

Macierzyste komórki nowotworowe – charakterystyka i potencjalne znaczenie medyczne

Cancer stem cells – their profile and potential medical significance

Bogdan Dugiello

bogdan.dugiello@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Histologii i Embriologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

Agnieszka Noga

agugulec@gmail.com, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Histologii i Embriologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

Piotr Czekał

pcz@sum.edu.pl, Zakład Cytofizjologii, Katedra Histologii i Embriologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, <http://histologia.slam.katowice.pl>

Streszczenie

Nowotworowe komórki macierzyste (CSC) cechują się nieśmiertelnością, niskim stopniem zróżnicowania i zdolnością do samoodnawiania w guzie nowotworowym, co jest jedną z głównych przyczyn odnowy guza i powstawania przerzutów. CSC wywodzą się prawdopodobnie z komórek macierzystych, które uległy zarówno zmianom genetycznym, jak i epigenetycznym. Spośród komórek raka mózgu, piersi, trzustki i prostaty około 1% posiada cechy charakterystyczne dla komórek macierzystych. Wykazano, że w procesie ich transformacji nowotworowej następują zmiany w funkcjonowaniu ścieżek sygnalizacyjnych, m.in.: Notch, Wnt i Hedgehog. W warunkach prawidłowych ścieżki te uruchamiają transkrypcję genów odpowiedzialnych za właściwości komórek macierzystych. Potencjalnym onkogenem jest gen Bmi1, niezbędny do proliferacji i utrzymania puli CSC.

Na powierzchni CSC następuje ekspresja takich markerów, jak: CD24, CD44 i CD133. Udział CSC w procesie nowotworzenia nie jest do końca jasny. Przypuszcza się, że posiadają one duże możliwości naprawy DNA, co czyni je opornymi na radio- i chemioterapię. Poznanie właściwości CSC ma na celu zwiększenie efektywności terapii przeciwnowotworowych opartych na hamowaniu wzrostu, migracji i lekooporności komórek.

Słowa kluczowe: macierzyste komórki nowotworowe, komórki macierzyste, terapie przeciw-nowotworowe

Abstract

Cancer stem cells (CSC) are marked by immortality, low level of differentiation and ability of self-renewal which is one of the main causes of tumor recurrence and metastasis. CSC possibly derive from stem cells due to genetic and epigenetic changes. Among brain, breast, pancreatic and prostate cancer cells, about 1% of them are similar to stem cells. It was showed that during their malignant transformation, there occurs a dysregulation of signaling pathways like Notch, Wnt and Hedgehog. In normal conditions these pathways activate transcription of genes which are responsible for stem cells characteristics. Bmi-1 is a potential oncogene essential for proliferation and maintenance of CSC's pool size.

On the CSC's surface occurs an expression of markers such as CD24, CD44 and CD133. CSC's contribution to tumor genesis is not clear. It is thought that they have a great ability to repair DNA what makes them resistant to radio- and chemotherapy. Understanding CSC's properties may increase the effectiveness of antitumor therapies based on suppression of cell's growth, migration and drug resistance.

Keywords: cancer stem cells, stem cells, anticancer therapy

1. Macierzyste komórki nowotworowe

Macierzyste komórki nowotworowe (CSC) i komórki macierzyste mają wiele cech wspólnych, m. in.:

- zdolność do samoodnowy;
- wysoką aktywność proliferacyjną;
- obecność swoistych markerów na ich powierzchni;
- długą żywotność (nieśmiertelność);
- zdolność do migracji;

oraz posiadają cechy różnicujące takie, jak:

- odporność na sygnały indukujące apoptozę;
- brak kontroli przez układ odpornościowy;

- zdolność do przerzutowania;
- odporność na leki i radioterapię;
- zdolność do nieograniczonej proliferacji pomimo braku sygnału pobudzającego;
- odporność na sygnały antywzrostowe [1].

Zwiększona ruchliwość komórek CSC sprzyja powstawaniu przerzutów [2]. CSC wykazują ekspresję specyficznych markerów (Tabela 1) [3].

Nie jest do końca jasne, czy CSC powstają z komórek macierzystych w wyniku genetycznej mutacji lub zmian epigenetycznych,

czy też odróżnicowania z somatycznych komórek nowotworowych. Aktualnie przyjmuje się, że CSC powstają w wyniku mutacji genetycznych spowodowanych niestabilnością genetyczną i/lub niekorzystnym wpływem mikro-

środowiska [3]. Dodatkowe mutacje nabyte przez CSC wraz ze zdolnością do samoodnawiania mogą prowadzić do rozwoju złośliwego nowotworu [1, 3-6].

Tabela 1. Występowanie najważniejszych markerów na komórkach CSC w zależności od lokalizacji narządowej [2, 11, 12]

Marker	Lokalizacja nowotworu				
	Gruzoł piersiowy	Płuca	Trzustka	Prostata	Pęcherz moczowy
CD133	+			+	
CD44	+		+	+	+
CD24	+		+		
ALDH1	+	+	+	+	+
ABCG2	+	+		+	
Bmi-1	+			+	
Sca-1	+			+	

CSC mogą dzielić się zarówno symetrycznie, jak i asymetrycznie. W wyniku podziału symetrycznego powstają dwie identyczne komórki potomne, natomiast w wyniku podziału asymetrycznego powstają dwie różniące się komórki [3, 7].

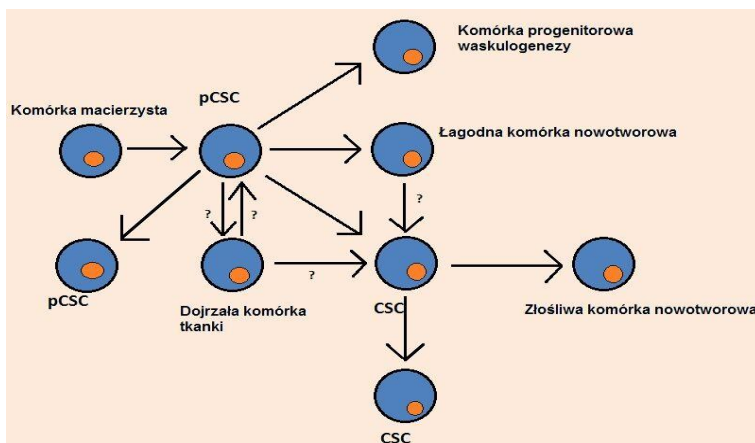
Śród komórek nowotworowych rozwijającego się guza tylko mała subpopulacja (<1%) posiada cechy charakterystyczne dla CSC i znaczną zdolność do tworzenia nowotworu [8]. Mają nieograniczony potencjał prolife-

racyjny, a także są główną przyczyną powstawania przerzutów [9]. Wykazano, że CSC mają zdolność do zainicjowania powstawania guza nowotworowego po wszczepieniu ich do tkanek myszy [10]. Model kancerogenezy z udziałem CSC zakłada, że najważniejszym pośrednim etapem determinującym powstawanie złośliwego lub łagodnego guza mogą być komórki preCSC (Rysunek 1). Mechanizmy determinujące kierunek różnicowania się tych komórek nie zostały w pełni wyjaśnione.

2. Charakterystyka najważniejszych markerów CSC

Na powierzchni CSC zidentyfikowano liczne markery, jednak większość z nich ulega ekspresji nie tylko na komórkach danego nowotworu, ale również na prawidłowych komórkach macierzystych, co zdecydowanie utrudnia wdrożenie nowej metody leczenia onkologicznego. Najbardziej przydatna w celu identyfikacji CSC okazała się glikoproteina CD133, znana również jako Prolin 1 (PROM1). CD133 ulega ekspresji na zdrowych komórkach, jak np.: progenitorowe

komórki nabłonkowe lub komórki brodawki nerkowej, komórki gruczołu mlekowego i ślinianek, ale także na komórkach nowotworowych raka żołądka, prostaty, piersi i glejaków. Prawdopodobnie, CD133 odpowiada za zwiększenie oporności nowotworów na chemioterapię, jednak do tej pory nie jest wykorzystywany, jako wskaźnik prognostyczny pogorszenia stanu zdrowia chorego [2, 11, 12].



Rysunek 1. Schemat powiązań rozwojowych komórek macierzystych, preCSC (*precancerous stem cell*) i CSC (*cancer stem cells*) w przebiegu kancerogenezy, decydujących o kierunku rozwoju guza. Ten model zakłada, że prekursorami CSC są komórki macierzyste [opracowanie własne]

CD44 to glikoproteina pełniąca funkcję receptora kwasu hialuronowego i uczestnicząca w podziałach komórkowych, angiogenezie oraz prezentacji czynników wzrostu, co czyni ją ważnym uczestnikiem kluczowych procesów życiowych komórek prawidłowych i CSC. Występuje na powierzchni CSC w raku piersi, trzustki, pęcherza moczowego i prostaty [2, 11, 12]. Antygen CD24, znany jako HSA lub specyficzny antygen nabłonkowy, ulega ekspresji na limfocytach B i T oraz neuroblastach, keratynocytach i włóknach mięśniowych. Wiąże się z selektyną P obecną na aktywowanych komórkach śródbłonna naczyniowego. Ulega ekspresji na po-

wierzchni CSC raka piersi, trzustki, przełyku i wątroby [2, 11, 12].

Glikoproteina CD105, znana jako endogлина, wchodzi w skład receptora TGF- β i jest obecna na komórkach śródbłonna naczyniowego. U myszy spełnia kluczową rolę już w stadium embrionalnym, ponieważ jej nieobecność powoduje śmierć zarodka [13]. Występuje na powierzchni CSC w raku nerki i może być potencjalnym celem terapii przeciwnowotworowych. Udało się nawet stworzyć szczepionkę DNA zawierającą atenuowane bakterie *Salmonella Typhimurium*, będące nośnikiem CD105, co pozwoliło na zniszczenie komórek nowotworowych oraz naczyń krwionośnych guza [14].

3. Rola sygnalizacji wewnątrzkomórkowej w powstawaniu CSC

Procesy proliferacji i samoodnawiania komórek macierzystych zachodzą dzięki funkcjonowaniu licznych szlaków sygnalizacyjnych. Dysfunkcja tych szlaków może być przyczyną powstania CSC [1]. W regulację samoodnawiania zarówno komórek macierzystych, jak

i CSC zaangażowane są m.in. szlaki: Hedgehog, Wnt i Notch oraz geny supresorowe i onkogenne, np. Bmi-1. Liczne badania sugerują, że przeprogramowanie epigenetyczne (acetylacja histonów i zmiana struktury chromatyny) hamuje aktywność CSC w powstawaniu guza [3].

3.1. Szlak Hedgehog i protoonkogen Bmi-1

Szlak Hedgehog (Hh) odgrywa istotną rolę w regulacji CSC, a mutacja genów składników szlaku indukuje proces nowotworowy. Szlak ten składa się z transbłonowego receptora – Ptch (*Patched*), działającego jako negatywny regulator, aktywatora Smo (*Smoothed*) oraz cytoplazmatycznego kompleksu regulującego czynniki transkrypcyjne z rodziny Gli (Rysunek 2). Prawidłowy przebieg ścieżki sygnalizacyjnej Hh jest zależny od przyłączenia ligandu Hedgehog do receptora Ptch. W wyniku tego Smo aktywuje kaskadę zdarzeń w komórce prowadzącą do translokacji czynników transkrypcyjnych Gli do jądra komórkowego i aktywacji docelowych genów. Aktywacja białka Smo powoduje zwiększenie syntezy Ptch1, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania proliferacji. Natomiast brak stymulacji receptora Ptch przez ligand Hedgehog wpływa hamująco na receptor Smo. Mutacje genu jednego z białek występujących w szlaku oraz nadekspresja liganda Hh powodują niekontrolowaną proliferację CSC [15].

Istnieją dwa główne modele tłumaczące związek rozwoju nowotworu ze szlakiem Hh. Jeden z nich zakłada, że ligandy dla Hh są głównie produkowane przez komórki nowotworowe, które stymulują powstawanie samo-odnawiających się CSC [16]. Drugi sugeruje,

że ligandy dla Hh są nadmiernie wydzielane przez komórki guza, które wpływają na pobliskie komórki zrębu prowadząc do niekontrolowanej proliferacji i wzrostu guza [17]. Pierwszym inhibitorem szlaku Hh była cyklopamina i jej analog KAAD-cyklopamina, które znacznie zmniejszają potencjał proliferacyjny komórek nowotworowych [18].

Defekt w ścieżce Hh powiązany z brakiem ligandu Shh jest utożsamiany z wrodzoną holoprocencefalią [19]. Mutacja genu Ptch1 i Smo jest związana z wystąpieniem raka płaskonabłonkowego płuc oraz rdzeniaka zarodkowego (medulloblastoma), który jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych pojawiających się w okresie dzieciństwa. Udowodniono również, że szlak ten odgrywa istotną rolę w powstawaniu glejaka, raka piersi, przełyku, żołądka, trzustki i prostaty [20]. W przypadku raka przewodu pokarmowego i trzustki udowodniono, że to nie mutacja prowadzi do wystąpienia choroby lecz nieregularna ekspresja ligandu dla ścieżki Hh [21].

Głównym efektem szlaku Hh jest protoonkogen Bmi-1. U myszy, Bmi-1 ma zasadnicze znaczenie w krwiotworzeniu oraz regulacji neuronalnych komórek macierzystych. Natomiast u człowieka bierze udział w regulacji białaczkowych komórek macierzystych, które

ulegają namnożeniu u ludzi w przebiegu ostrej białaczki szpikowej [6]. Ponadto bierze udział w regulacji cyklu komórkowego i starzenia się organizmu, poprzez hamowanie ekspresji genów p16 i p19. Powoduje to zatrzymanie cyklu komórkowego, a także odporność na apoptozę [22].

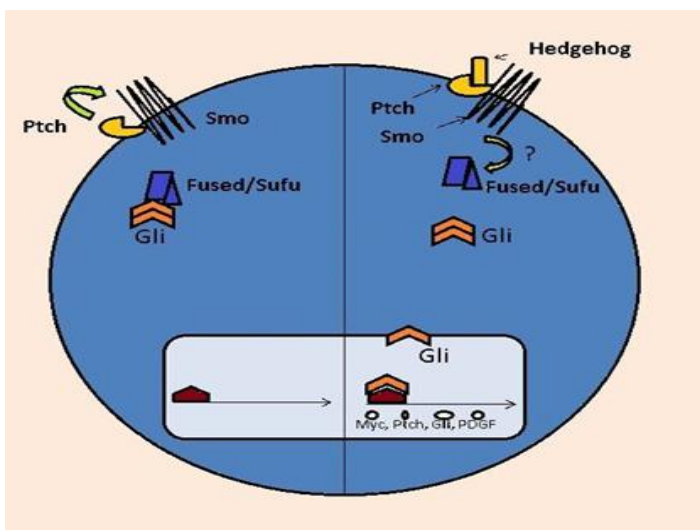
Wzrost aktywności szlaku Hh prowadzi do wzrostu ekspresji protoonkogenu Bmi-1. Nadekspresja Bmi-1 prowadzi do wzrostu aktywności telomerazy (hTERT; *human telo-*

merase reverse transcriptase). Dzięki temu komórki zyskują nieśmiertelność. Ekspresja tego protoonkogenu prowadzi do transformacji komórek, lecz nie wpływa na zablokowanie punktów kontrolnych w podziałach komórkowych [23]. Nadmiar białka Bmi-1 i brak supresorów nowotworowych promuje proliferację komórek i utrudnia ekspresję genów proapoptycznych [24]. Bmi-1 uczestniczy w powstawaniu CSC poprzez indukcję nieśmiertelności w komórkach [25].

3.2. Szlak Wnt

Ścieżka sygnałowa Wnt (Rysunek 3) odgrywa istotną rolę w embriogenezie, proliferacji, różnicowaniu i przeżywalności komórek oraz w utrzymaniu integralności nisz komórek macierzystych. Rozróżniamy ścieżkę niekanoniczną, zależną od jonów wapnia oraz kanoniczną, zależną od beta-kateniny.

Aktywacja ścieżki niekanonicznej następuje poprzez przyłączenie ligandu Wnt do receptora Frizzled, a przekazanie sygnału odbywa się przez aktywację heterodimerycznych białek G z udziałem jonów wapnia. Końcowym etapem jest aktywacja transkrypcji docelowych genów.



Rysunek 2. Regulacja działania szlaku sygnałowego HEDGEHOG w zależności od obecności ligandu i jego braku. W wyniku połączenia ligandu Hh z receptorem Ptch1 następuje aktywacja kaskady zdarzeń prowadząca do translokacji czynników transkrypcyjnych Gli do jądra komórkowego i aktywacji docelowych genów [opracowanie własne]

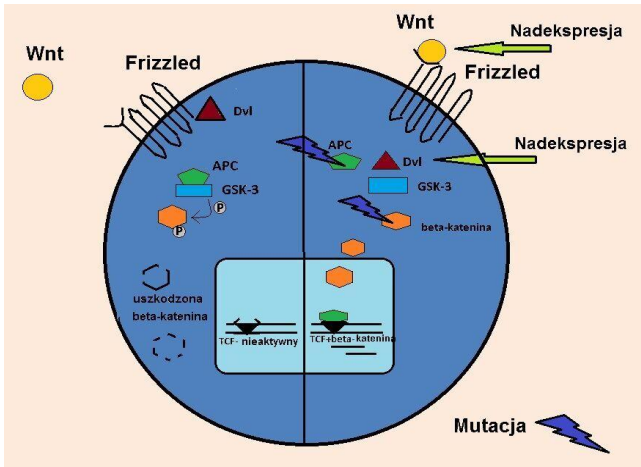
Aktywacja ścieżki Wnt zależnej od beta-kateniny następuje poprzez przyłączenie ligandu Wnt do receptora Frizzled. To powoduje zahamowanie fosforylacji beta-kateniny, dzięki czemu jest ona stabilna i zdolna do aktywacji ekspresji genów docelowych. Przy braku sygnału pobudzającego, ilość beta-kateniny jest utrzymywana na niskim poziomie dzięki aktywności kompleksu degradującego. W jego skład wchodzi m.in. białko APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) oraz kinaza GSK-3 (kinaza 3 syntazy glikogenu). Kompleks ten fosforyluje beta-kateninę, co powoduje, że jest ona niestabilna i niezdolna do aktywacji ekspresji genów docelowych. Mutacja genu kinazy GSK-3 prowadzi do trwałej aktywacji tej ścieżki, poprzez akumulację stabilnej beta-

katenuiny. Podobny efekt występuje w przypadku nadekspresji ligandu Wnt i białka Dvl (*Dishevelled*). W procesie nowotworzenia dominuje ścieżka kanoniczna. Zaburzenia szlaku sygnalizującego Wnt prowadzą do niekontrolowanej proliferacji i tworzenia przerzutów nowotworowych [26].

Ścieżka Wnt może odegrać istotną rolę w powstawaniu raka jelita grubego, prostaty, jajnika oraz białaczki szpikowej. Nadekspresja genów odpowiedzialnych za włączanie szlaku Wnt, powoduje zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia raka gruczołu mlekowego u myszy [1]. Mutacja genu czynnika APC powoduje uszkodzenie kompleksu degradującego β -katenuiny. W konsekwencji jest ona gromadzona w jądrze komórkowym prowadząc do stałego pobudzenia transkrypcji docelowych

genów. Podobny efekt może powstać w wyniku mutacji genu β -kateniny i zwiększeniu jej ilości w formie stabilnej, odpornej na degradację. CSC raka jelita grubego wykazują nadmierną

ekspresję ligandu Wnt [27]. W przypadku raka drobnokomórkowego płuc zaburzenie szlaku Wnt polega na nadekspresji Dvl-3 [28].



Rysunek 3. Regulacja działania szlaku sygnałowego WNT w zależności od pobudzenia receptora Fzd ligandem wnt i jego braku. W wyniku pobudzenia receptora Fzd stabilna beta-katenina powoduje transkrypcję docelowych genów [opracowanie własne]

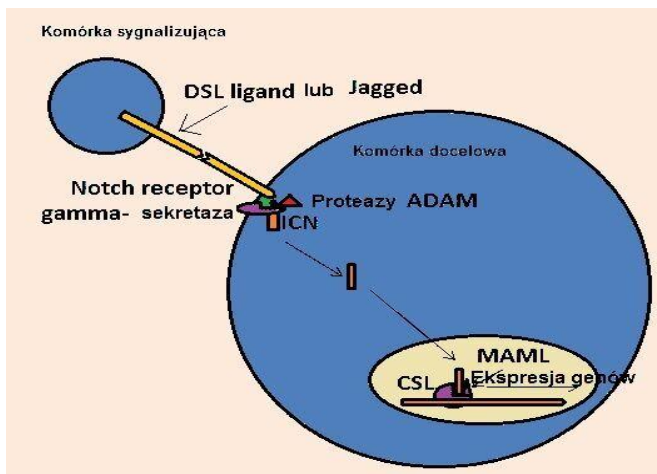
3.3. Szlak Notch

Ścieżka sygnałowa Notch jest ewolucyjnie konserwatywna. Receptory błonowe – białka Notch – występują zarówno u bezkręgowców, jak i kręgowców. Receptory Notch (1-4) są integralnymi białkami błonowymi, składającymi się z trzech domen: zewnątrzkomórkowej, transbłonowej i cytoplazmatycznej. Po połączeniu się jednego z ligandów DSL (*Delta-like1*): DII1, DII3, DII4, Jagged1 lub Jagged2 z jednym z czterech receptorów Notch (1-4) dochodzi do aktywacji ścieżki sygnałowej. To w konsekwencji prowadzi do obróbki proteolitycznej receptora Notch przy udziale gamma sekretazy i proteazy ADAM, i uwolnienia domeny cytoplazmatycznej receptora (ICN). Następnie, domena ICN jest transportowana do jądra komórkowego, gdzie łączy się z czynnikami rodziny CSL i MAML, prowadząc do ekspresji genów docelowych (Rysunek4). Aktywacja tego szlaku jest niezbędna do utrzymywania zdolności komórek macierzystych do samoodnawiania. U ssaków

szlak ten jest zaangażowany głównie w regulację funkcji komórek krwiotwórczych [29].

Ścieżka Notch pełni ważne funkcje w powstawaniu raka szyjki macicy, płuc, okrężnicy, prostaty oraz trzustki. Mutacja ligandu Notch-1 jest odpowiedzialna za wysokie, aż 50% prawdopodobieństwo wystąpienia białaczki szpikowej [30].

W leczeniu glioblastomy i rdzeniaka zarodkowego stosuje się inhibitor gamma sekretazy, powodując spadek liczby CSC, a także zmniejszenie ekspresji genów HES1 i HES5 (geny czynników transkrypcyjnych). W konsekwencji prowadzi to do zahamowania proliferacji CSC oraz do indukcji apoptozy [31, 32]. Ekspresja genu HES1 powoduje zwiększenie inwazyjności CSC, natomiast wzrost aktywności białka Deltex (pozytywny regulator ścieżki Notch) hamuje powstawanie przerzutów [33]. Ponadto wykazano, iż szlak ten pełni ważną rolę w rozwoju unaczynienia nowotworu [5].



Rysunek 4. Regulacja działania ścieżki NOTCH poprzez połączenie ligandu DSL z receptorem Notch. Kompleks ten aktywuje ścieżkę sygnalizacyjną, uwalniając ICN, który aktywuje transkrypcję docelowych genów [opracowanie własne]

4. Macierzyste komórki nowotworowe jako cel terapeutyczny

Hipoteza o udziale CSC w rozwoju chorób nowotworowych jest już na tyle powszechnie akceptowana w świecie medycyny, że trwają próby opracowania skutecznego sposobu na ich wyeliminowanie z organizmu chorego. Poważną przeszkodą w skutecznej terapii jest oporność CSC, zarówno na chemo-, jak i radioterapię. Dlatego też szczególnym zain-

teresowaniem cieszą się możliwości zastosowania zdecydowanie bezpieczniejszej, terapii celowanej. Obecnie badania naukowe koncentrują się na czterech głównych strategiach ukierunkowanych na: markery CSC, transportery ABC, ścieżki sygnałowe oraz mikrośrodowisko CSC [11].

4.1. Terapie celowane w markery CSC

Dotychczasowe badania wykazują, że terapie celowane w markery mają dobrą skuteczność, ale wiążą się z ryzykiem uszkodzenia zarówno CSC, jak i komórek prawidłowych. W badaniach tych użyto przeciwciał łączących się swoiście z CD44 w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML) i raka piersi. Zastosowano

również przeciwciała anti-CD133 w glejaku wielopostaciowym, a następnie naświetlano CSC laserem emitującym fale świetlne w zakresie podczerwieni, dzięki czemu fototermoliza wywołana przez nanorurki zabiła komórki docelowe [34].

4.2. Terapie celowane w transportery ABC

Transportery ABC to białka błonowe zdolne do wiązania i hydrolizy ATP, w wyniku której powstaje energia niezbędna do przemieszczenia substancji przez błonę komórkową. Umożliwiają one komórkom pozbycie się toksyn. Jednak, z drugiej strony, odpowiadają również za oporność nowotworów na chemioterapię [35]. W zjawisku oporności wielolekowej (MDR) uczestniczą takie transportery ABC, jak glikoproteina P (Pgp), BCRP i MRP-1. Pierwsze stosowane w terapiach inhibitory transporterów np. werapamil, chinina oraz cyklosporyna A,

były skierowane przeciwko Pgp [36]. Podczas ostatnich badań zastosowano błękit metylenowy jako fotouczulacz w terapii fotodynamicznej (PDT), zwiększający skuteczność działania doksorubicyny, co zahamowało proliferację komórek nowotworowych oraz spowolniło ich wzrost [37]. Wykazano, że ścieżka sygnałowa Hedgehog reguluje ekspresję MDR1 i BCRP/ABCG2, a cyklopalmina pozwala częściowo spowolnić ich syntezę, dzięki czemu wzrasta efektywność stosowanych leków przeciwnowotworowych [38].

4.3. Terapie celowane w ścieżki sygnałowe

Do ścieżek sygnałowych biorących udział w różnicowaniu, samoodnowie i indukowaniu sygnałów antyapoptotycznych CSC, jak i prawidłowych komórek należą: Notch, Wnt/ β -katenina, Hedgehog, PI3K/Akt, JAK/STAT oraz Nf κ B [11]. W badaniach zastosowano przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko regionowi NRR (*negative regulatory region*) receptora NOTCH3, hamujące działanie ligandów DSL aktywujących ścieżkę NOTCH [39]. Okazało się również, że w raku piersi, w CSC aż 8-krotnie wzrasta aktywność receptora NOTCH4, przewyższając wielokrotnie aktywność NOTCH1. Dlatego też, sugeruje się, że aby zwiększyć efektywność terapii oraz zapobiec nawrotowi guza jej głównym celem powinno być hamowanie NOTCH4 [40].

Ścieżka sygnałowa Hedgehog jest najbardziej aktywna podczas wzrostu i rozwoju komór-

rek. Wraz z ich dojrzewaniem dochodzi do jej stopniowego wyciszenia. W niektórych typach chorób nowotworowych np.: w szpiczaku mnogim, glejaku, raku piersi i prostaty, Hh wykazuje zwiększoną aktywność w CSC. Hamowanie ścieżki Hh poprzez stosowanie shRNA skierowanych przeciwko genowi SMO spowodowało obniżenie częstości przerzutowania, a cyklopalmina lub siRNA działające na SMO, GLI1 i GLI2 (*glioma-associated oncogenes*), których ekspresja na powierzchni CSC była wyraźnie widoczna podczas badań nad nowotworem złośliwym okrężnicy, pozwoliła na zmniejszenie ilości podziałów i indukowanie apoptozy komórek nowotworowych. [41]. Niedawno został zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (FDA) w USA i przyjęty do użytku wismodegib, pierwszy lek hamujący Hh, działający na SMO w leczeniu raka podstawnkomórkowego

skóry (BCC). Trwają badania nad skutecznością innych, podobnie działających związków, jak BMS-833923 (XL139) lub LDE225 w rzedniaku zarodkowym [41, 42].

Szlak Wnt/ β -katenina prawdopodobnie uczestniczy w transkrypcji genu MDR1 odpowiedzialnego za lekooporność CSC. Dlatego modulacja tego szlaku ma kluczowe znaczenie dla efektywności terapii onkologicznych. Wykazano np. że celem działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID), jak np. aspiryny, jest co prawda cyklooksigenaza (COX), jednak jednym z ich potencjalnych celów jest

również hamowanie ścieżki Wnt [43]. Retinoidy lub aktywne formy witaminy D3 rywalizują z β -kateniną o przyłączenie do czynnika transkrypcyjnego TCF aktywującego geny szlaku Wnt [44]. Do celów terapeutycznych użyto również przeciwciał anti-Wnt-1 (w raku jelita grubego) i anti-Wnt-2 (w czerniaku złośliwym), co dało obiecujące rezultaty [45, 46].

Wykazano także, iż szlaki hamujące apoptozę i wzmagające lekooporność nowotworów zależne od Nf κ B, można hamować podając ditiokarbaminian pirolidyny (PDTC) lub paklitaksel z kurkumą [47, 48].

4.4. Terapie celowane w mikrośrodowisko CSC

Mikrośrodowisko CSC stwarza warunki, które będą wpływały na ich przeżywalność. Hipoksja, w jakiej znajdują się komórki pobudza je do wytwarzania czynnika VEGF odpowiedzialnego za angiogenezę, umożliwiającą rozrost nowotworu i powstawanie przerzutów [49]. W celu zahamowania tego procesu u chorych na raka jelita grubego stosuje się bewacyzumab. Naukowcy wykorzystali rów-

nież kolejną cechę tego mikrośrodowiska, jaką jest słabo kwasowe pH pozwalające na transport miceli uformowanych w procesie dializy do komórek nowotworowych, które broniąc się uszkadzają ich rdzeń, dzięki czemu dochodzi do uwolnienia z wnętrza miceli doksykliny działającej przeciwnowotworowo [50].

5. Podsumowanie

W celu zwiększenia skuteczności terapii onkologicznych należy przede wszystkim poznać przyczynę niepowodzeń stosowanych obecnie metod leczenia. Wiadomo, że CSC odgrywają istotną rolę w powstawaniu, rozwoju i nawracaniu nowotworu. Obecnie prace skupiają na pokonaniu lekooporności CSC

oraz odkryciu markera, który pozwoliłby na ich lepszą identyfikację. Terapie eliminujące CSC są nadal w fazie testowej, jednak dają pozytywne rezultaty, co może się przyczynić w przyszłości do znacznej poprawy skuteczności leczenia pacjentów onkologicznych.

Literatura

1. Spillane J. B., Micheal A. Henderson *Cancer stem cells*, A Review Science For Surgeons 77 (2007), s. 464-468
2. Bose, Shenoy, *The Stem Cell versus Cancer and Cancer Stem Cell, Intricate Balance Decides Their Respective Usefulness or Harmfulness in the Biological System*, Stem Cell Research & Therapy, 4 (2014)
3. Read T. A., Fogarty M. P., Markant S. L., McLendon R. E., Wei Z., Ellison D. W., Febbo P. G., Wechsler-Reya R. J. *Cancer Cell* 15, (2009) s.135-147
4. Scherzed A., Hackenberg S., Radeloff A., Froelich K., Rak K., Hagen R., Kleinsasser N. *Human Mesenchymal. Stem Cells Promote Cancer Motility and Cytokine Secretion in vitro*, Cells Tissues Organs, 198 (2013), s. 327-37
5. Gupta P. B., Chaffer C. L., Weinberg R. A. *Cancer stem cells: mirage or reality?* Nat. Med. 15, (2009) s.1010-1012
6. Ailles L. E., Weissman I. L. *Cancer stem cells in solid tumors*, Biotechnology, 18 (2007), s. 460-6
7. Han L., Shi S., Gong T., Zhang Z., Sun X. *Cancer stem cells: therapeutic implications and perspectives in cancer therapy*, Acta Pharmaceutica Sinica B, 3 (2013), s. 65-75
8. Clarke M. F., Dick J. E., Dirks P. B., Eaves C. J., Jamieson C. H., Jones D. L., *Cancer stemcells – perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells*, Cancer Research, 66 (2006), s. 9339-44
9. Alison M. R., Lim S. M., Nicholson L. J., *Cancer stem cells: problems for therapy?* The Journal of Pathology, 223 (2011), s. 147-161
10. Alison M. R., Islam S., Wright N. A. *Stem cells in cancer: instigators and propagators?*, Journal of Cell Science, 123 (2010), s. 2357-2368
11. Chen K., Huang Y., Chen J. *Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges*, Acta Pharmacologica Sinica, 34 (2013), s. 732-740
12. Karsten U., Goletz S. *What makes cancer stem cell markers different?*, Springer Open Journal, 2 (2013)

13. Duff S. E., Li C., Garland J. M., Kumar S. *CD105 is important for angiogenesis: evidence and potential applications*, FASEB Journal, 17 (2003), s. 984-992
14. Jarosz M., Szala S. *Endogлина jako cel terapii przeciwnowotworowej*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 67 (2013), s. 79-89
15. Peacock C. D., Wang Q., Gesell G. S., Corcoran-Chwartz I., Jones E., Kim J., Devereux W. L., Rhodes J. T., Huff C. A., Beachy P. A., Watkins D. N., Matsui W. *Hedgehog signaling maintains a tumor stem cell compartment in multiple myeloma*, Proc Natl Acad Sci USA 104 (2007) s. 4048-4053
16. Jiang J. Hui C. C. *Hedgehog signalling in development and cancer*, Developmental Cell, 15 (2008), s. 801-812
17. Yauch R. L., Gould S. E., Scales S. J., Tang T., Tian H., Ahn C. P. Marshall D., Fu L., Januario T., Kallop D., Nannini-Pepe M., Kotkow K., Marsters J. C., Rubin L. L., de Sauvage F. J. *A paracrine requirement for hedgehog signaling in cancer*, Nature 18 (2008), s. 406-10
18. Varjosalo M., Taipale J. *Hedgehog: functions and mechanisms*, Genes Dev 22 (2008), s. 2454-2472
19. Balordi F., Fishell G. *Hedgehog signaling in the subventricular zone is required for both the maintenance of stem cells and the migration of newborn neurons*, J. Neurosci. 27 (2007), s. 5936-5947
20. Clement V.; Sanchez P. de Tribolet N. et al. *HEDGEHOG-GLII1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity*, Curr Biol 17(2007), s.165-72
21. Eaton S. *Multiple roles for lipids in the Hedgehog signalling pathway*, Nat Rev Mol Cell Biol., 9(2008), s.437-45
22. Mihic-Probst D., Kuster A., Kilgus S., Bode-Lesniewska B., Ingold-Heppner B., Leung C., Storz M., et al. *Consistent expression of the stem cell renewal factor BMI-1 in primary and metastatic melanoma*, Int J Cancer, 121 (2007) s.1764-1770
23. Liu S., Dontu G., Mantle I. D. *Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells*, Cancer Research, 66 (2006), s. 6063-71
24. Lukacs R. U., Memarzadeh S., Wu H., Witte O. N. *Bmi-1 is a crucial regulator of prostate stem cell self-renewal and malignant transformation*, Cell Stem Cell 7 (2010), s.682-693
25. Zhang F., Sui L., Xin T. *Correlations of BMI-1 expression and telomerase activity in ovarian cancer tissues*, Exp Oncol 30 (2008), s.70-74
26. Koziński K., Dobrzyń A. *Szlak sygnałowy Wnt i jego rola w regulacji metabolizmu komórki*, Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 67 (2013), s. 1098-1108
27. Vermeulen L., De Sousa F., Melo E., M. van der Heijden, Cameron K., Joan H. de Jong, Borovski T., Jurriaan B. Tuynman, Todaro M., Merz Ch., Rodermond H., Martin R. Sprick, Kemper K., Dick J. Richel, Stassi G., Medema J. P. *Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment*, Nature Cell Biology, 12 (2010), s. 468-476
28. Klaus A., Birchmeier W. *Wnt signalling and its impact on development and cancer*, Nature Reviews, 8 (2008)
29. Sitnik K., Cichy J. *Udział techniki warunkowej inaktywacji genów opartej na systemie Cre-loxP w postępie wiedzy na temat roli receptorów Notch*, Postępy Biochemii, 52 (2006), s. 49-55
30. Muller J. M., Chevrier L., Cochard S., Meunier A. C., Chadeneau C. *Hedgehog, Notch and Wnt developmental pathways as targets for anti-cancer drugs*, Drug Discov Today Disease Mechanism, 4(2007), s.285-291
31. Fan X., Matsui W., Khaki L., Stearns D., Chun J., Yue-Ming Li, Eberhart C. G. *Notch Pathway Inhibition Depletes Stem-like Cells and Blocks Engraftment in Embryonal Brain Tumors*, Cancer Research, 66 (2006), s. 7445-52
32. Chen J., Kesari, Rooney Ch., Peter R. Strack, Chen J., Shen H., Wu L., Griffin J. D. *Inhibition of Notch Signaling Blocks Growth of Glioblastoma Cell Lines and Tumor*, Neurospheres Genes Cancer, 1 (2010), s. 822-35
33. Zhang P., Yang Y., Nolo R., Zweidler-McKay P. A., Hughes D. P. *Regulation of NOTCH signaling by reciprocal inhibition of HES1 and Deltex 1 and its role in osteosarcoma invasiveness*, Oncogene, 29 (2010), s. 2916-26
34. Wang C. H., Chiou S. H., Chou C. P., Chen Y. C., Huang Y. J., Peng C. A. *Photothermal ablation of glioblastoma stem-like cells targeted by carbon nanotubes conjugated with CD133 monoclonal antibody*, Nanomedicine, 7 (2011), s. 69-79
35. Dean M. *ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells*, Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 14 (2009), s. 3-9
36. Bamburowicz-Klimkowska M., Szutowski M. M. *Strategie walki ze zjawiskiem oporności wielolekowej nowotworów*, Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 1 (2012), s. 1-8
37. Khair A., Chen D., Patil Y., Ma L., Dou Q. P., Shekhar M. P., Panyam J. *Nanoparticle-mediated combination chemotherapy and photodynamic therapy overcomes tumor drug resistance*, Journal of controlled Release, 141 (2010), s. 137-144
38. Sims-Mourtada J., Izzo J. G., Ajani J., Chao K. S. C. *Sonic hedgehog promotes multiple drug resistance by regulation of drug transport*, Oncogene, 26 (2007), s. 5674-5679
39. Li K., Li Y., Wu W., Gordon W. R., Chang D. W., Lu M., Scoggin S., Fu T., Vien L., Histen G., Zheng J., Martin-Hollister R., Duensing T., Singh S., Blacklow S. C., Yao Z., Aster J. C., Zhou B. S. *Modulation of Notch signaling by antibodies specific for the extracellular negative regulatory region of NOTCH3*, The Journal of Biological Chemistry, 283 (2008), s. 8046-8054
40. Harrison H., Farnie G., Howell S. J., Rock R. E., Stylianou S., Brennan K. R., Bundred N. J., Clarke R. B. *Regulation of Breast Cancer Stem Cell Activity by Signalling Through the Notch4 Receptor*, Cancer Research, 70 (2010)

Review and Research on Cancer Treatment

Volume 2, Issue 1 (2016)

41. Merchant A. A., Matsui W. *Targeting Hedgehog – a Cancer Stem Cell Pathway*, Clinical Cancer Research, 16 (2010)
42. Diaz A. Jr, Coughlin C. M., Weil S. C., Fishel J., Gounder M. M., Lawrence S., Azad N., O’Shannessy D. J., Grasso L., Wustner J., Ebel W., Carvajal R. D. *A first-in-human phase I study of MORAb-004, a monoclonal antibody to endosialin in patients with advanced solid tumors*, Clinical Cancer Research, 21 (2014)
43. Novellademunt L., Antas P., Vivian S., Li W. *Targeting Wnt signaling in colorectal cancer. A Review in the Theme: Cell Signaling: Proteins, Pathways and Mechanisms*, American Journal of Physiology – Cell Physiology, 8 (2015), s. 511-521
44. Fang D. et al. *Phosphorylation of β -catenin by AKT promotes β -catenin transcriptional activity*, J. Biol. Chem. 282 (2007), s.11221-11229
45. He B., Reguart N., You L., Mazieres J., Xu Z., Lee A.Y., Mikami I., McCormick F., Jablons D.M. *Blockade of Wnt-1 signaling induces apoptosis in human colorectal cancer cells containing downstream mutations*, Oncogene, 24 (2005), s. 3054-3058
46. You L., He B., Xu Z., Uematsu K., Mazieres J., Naoaki F., Mikami I., Reguart N., McIntosh J.K., Kashani-Sabet M., McCormick F., Jablons D. M. *An anti-Wnt-2 monoclonal antibody induces apoptosis in malignant melanoma cells and inhibits tumor growth*, Cancer Research, 64 (2004)
47. Fan L., Li F., Zhang H., Wang Y., Cheng Ch., Li X., Gu Ch., Wu Ch. *Co-delivery of PDTC and doxorubicin by multifunctional micellar nanoparticles to achieve active targeted drug delivery and overcome multidrug resistance*, Biomaterials, 31 (2010), s. 5634-5642
48. Ganta S., Amiji M., *Coadministration of Paclitaxel and curcumin in nanoemulsion formulations to overcome multidrug resistance in tumor cells*, Molecular pharmaceutics, 6 (2009), s. 928-939
49. Loges S., Schmidt T., Carmeliet P. *Mechanisms of resistance to anti-angiogenic therapy and development of third-generation anti-angiogenic drug candidates*, Genes & Cancer, 1 (2010), s. 12-25
50. Lee E. S., Gao Z., Kim D., Park K., Kwon I. Ch., Bae Y. H. *Super pH-sensitive Multifunctional Polymeric Micelle for Tumor pH Specific TAT Exposure and Multidrug Resistance*, Journal of Controlled Release, 129 (2008), s. 228-236