родоначальных полипотентных клеток, способных образовывать клоны всех гемопоэтических линий. Полипотентные стволовые клетки обеспечивают две потребности системы: постоянство исходного пула и уход из него части клеток в созревающую фракцию.

Потомки родоначальных клеток при делении все более специализируются и постепенно утрачивают

способность к пролиферации. В дальнейшем они перестают делиться и созревают в дифференцированные клетки крови и иммунной системы.

Стволовые клетки подразделяют на эмбриональные и стволовые клетки взрослых особей. Основные свойства, характеризующие стволовые клетки,— это способность к самообновлению (т. е. к прохождению значительного числа клеточных циклов при сохранении недифференцированного состояния), а также к дифференцировке в специализированные клетки, в зависимости от «диапазона/широты» которой они делятся на тотиподобные (дающие начало целому организму с огромным разнообразием клеточных типов), плюри-, мульти- и унипотентные (порождающие лишь один тип клеток с определенной функцией). Большинство стволовых клеток взрослых организмов относятся к мультипотентным. Они способны к превращению в разнообразные, но связанные определенным родством (линейностью) клетки и обычно разграничиваются на основании их тканевого происхождения (мезенхимальные, эндотелиальные и т. д.) [2, 4].

При опухолевых заболеваниях кроветворной системы происходит блокирование дифференцировки гемопоэтических клеток на любом из четырех уровней кроветворения. При этом из костного мозга вытесняются нормальные кроветворные клетки, а в кровяное русло выбрасываются в больших количествах незрелые бластные клетки, не способные выполнять отведенные им функции.

Дифференцировочный статус гемопоэтических новообразований более всего соответствует концепции онкогенеза как «замороженной» стадии онтогенеза, т. е. сохранения опухоли направления и стадии дифференцировки клетки-предшественницы [5]. Идентификация стволовых клеток стала возможной благодаря методу точной цитометрии.

Первые достоверные данные о существовании стволовых опухолевых клеток при гемобластозах получены в 1997 г., когда была выделена субпопуляция лейкемических клеток, экспрессирующих специфический для стволовых клеток поверхностный маркер CD 34 [6].

В 2003 г. группа исследователей из лаборатории в Мичиганском университете в Анн-Арбор обнародовала первые сведения о наличии раковых стволовых клеток в солидных опухолях [7]. Также было установлено, что эпителиальные стволовые клетки на своей поверхности имеют белки CD 44, Sca-1 [8]. При взаимодействии этих белков с моноклональными антителами происходит окрашивание клеток.

В здоровых тканях стволовые клетки были обнаружены в головном мозге, молочной и предстательной железах, коже, тонкой и толстой кишке. Было установлено, что поведение стволовых клеток во всех случаях подчиняется одним и тем же законам [9–11].

Обычно стволовая клетка делится асимметрично. Одна дочерняя клетка остается стволовой,

а другая дифференцируется для замены погибших клеток данной ткани. Появившиеся за последние 10 лет свидетельства того, что стволовые клетки могут претерпевать злокачественную трансформацию и что только небольшая часть опухолевых клеток обладает свойствами, подобными свойствам стволовых клеток, убедили исследователей, что у истоков канцерогенеза находится субпопуляция раковых клеток, сходных со стволовыми. Подобная гипотеза была выдвинута достаточно давно, однако проверить ее справедливость не позволяло отсутствие соответствующих методов.

Благодаря методу прочной цитометрии и открытию специфических антигенных маркеров, стволовые опухолевые клетки были обнаружены при множественной миеломе, опухолях мозга, раке молочной железы, поджелудочной железы, предстательной железы, раке толстой кишки и меланоме [12–17].

Исследования показали, что во всех случаях поведение опухолевых стволовых клеток подчиняется одним и тем же правилам. В частности, имеются системы контроля численности их пула и механизмы принятия решения относительно судьбы индивидуальных клеток [18]. Оказалось, что асимметричное деление имеется и в опухолевой клетке любого типа. Это также свидетельствует в пользу того, что раковая клетка — потомок стволовой клетки.

Деление стволовой клетки в тканях организма является сложным процессом, который регулируется генами. Ключевую роль играют несколько генов, в частности Bmi-1, Notch, Sonic hedgehog и Wnt [19].

Характерная для нормальных стволовых клеток способность к самоподдержанию тоже дает им степень свободы, недоступную большинству других клеток. Они могут давать начало тканям самого разного типа, а опухоль отличается гетерогенностью: создается впечатление, что она представляет собой целый орган, только совершенно неструктурированный. Доказано, что в ответ на сигнал о повреждении гемопоэтические стволовые клетки направляются в самые отдаленные части тела. Точно так же и опухолевые клетки могут распространяться по всему организму [20].

В тканях стволовые клетки располагаются не хаотически, а находятся в специальном микроокружении или стволовой нише из регуляторных соединительнотканых клеток и закреплены в ней молекулами адгезии. Ниша необходима стволовым клеткам для выживания и сохранения стволового статуса. Сигналы от клеток стромы, образующих нишу, передаются к стволовым клеткам с помощью молекул. Эти сигналы блокируют активность определенных генов в стволовых клетках и активируют их в дочерних клетках, покидающих нишу [21–23].

Очень редко стволовые клетки покидают свою нишу, так как связаны с ней при помощи молекул адгезии. Родоначальные клетки тканей, напротив, выходят из ниши.

О влиянии окружения на клетку указывает и тот факт, что если культивировать стволовые клетки в условиях питательной среды, то они очень быстро пролиферируют и дифференцируются. В привычном клеточном окружении эти же клетки делятся и дифференцируются медленнее. Известный ученый академик Р. Е. Кавецкий еще в шестидесятых годах прошлого века писал о том, что если бы мезенхима в состоянии была ответить в свое время достаточно энергичной реакцией, то не могла бы развиться опухоль [24].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что локальные внешние сигналы влияют и на судьбу раковых стволовых клеток, находящихся в нише. Это подтверждают эксперименты. Если стволовые клетки, предрасположенные к злокачественному перерождению под влиянием онкогенных мутаций, помещают в новую нишу, они не инициируют образование опухоли. И напротив, если нормальные стволовые клетки трансплантировать в предварительно облученную ткань, опухоль будет развиваться. Кроме того, установлено, что если злокачественные стволовые клетки удерживались в состоянии покоя с помощью окружения, образующего нишу, а затем эта ниша тем или иным образом изменялась или увеличивалась в размерах, численность злокачественных стволовых клеток начинала возрастать. Возможно также, что под влиянием мутаций раковые стволовые клетки вообще перестают реагировать на внешние сигналы, контроль над ними полностью утрачивается.

Стволовые нормальные клетки по ряду свойств сходны со злокачественными: они клоногенны, минимально дифференцированы, иммортальны, обладают автономным делением (аутокринная стимуляция митоза) и активированными онкогенами [25]. Если же стволовые клетки по своим свойствам идентичны опухолевым, то отпадает нужда в генетических повреждениях для запуска опухолевой трансформации. Последняя может осуществляться не в результате мутации, а исключительно за счет нарушений тканевого контроля за пролиферацией стволовых клеток и их производных.

В стволовых клетках, уже предрасположенных к злокачественному перерождению, могут возникнуть мутации, вследствие которых утрачивается контроль над ними. Родоначальные клетки, склонные к злокачественным трансформациям из-за мутаций, которые они унаследовали от родительских стволовых клеток, претерпевают дальнейшие изменения. Их следствием может стать восстановление способности к самообновлению. Такие клетки-родоначальницы живут бесконечно долго, являются онкогенными и становятся раковыми стволовыми клетками. При злокачественной трансформации стволовых клеток возможны различные состояния местного иммунитета [26].

Полученные новые данные существенно меняют наши представления об опухоли. Ранее злокачественные опухоли расценивались как относительно гомогенные структуры, состоящие из однородных

клеток, а в тех случаях, когда наблюдалась гетерогенность клеток, ее считали следствием нестабильности ракового генома. Проведенная серия экспериментов представила доказательства существования иерархии опухолевых клеток, что позволяет рассматривать опухоль как своеобразный «орган» [27, 28]. В частности, было установлено, что в опухолях молочных желез существуют такие же иерархические отношения между клетками, как и при опухолях кроветворной системы.

В настоящее время получены данные и о том, что управление процессом метастазирования может модулироваться первичной опухолью путем секретирования биологически активных веществ, которые способствуют пролиферации метастатических клеток [29].

Таким образом, новые представления о патогенезе опухолевого процесса позволяют рассматривать опухоль не как изолированный автономный патологический процесс, а лишь как компонент сложной и взаимосвязанной системы биологических взаимодействий с организмом хозяина.

Считается устоявшейся точка зрения о том, что фенотип и биологические свойства опухоли формируются в результате взаимодействия клеток паренхимы опухоли и ее стромы. Элементами стромы опухоли являются сосуды, нервы, фибробласты, экстрацеллюлярный матрикс. На сегодня идентифицированы три основных блока связи между клетками опухоли и в частности фибробластами: факторы роста, молекулы экстрацеллюлярного матрикса и протеиназы [30, 31]. Преобладающими клетками стромы являются фибробласты, они ответственны за выработку коллагена, протеолитических ферментов и их ингибиторов, а также факторов роста. Плотность экстрацеллюлярного матрикса может влиять на миграцию раковых клеток [32–34].

Подтверждением важной роли тканевых влияний в механизмах трансформации является спонтанная малигнизация клеток, культивируемых *in vitro*. С точки зрения концепции онкогена, это явление не имеет рационального объяснения, поскольку подобная трансформация может осуществляться без какого-либо внешнего канцерогенного воздействия. Напротив, с позиций решающей роли тканевого гомеостаза этот феномен становится понятным и логичным: при отсутствии тканевой системы контроля клоногенные клетки практически неизбежно малигнизируются.

Современное представление о канцерогенезе приводит к необходимости уточнить стратегию лечения злокачественных опухолей. Ранее основными стратегическими направлениями в лечении опухолей считалось полное уничтожение опухолевой ткани и отдельных клеток в организме, где бы они ни находились. Но за развитие опухоли отвечает лишь небольшая часть стволовых клеток, и если после удаления опухоли в организме останется данная клеточная популяция, то неизбежно возникнет рецидив заболевания [35]. И, наоборот,

если уничтожить только стволовые опухолевые клетки, то остальные опухолевые клетки погибнут сами по себе. Поэтому стволовые опухолевые клетки рассматриваются как основная мишень лекарственной противоопухолевой терапии. В связи с этим необходима разработка методов направленной доставки терапевтических агентов к опухолевым стволовым клеткам [36].

Другое возможное направление лечения опухолей — это воздействие на клетки-мишени,

окружающие опухолевые стволовые клетки. Изменение воздействия со стороны ниши лишает условий для пролиферации родоначальных опухолевых клеток. Это открывает новые перспективы для таргетной терапии [37].

Полученные данные об этиологии и патогенезе злокачественных опухолей также позволяют развивать новое направление терапии опухоли, в основе которого лежит воздействие на механизмы обратного развития опухолевой стволовой клетки.

Литература

1. Общая онкология: Рук-во для врачей / Под ред. Н. П. Напалкова.— Л.: Медицина, 1989.— 648 с.
2. Мусина Р. А., Егоров Е. Е., Белявский А. В. Стволовые клетки: свойства и перспективы использования в медицине // Мол. биол.— 2004.— № 4 (1).— С. 15.
3. Стромальные клетки жировой ткани — пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом / Д. О. Трактуев, Е. В. Парфенова, В. А. Ткачук, К. Л. Марч // Цитология.— 2006.— № 2.— С. 83–94.
4. Alison M. R., Islam S. Attributes of adult stem cells // J. Pathol.— 2009.— Vol. 217.— P. 144–160.
5. Абелев Г. И. Дифференцировка и опухолевый фенотип в клетках лейкозов и лимфом // Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой.— М.: Медицина, 2001.— С. 116–145.
6. Rothe G., Schmitz G. Consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies // Leucemia.— 1996.— Vol. 10.— P. 877–895.
7. Cancer stem cells — perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells / M. F. Clarke, J. E. Dick, P. B. Dirks et al. // Cancer Research.— 2006.— Vol. 19.— P. 9339–9344.
8. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population / A. Eramo, F. Lotti, G. Sette et al. // Cell Death and Differentiation.— 2008.— Vol. 15 (3).— P. 504–514.
9. Owens D. M., Watt F. M. Contribution of cells and differentiated cells to epidermal tumours // Nature Reviews Cancer.— 2003.— Vol. 3 (6).— P. 444–451.
10. Identification of human brain tumour initiating cells / S. K. Singh, C. Hawkins, I. D. Clarke et al. // Nature.— 2004.— Vol. 432 (7015).— P. 396–401.
11. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer / C. F. Bender Kim, E. L. Jackson, A. E. Woolfenden et al. // Cell.— 2005.— Vol. 121 (6).— P. 823–835.
12. On mammary stem cells / W. A. Woodward, M. S. Chen, F. Behbod, J. M. Rosen // J. Cell. Sci.— 2005.— Vol. 118.— P. 3585–3594.
13. Lee C. J., Li C., Simeone D. M. Human pancreatic cancer stem cells: implications for how we treat pancreatic cancer // Translational oncology.— 2008.— Vol. 1 (1).— P. 14–18.
14. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells / A. T. Collins, P. A. Berry, C. Hyde et al. // Cancer Research.— 2005.— Vol. 65 (23).— P. 10946–10951.
15. Cancer stem cells in breast: current opinion and future challenges / E. Charafe-Jauffret, F. Monville, C. Ginestier et al. // Pathobiology.— 2008.— Vol. 75 (2).— P. 75–84.
16. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas / D. Fang, T. K. Nguyen, Leishear et al. // Cancer Research.— 2005.— Vol. 65 (20).— P. 9328–9337.
17. Colon cancer stem cells / L. Ricci-Vitiani, A. Pagliuca, E. Palio et al. // Gut.— 2008.— Vol. 57 (4).— P. 538–548.
18. Huntly B. J., Gilliland D. G. Cancer biology: summing up cancer stem cells // Nature.— 2005.— Vol. 435 (7046).— P. 1169–1170.
19. Clarke R. B. Ovarian steroids and the human breast: regulation of stem cells and cell proliferation // Naturitas.— 2006.— Vol. 54.— P. 327–334.
20. Чехун В. Ф. Стволовые клетки опухолей // Онкология.— 2009.— № 11 (39).— С. 4–5.
21. Dalerba P., Cho R. W., Clarke M. F. Cancer stem cells: models and concepts // Annual Review of Medicine.— 2007.— Vol. 58.— P. 267–284.
22. Li, Neaves W. B. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters // Cancer res.— 2006.— Vol. 66.— P. 4553–4557.
23. Scadden D. T. The stem-cell niche as an entity of action // Nature.— 2006.— Vol. 441 (7097).— P. 1075–1079.
24. Кавецкий П. Е. Опухоль и организм.— К.: Гос. мед. издат, 1962.— С. 95–105.
25. Visvader J. E., Lindeman G. J. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions // Nature Reviews Cancer.— 2008.— Vol. 8 (10).— P. 755–768.
26. Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Иммунология злокачественного роста.— К.: Наук. думка, 2005.— 791 с.
27. Campbell L. L., Polyak K. Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution? // Cell Cycle.— 2007.— Vol. 6 (19).— P. 2332–2338.
28. Wicha M. S. Cancer stem cell heterogeneity in hereditary breast cancer // Breast Cancer Research.— 2008.— Vol. 10 (2).— P. 105.
29. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer / P. C. Hermann, S. L. Huber, T. Herrler et al. // Cell StemCell.— 2007.— Vol. 1 (3).— P. 313–323.
30. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells / A. Mani, W. Guo, J. Liao et al. // Cell.— 2008.— Vol. 133 (4).— P. 704–715.
31. Bissell J., Labarge M. A. Context, tissue plasticity and cancer: are tumor stem cells also regulated by the

- microenvironment? // *Cancer Cell*.— 2005.— Vol. 7 (1).— P. 17–23.
32. Opinion: migrating cancer stem cells — an integrated concept of malignant tumour progression / T. Brabletz, A. Jung, S. Spaderna et al. // *Nature Reviews Cancer*.— 2005.— Vol. 9.— P. 744–749.
33. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and β -catenin / T. Brabletz, F. Hlubek, Spaderna et al. // *Cells Tissues Organs*.— 2005.— Vol. 179 (1–2).— P. 56–65.
34. *Radisky D. C., LaBarge M. A.* Epithelial — mesenchymal transition and the stem cell phenotype // *Cell Stem Cell*.— 2008.— Vol. 2 (6).— P. 511–512.
35. *Dean M., Fojo T., Bates S.* Tumour stem cells and drug resistance // *Nature Reviews Cancer*.— 2005.— Vol. 5 (4).— P. 275–284.
36. *Miller J., Lavker R. M., Sun T. T.* Interpreting epithelial cancer biology in the context of stem cells: tumor properties and therapeutic implications // *Biochimica et Biophysica Acta*.— 2005.— Vol. 1756 (1).— P. 25–52.
37. *Hermann C., Huber S. L., Heeschen C.* Metastatic cancer stem cells: a new target for anti-cancer therapy? // *Cell Cycle*.— 2008.— Vol. 7 (2).— P. 188–193.

СТОВБУРНІ ПУХЛИННІ КЛІТИНИ — НОВА КОНЦЕПЦІЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

V. I. STARIKOV, A. M. BILYI, A. S. KHODAK, O. V. SLOBODIANIUK

Наведено основні теорії канцерогенезу, які передбачають розвиток пухлини зі зрілої соматичної клітини. Описано механізм злоякісної трансформації при гемобластозах. Особливу увагу приділено даним, які вказують на наявність у тканинах стовбурних клітин та розвиток із них стовбурних клітин пухлини. Наводяться дані про вплив мікрооточення на стовбурні клітини.

Ключові слова: канцерогени, канцерогенез, стовбурні клітини, трансформація, ніша.

STEM TUMOR CELLS: A NEW CONCEPT OF CARCINOGENESIS

V. I. STARIKOV, A. N. BELYI, A. S. KHODAK, O. V. SLOBODIANIUK

Main theories of carcinogenesis considering development of the tumor from a mature somatic cell are presented. The mechanism of malignant transformation at hemoblastoses is described. Special attention is paid to the data suggesting the presence of stem cells in the tissues and development of tumor stem cells from them. The data about the influence of microenvironment on the stem cells are reported.

Key words: carcinogenesis, carcinogens, stem cells, transformation, niche.

Поступила 01.06.2010