

NÁDOROVÉ KMENOVÉ BUŇKY – MOŽNOST CÍLENÉ TERAPIE KARCINOMU OVARIA?

A. Bartáková, J. Presl, P. Vlasák, Z. Novotný, J. Bouda

Gynekologicko-porodnická klinika LF UK a FN Plzeň

Karcinom ovaria je nejčastější příčinou úmrtí na gynekologické malignity. V úmrtnosti na všechny zhoubné nádory žen zaujímá 4. místo. Incidence v r. 2010 byla v České republice 20,64/100 000, mortalita 12,58/100 000 (Národní onkologický registr).

Převážná většina ovariálních zhoubných nádorů je původem z povrchového epitelu. Neepitelové nádory včetně germinálních tumorů, nádorů ze zárodečných pruhů a metastatické nádory jsou méně časté. I když je karcinomu ovaria věnována velká pozornost, výsledky přežití pacientek se příliš nezměnily. Prognóza závisí především na stadiu onemocnění, dále na pooperačním reziduu a na celkovém stavu pacientky. Bohužel karcinom ovaria je stále diagnostikován převážně v pokročilých stádiích. Efektivní screening ke zjištění časných stadií neexistuje a velmi často dochází k časně recidivě onemocnění. Velkým problémem je chemorezistence vznikající především u recidiv.

Mechanismy vzniku maligní transformace buňky a vzniku chemorezistence nádoru stále nejsou jasné. Nádorové kmenové buňky (CSCs: cancer stem cells) nebo také nazývané tumor inicující buňky (TICs: tumor initiating cells) jsou buňkami s vlastnostmi typickými pro kmenové buňky – schopnost sebeobnovy, generování fenotypově odlišných nádorových buněčných populací (1, 2). Tyto buňky jsou pravděpodobně zodpovědné za progresi nádoru, metastazování a vznik chemorezistence.

FENOTYPOVÁ DIFERENCIACE NÁDOROVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK

U většiny karcinomů je proces vedoucí ke vzniku tumoru doprovázen ztrátou epiteliální diferenciace a ke změně k mesenchymálnímu fenotypu (EMT – epitel-mezenchymální transmise) (3). EMT zvyšuje motilitu a schopnost invazivity u mnoha buněčných typů a je předpokládána u nádorové infiltrace a metastazování. EMT je charakterizována zvýšením exprese mezenchymálních markerů (vimentin, thrombospondin, N-cadherin, vitronectin), dále zvýšením exprese složek extracelulární matrix (colagen IV, fibronectin) a snížením exprese epiteliálních matrix (E-cadherin, occludin, desmoplakin a mucin 1). Kromě těchto změn dochází ke změně polohy transkripčních faktorů (β -katenin) a aktivaci kináz (ERK1, ERK2). Také je mnoho příkladů ukazujících změnu fenotypu mesenchymálních buněk

k fenotypu epiteliálních buněk – mesenchymo-epiteliální transmise, MET (4). Předpokládá se, že oba mechanismy se podílejí na vzniku rezistence buněk proti imunitním buňkám i chemoterapii (5).

IDENTIFIKACE NÁDOROVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK

Identifikace a izolace nádorových kmenových buněk není jednoduchá. K jejich identifikaci se využívají povrchové znaky.

CD133, (AC 133, prominin 1, PROM 1), je transmembránový glykoprotein důležitý při tvorbě výběžků povrchové membrány a transmembránových interakcí. Původně byl identifikován jako marker progenitorových buněk hematopoetického systému, později také jako znak endotelových nekursorových buněk (6).

CD44 je povrchový receptor buněk pro hyaluronát. Pravděpodobně hraje velkou roli při regulaci interakcí buněk, interakcí buněk se substrátem a migraci buněk (1). CD44 je exprimován u širokého spektra buněk. V krvetvorném systému je přítomen na monocytech, granulocytech, erytrocytech, B buňkách a zralých T buňkách. Mimo krvetvorný systém je exprimován na epiteliálních buňkách, fibroblastech, kosterních svalech, bílé hmotě v centrální nervové soustavě a širokém spektru tumorů (7).

Dalším slibným znakem je CD117 – receptor tyrosin-kinázy, je exprimován především na myeloidních progenitorových buňkách, zvláště bílé řady.

Nádorové kmenové buňky jsou v mnoha studiích identifikovány imunohistochemicky pomocí protilátek proti uvedeným znakům, kterou mohou být různě kombinovány. Bohužel zatím není dána metodika ani hranice mezi nálezem pozitivním a negativním. Také výsledky studií se zatím značně liší. Zhang et al. (8) prokázali, že exprese CD133 je spojena s horší prognózou ovariálního karcinomu, neboť je zde statisticky významná asociace mezi expresí CD133, celkovým přežitím i bezpříznakovým obdobím. Steffensen et al. (9) ve své studii prokázali, že počet CD44 pozitivních CSCs byl signifikantně vyšší u pacientů s počátečním stadiem ovariálního karcinomu než u pacientů s pokročilým tumorem, a také byl spojen s kratším intervalem bez progresu nádoru. Ferrandina et al. (10) se věnovali expresi CD133. V této studii nebyla prokázána statisticky významná korelace mezi expresí CD133 a celkovým přežitím ani bezpříznakovým obdobím. Podle této studie CD133 není vhodný prognostický faktor.

Zlatým standardem zůstávají studie na zvířecích modelech. Luo et al. (11) identifikovali a izolovali tumorigenní buňky s expresí CD117+. Tyto buňky byly schopné regenerovat tumory v myších modelech, byly schopné sebeobnovy a diferenciacie – tedy měly vlastnosti typické pro kmenové buňky. Imunohistochemicky byly analyzovány pacientky s ovariálním serózním adenokarcinomem, ve 40 % z nich byla prokázána pozitivita exprese CD117, jež statisticky korelovala s rezistencí na konvenční chemoterapii. He et al. izolovali pomocí průtokové cytometrie ze zmražených vzorků high grade serózního karcinomu ovaria nádorové kmenové buňky (pozitivní CD44, CD24, CD117, CD133, ABCG2, ALDH1). Ty byly následně aplikovány do myšího modelu, ve kterém se vytvořil identický tumor (12).

ZÁVĚR

Hypotéza nádorových kmenových buněk může přinést posun v porozumění vývoje rakoviny, v porozumění nádorové buněčné biologii, včetně vzniku chemorezistence. Mnoho nádorových vlastností může být vysvětleno základními charakteristickými rysy kmenových buněk. Z uvedeného přehledu studií zabývajících se detekcí nádorových kmenových buněk pomocí specifických povrchových znaků a jejich prognostického významu je zřejmé, že je zde stále mnoho kontroverzních výsledků. Nicméně podrobnější studium nádorových kmenových buněk by mohlo vést ke snížení chemorezistence, zavedení nových prognostických faktorů a vývoji různých forem cílené terapie.

SOUHRN

Karcinom ovaria je jedna z nejčastějších příčin úmrtí na gynekologické nádory. I přes pokrok v medicíně se celkové přežití ani bezpříznakové období nezměnilo. Hypotéza nádorových kmenových buněk (CSCs) je stále více přijímána jako model karcinogeneze. Lze předpokládat, že bližší studium kmenových nádorových buněk by mohlo vést k zavedení nových cílených léčebných postupů. Tento přehled předkládá současný stav poznání nádorových kmenových buněk karcinomu ovaria.

Cancer stem cells – possibility of targeted therapy of ovarian cancer?

SUMMARY

Ovarian cancer remains one of the most lethal gynecologic cancers. There is no progress in overall survival or disease free interval despite medical advances. The cancer stem cells (CSCs) hypothesis is becoming more widely accepted as a model for carcinogenesis. It is assumed that cancer stem cells research could provide novel target therapeutics. This review presents a current knowledge of cancer stem cells in ovarian cancer.

LITERATURA

1. Alison M. R., Lin S. M., Nicholson L. J.: Cancer stem cell: problems for therapy?. *J. Pathol.* 223, 2011: 148–162. – 2. Todaro M., Francipane M. G., Medema J. P., Stassi G.: Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterol.* 138, 2010: 2151–2162. – 3. Turley E. A., Veisheh M., Radisky D. C., Bissell M. J.: Mechanisms of Disease: epithelial-mesenchymal transition-does cellular plasticity fuel neoplastic progression? *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 5, 2008: 280–90. – 4. Christiansen J. J., Rajasekaran A. K.: Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res.* 66, 2006: 8319–8326. – 5. Thiery J. P., Huang R.: Linking epithelial-mesenchymal transition to the well-known polarity protein Par6. *Dev. Cell* 8, 2005: 456–458. – 6. Miraglia S., Godfrey W., Yin A. H. et al.: A novel five-transmembrane hematopoietic stem cell antigen: Isolation, characterization, and molecular cloning. *Blood* 90, 1997: 5013–21. – 7. Stamenkovic I., Aniot M., Pesando J. M., Seed B.: A lymphocyte molecule implicated in

lymph node homing is a member of the cartilage link protein family. *Cell* 56, 1989: 1057–62. – 8. Zhang J. et al.: CD133 expression associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Mod. Pathol.* 25, 2012: 45–456. – 9. Steffensen K. D., Alvero A. B., Yang Y. et al.: Prevalence of epithelial ovarian cancer stem cells correlates with recurrence in early-stage ovarian cancer. 2011, 620523, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/620523>. – 10. Ferrandina G. et al.: CD133 antigen expression in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2009, 9: 221 <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/221>. – 11. Luo L., Zeng J., Liang B. et al.: Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp. Mol. Pathol.* 91, 2011: 596–602. – 12. He Q. Z. et al.: Isolation and characterization of cancer stem cells from high-grade serous ovarian carcinomas. *Cell Physiol. Biochem.* 33 (1), 2014: 173–84. doi: 10.1159/000356660. Epub 2014 Jan 24.

Adresa autorů: A. B., Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň