



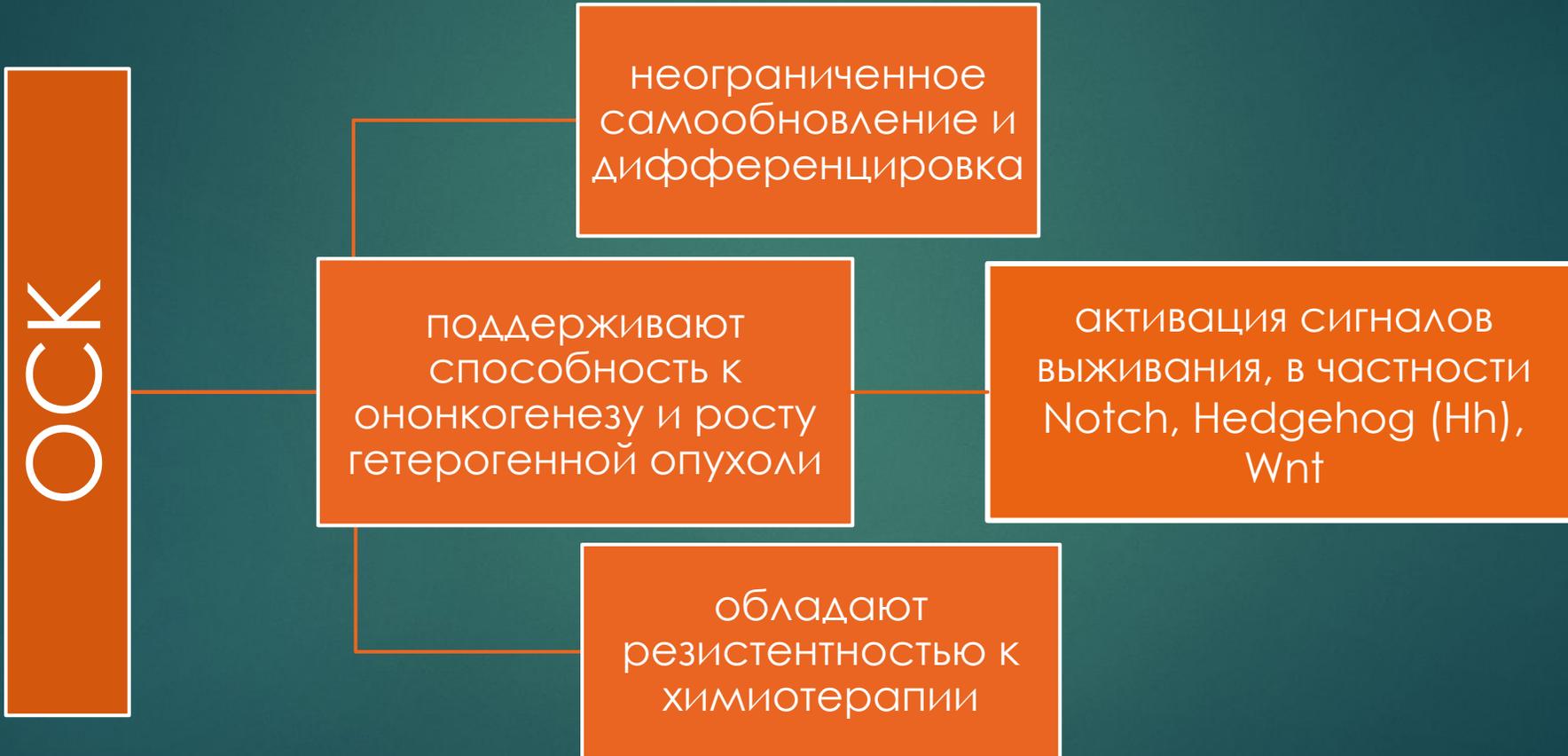
Опухолевые стволовые клетки на примере рака молочной железы

ПОДГОТОВИЛ: ИНТЕРН КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ
МИДИБЕР К.Ю.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ.

- ▶ Стволовая клетка (СК).
- ▶ Побочная популяция, *Side population* (SP).
- ▶ Ниша стволовых клеток.
- ▶ Опухолевая стволовая клетка (ОСК).
- ▶ Метастатическая опухолевая стволовая клетка (МОСК).

АКТУАЛЬНОСТЬ.



Влияние на нишу.

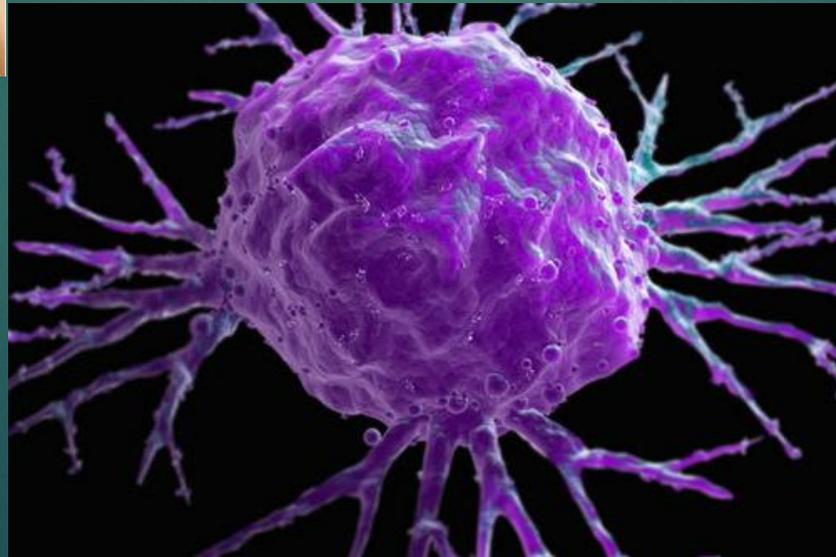


АКТУАЛЬНОСТЬ.

- ▶ Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место среди всех онкологических заболеваний у женщин в мире, в т. ч. и в России. Несмотря на большие достижения в комплексном лечении, к сожалению, отдаленные метастазы рака молочной железы могут развиваться у больных на ранних стадиях заболевания. Данный феномен может быть объяснен новой теорией опухолевых стволовых клеток, способных в течение неограниченного периода времени делиться и поддерживать дальнейшее развитие первичной опухоли.

Роль ОСК в патогенезе РМЖ

CD 24
low

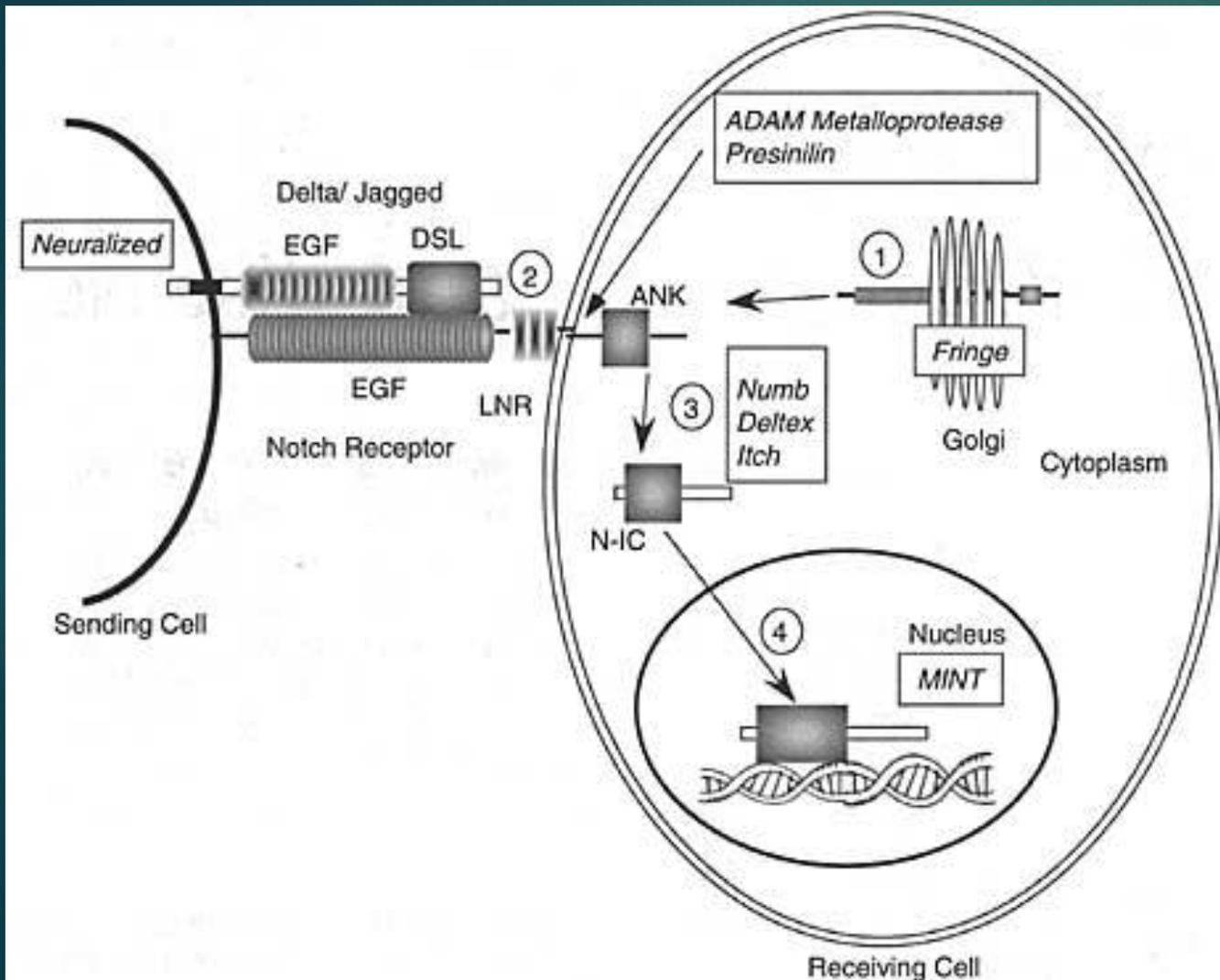


CD 44 +



ALDH1

Влияние на сигнальный путь Notch



Регуляция
апоптоза

Усиление
пролиферации

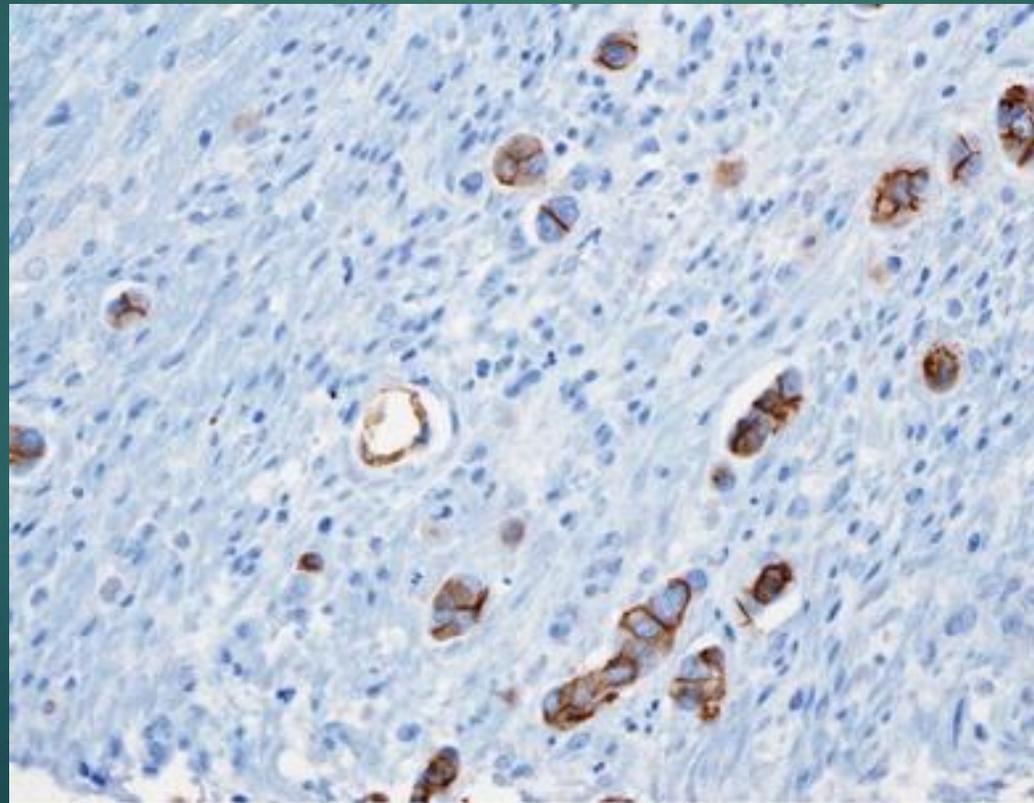
Ослабление
дифференциро
вки

эпителиально-
мезенхимальная
трансформация

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП).

- ▶ Это эволюционно закрепившийся процесс, связанный с переходом от одноклеточных организмов к многоклеточным и обеспечивающий перемещение эмбриональных клеток, дающих начало новым специализированным тканям и органам. Однако при изменении условий существования тканей в постэмбриональном периоде, при воздействии повреждающих факторов, в процессе канцерогенеза возможна активация генетических программ ЭМП.
- ▶ Изменение микроокружения и утрата полярности могут способствовать снижению дифференцировки опухолевых клеток, однако полной утраты тканеспецифических свойств никогда не происходит - при потере дифференцировки эпителиальные опухоли продолжают сохранять часть признаков исходной ткани и способность к редифференцировки. Кроме того, в процессе утраты дифференцировки опухолевых клеток может происходить возобновление синтеза эмбриоспецифических белков, характерных для незрелых клеток.

Отрицательная мембранная и
цитоплазматическая экспрессия белка E-
кадгерина в анапластическом компоненте
протоковой карциномы МЖ.
Иммуногистохимическая реакция Ув. ×200.



Диагностика и прогностическая роль ОСК при РМЖ.

Маркер	Характеристика
Аденозинтрифосфат-связывающий кассетный транспортер G2 (ABC G2)	Мембраноассоциированный белок, физиологической функцией которого является препятствование проникновению ксенобиотиков в клетку. Наличие ABC G2 в клетках РМЖ обуславливает их множественную резистентность к цитостатикам, таким как митоксантрон, производные камптотецина и антрациклиновые антибиотики
CD44	Мембранный гликопротеид (рецептор гиалуроновой кислоты), участвующий в межклеточном взаимодействии, клеточной миграции и адгезии. В клетках РМЖ CD44 участвует в пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, ангиогенезе, а также обеспечивает взаимодействие цитокинов, хемокинов и факторов роста с соответствующими рецепторами
Неприлизин (CD10, CALLA – общий антиген острого лимфобластного лейкоза)	Экспрессируется на мембранах клеток острого лимфобластного лейкоза, В-клеточных лимфом, меланомы, рака легкого и РМЖ. Функции данного маркера достоверно не установлены
Молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM, ESA, CD326)	Трансмембранный гликопротеид, который обеспечивает гомотипическую адгезию эпителиальных клеток, а также принимает участие в пролиферации, дифференциации и миграции эпителиоцитов. EPCAM оказывает негативное влияние на кадгерин-опосредованную адгезию путем уменьшения ассоциации комплекса кадгерин/катенин в цитоскелете. EPCAM экспрессируется в нормальных эпителиальных клетках в значительно меньшем количестве, чем в клетках рака
CD29 (β 1-integrin)	Мембранный рецептор, принимающий участие в клеточной адгезии и метастатическом распространении опухоли
CD133 (prominin-1)	Трансмембранный гликопротеин, который обнаружен в большинстве СКР, но функция его пока неизвестна
ALDH1	Цитозольный фермент, высокая концентрация которого в стволовых клетках РМЖ ассоциируется с резистентностью последних к цитостатикам и неблагоприятным прогнозом течения РМЖ
Рецептор 4-го типа семейства хемокинов CXС (CXCR4, фузин, CD184)	Специфический рецептор для SDF-1 (CXCL12), который принимает участие в гемопоэзе. Гиперэкспрессия CD184 обнаружена во многих злокачественных опухолях, в том числе и РМЖ, и связана с метастатическим поражением органов и тканей с высокой концентрацией CXCL12 (легкие, печень, костный мозг)

Диагностика и прогностическая роль ОСК при РМЖ.

CD 44+

играет важную роль в инвазии множества опухолевых клеток, включая клетки молочной железы, а также в процессах пролиферации и ангиогенеза

CD 24 low

увеличивает способность опухоли к росту и метастазированию

ALDH1

играет важную роль в дифференцировке стволовой клетки

Связь ОСК с метастазированием.

- ▶ По данным некоторых исследований, после проведения иммуногистохимического анализа наличия маркеров CD44+/CD24 low в образцах опухоли, взятых у больных РМЖ, выявлена корреляционная связь между высоким содержанием в первичной опухоли субпопуляции клеток CD44+/CD24 low и наличием отдаленных метастазов РМЖ, особенно в костях.
- ▶ В исследовании F. Yu et al. выявлено, что метастазы в плевре у больных, ранее получавших химиотерапию, содержали большое количество CD44+/CD24 low клеток, что, скорее всего, обусловлено резистентностью стволовых клеток к цитостатическим препаратам, которые и стали причиной метастатического поражения плевры этих пациенток.

Почему нет ответа на терапию ?

- ▶ 1) Стволовые клетки являются неактивно-делящимися; они медленно пролиферируют в фазе G0 клеточного цикла и, следовательно, нечувствительны к химиотерапевтическим препаратам, работающим в активных фазах клеточного цикла.
- ▶ 2) Устойчивость к апоптозу из-за повышенной экспрессии антиапоптотических белков.
- ▶ 3) Наличие транспортных систем как у нормальной СК.
- ▶ 4) Фермент ALDH1, который является молекулярным маркером ОСК-М, способен метаболизировать химиотерапевтические препараты, такие как циклофосфамид, который широко используется в первой линии терапии РМЖ.

Вывод.

- ▶ Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии корреляционной связи между количеством стволовых клеток РМЖ в первичной опухоли и прогнозом течения заболевания. Эта закономерность позволяет предположить, что стволовые клетки РМЖ играют ключевую роль в биологии данного заболевания, и требует разработки новых методов лечения, направленных на девитализацию стволовых клеток РМЖ путем воздействия на мембранные маркеры и сигнальные молекулы, прерывания внутриклеточных сигнальных путей и изменения состава и функций микросреды.

Примеры схем лечения.



специфической антитела P245



CD44+



специфические CD8+ Т-клетки



ALDH1

Примеры схем лечения.



метформин с
антрациклинами



CD44+
CD24 low

