

Tumor-őssejtek – egy lehetséges forgatókönyv

Kopper László, Hajdú Melinda

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Egyre több megfigyelés támasztja alá azt, hogy a daganatok szomatikus őssejtek-ből, vagy az őssejtek képességeivel rendelkező transzformált progenitor vagy differenciált sejtekből indulnak ki. A kérdés az, hogy egy adott daganat minden sejtje képes-e önmegújításra és így a daganatszövet akár végtelen fenntartására, vagy csak bizonyosak, a daganat-őssejtek. A döntésnek igen nagy lehet a gyakorlati jelentősége, hiszen ha léteznek ezek a rendszert fenntartó sejtek, akkor csak ezeket kell elpusztítani, vagy osztódásukat megakadályozni, minthogy a többi tumorsejt csak néhány utód létrehozására képes. *Magyar Onkológia 50:101–106, 2006*

More and more evidence support that tumors arise from somatic stem cells or from cells, either progenitors or differentiated ones, with the properties of stemness. It is a question whether all tumor cells have the capacity for self-renewal and unlimited growth or only a fraction of them, i.e. the tumor stem cells. The concept is challenging, since the existence of tumor stem cells has an important practical consequence: only stem cells should be removed or stopped in order to control the tumor, while the other cells have temporary proliferative capacity. *Kopper L, Hajdú M. Tumor stem cells – a possible scenario. Hungarian Oncology 50:101–106, 2006*



Ősünk, nem kétséges, a petesejt és a spermium fúziója által létrehozott zigóta, amelyről ismereteink igen-igen csekélyek. Gyakorlati szempontból az őssejteknek három csoportja van: az embrionális őssejtek (a blasztociszta belső sejtrétegéből származnak és a szervezet összes sejtje őseinek tekinthetők), a germinális őssejtek (amelyek a spermiumokat és a petesejteket „termelik”), és a szomatikus őssejtek (melyek egy-egy normális szövet megújulásáért felelősek) (14).

Az a felismerés, hogy az embrionális szövetből eltávolított őssejtek mindhárom csíralemezből differenciálódó sejttypust képesek létrehozni (31), felvetette a szövetek és szervek készítésének ötletét, annak minden etikai problémájával együtt. További fordulópontot jelentett annak igazolása, hogy a már differenciált szövetekben levő őssejtek (szomatikus, felnőtt vagy szöveti) nem csak egy meghatározott sejttypust hozhatnak létre, hanem olyanokat is, amelyek az eredeti szövetben nem voltak. Ez a transzdifferentiáció jelensége (pl. májsejt, vesesejt, szívizomsejt, idegsejt kialakulása csontvelői őssejtből), amelynek az lehet a magya-

rázata, hogy az eredeti helytől eltérő mikrokörnyezet (bölcső, niche) más genomikai (differentiációs) programot indít el. A mikrokörnyezetet főleg a környező sejtek (pl. stromasejtek) által termelt, vagy a matrixban kötött növekedési és/vagy differentiációs faktorok jelentik. Ezek azok, amelyek az őssejtben a túlélés, a proliferáció és a differentiálódás programjait aktiválják (21, 26).

Az őssejtek két legfontosabb tulajdonsága az, hogy képesek megújítani önmagukat, és differentiálódni. Egy őssejtből keletkezhet két őssejt, vagy két differentiált, legalábbis a differentiálódásra elkötelezett (progenitor) sejt, vagy – és talán ez a leggyakoribb – aszimmetrikus oszlással egy ős- és egy differentiált sejt. A lényeg az őssejtkészlet fenntartása, amely a természetes megújulás mellett a pusztulás utáni sejt pótlás forrása is. Ilyen értelemben az őssejtek „halhatatlanok” (immortalizáltak), a gazdaszervezet életét végigkísérő rendszert alkotnak. Valószínűleg minden szövetben vannak őssejtek (kivétel talán a szívizom), az adott szövet összes sejtjeinek legfeljebb 1–2%-át – de inkább kisebb részét – alkotva. Az őssejtek feltételezett alaptulajdonsága az is, hogy károsításokkal szemben rezisztensek (pl. a magas MDR-expresszió miatt) (10). Az őssejtek ritkán osztódnak, zömmel nyugvó fázisban vannak, az adott szövet fenntartásában a gyorsan osztódó progenitor sejtek vesznek részt (amelyekben az MDR-szint már alacsony).

Közlésre érkezett: 2006. május 30.

Elfogadva: 2006. június 1.

Levelezési cím: Dr. Kopper László,
Semmelweis Egyetem, AOK, I. sz. Patológiai és Kísérleti
Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26.,
Tel./Fax: 1-317-0891, e-mail: kopper@korkb1.sote.hu

A daganatokkal kapcsolatban az összejtékdés már évtizedekkel ezelótt felmerült, mégpedig a következő indokok alapján:

- az összejtek és a daganatsejtek közös tulajdonsága a korlátlan proliferáció és a szövetspecifikus differenciációs képesség,
- a klónképzés, azaz az önmeújítás csak a daganatsejtek egy részének sajátja,
- néhány esetben a daganatsejteket differenciálódásra lehet készíteni (32).

Az 1970-es évek közepén főleg normális hemopoetikus összejteket használva alakították ki a klónképzést vizsgáló módszereket (clonogenic assay), amelyeket a daganatkutatásban is alkalmaztak annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy egy adott populáció sejtjeinek mekkora hányada képes klónt létrehozni. Ilyen volt in vitro az agarkolónia-assay, in vivo a lépkolónia-assay, vagy daganatoknál a tüdőkolónia-assay (ami lényegében mesterséges tüdőmetasztázis-modellnek felelt meg). Ezek a vizsgálatok később lelasultak és megakadtak annál a pontnál, hogy az összejtek létezését általában elfogadták, további bizonyíték nélkül. Elfogadták azt is, hogy a metasztázist képző (azaz in vivo klónt képző) sejtek és az összejtek sokban hasonlítanak egymásra, pl. új helyen történt letelepedéskor a mikrokörnyezet mindkét típusú sejt tulajdonságait alapvetően meghatározza. Számtalan bizonyíték utalt arra, hogy a mikrokörnyezet megváltoztatásával (pl. besugárzás, immunszuppresszió, citotoxikus szerek alkalmazása) megváltozik a klónképzés mértéke is (beleértve az áttétképzést).

A normális összejtek és a daganatsejtek közötti kapcsolat témája három kérdést vethet fel:

- Vannak-e különbségek vagy hasonlóságok a megújulóképességük szabályozásában?
- A daganatsejtek összejtekből származnak-e?
- Vannak-e összejtek a tumorban?

Az önmeújító képesség szabályozása

Az összejtek meújítják magukat (azaz osztódnak) azért, hogy megfelelő mennyiségű sejtet szolgáltatassanak az adott szövet funkciójának ellátásához. Az általánosságán túl a szöveti összejtek nem teljesen azonos másolatai egymásnak. Számos összejtípus található pl. a csontvelőben (hosszú életű és rövid életű hemopoetikus összejtek, multipotens progenitor sejtek), amelyek élethossza – nevékből is következően – eltérő, és egyben egyre szűkebb a differenciálódási képességük.

Az összejtek meújulásának szabályozásáról elég keveset tudunk, de a semminél már többet. Ilyen információ az, hogy a „halhatatlanság” egyik letéteményese a telomeráz enzim aktivitása, biztosítva az egymást követő sejtosztódások során a DNS hosszának állandóságát, azt, hogy ne rövidüljön, ne érjen el egy olyan hosszt, amely a sejt osztódási képességével már összeegyeztethetetlen. Egy másik követelmény az összejt túlélésének biztosítása, amelyre a leggyakoribb stratégia

az anti-apoptotikus szabályzók termelése vagy túlermelése (pl. a BCL2 család tagjai, AKT). Daganatok esetében mindkét lehetőséggel gyakran találkozunk. Az összejtek szabályozásában olyan jelutak is megjelentek, amelyekkel a normális sejtéknél eddig kevésbé találkoztunk – a vizsgálatok persze ezekkel kapcsolatban is magasabb sebességre kapcsolak. Ilyen út a Notch-út, a WNT-út és az SHH-út, amelyek az evolúció során megőrzött szabályozási utak (17, 27, 30, 34).

Notch-út

A Notch-család 4 sejt felszíni receptorból és legalább 5 ligandból (Delta-család fehérjéi, Delta-like-1, -3, -4 és/vagy Jagged-1 vagy -2) áll. A ligand kötődése a receptor proteolízisét okozza (ebben részt vesz az ADAM proteázcsalád és a γ -szekretáz), és utóbbi intracelluláris része a sejt-magba vándorol, ahol transzkripciós komplexet képez a CBF-1-gyel (C-promoter binding factor 1). A legismertebb célgénnek a HES (hairy/enhancer of split) családdhoz tartoznak. A HES-fehérjék bázikus helix-loop-helix transzkripciós faktorok, amelyek a differenciációt szabályzó helix-loop-helix fehérjék átiródását gátolják. A Notch-jel valószínűleg azt dönti el, hogy a progenitor sejtek elkötelezzék-e magukat a differenciálódás irányába, vagy maradjanak el nem kötelezettek (3, 19). Az is lehetséges, hogy a Notch-rendszer funkciózavara szerepet játszik bizonyos daganatok, pl. T-sejtes leukémiák és emlőrákok kialakulásában (19, 25).

WNT-út

A jelút a sejt túlélésének szabályozásában vesz részt. A WNT-k extracelluláris fehérjék, amelyek a Frizzled-családdhoz tartozó receptorokhoz kötődnek. A jelek β -katenin segítségével jutnak a sejt-magba. Ha nincs jel (hiányzik vagy nem működik a ligand és/vagy a receptor), akkor egy komplex (APC, GSK3 β , axin, CK1) a β -katenin proteasomális lebontását határozza el. A jel jelenlétében ez a komplex inaktíválódik, és a β -katenin a sejt-magban, pl. TCF/LEF fehérjékkel együtt, cél-géneket aktivál. Ennek az útnak a mutációi gyakran kimutathatók humán tumorokban (12). A β -katenin egyik partnerfehérjéjének, a TCF-4-nek (T-cell factor 4) az aktiválódása a vastagbélrák kialakulásának korai lépése lehet. (A TCF-4 feltételesen részt vesz a normális vastagbélhám kriptáiban az összejtek szabályozásában.) A β -katenin megmaradásának és sejt-magi transzlokációjának hátterében elsősorban az APC (adenomatosus polyposis coli) funkcióvesztése áll, amelyet a vastagbélhám „gate-keeper”, azaz rendszert védelmező fehérjéjének tartanak. A β -katenin egyben kikapcsolja az E-kadherint annak gátlója, a SLUG aktiválásával. Az E-kadherin vesztése pedig azt jelenti, hogy a hámsejtek összekapcsolódása megszűnik, a migrációs képességük, amelyet persze más is befolyásol, visszatér. Ez epiteliálist-mezenchimális fenotípusváltást jelent, elősegítve az inváziót (7).

Sonic hedgehog (SHH) út

Ez az út az ontogenezis során a korai mezoderma keletkezését segíti elő. Az aktiválásért sejt-sejt kapcsolat és szolubilis ligand a felelős. Emlősökben a hedgehog családnak legalább 3 tagja van: Desert, Indian és Sonic. Az utóbbi a leggyakrabban expresszált forma. A PTC (Patched) receptorhoz valószínűleg SMO (Smoothed) fehérje kapcsolódik. Ligand hiányában a PTC gátolja a SMO-t, míg a ligand bekötődésével a gátlás megszűnik, és az SMO-k a GLI-családhoz tartozó transzkripciós faktorokat aktiválják. Emlősökben az SHH a primitív hemopoetikus sejtek proliferációját a BMP-4-en (bone morphogenic protein) keresztül szabályozza (4). Ennek az útnak a hibája tényező lehet a medulloblastoma és a bazálsejtes rák kialakulásában. (Egérben az SHH-aktiváció szabályozásának megzavarásával a kisagyban medulloblastomát lehet indukálni.)

Daganatsejtek keletkezése őssejtekből

Annak a feltételezésnek, hogy a daganatok őssejtekből keletkeznek egyik oka az, hogy az őssejtek már rendelkeznek az örök önmegújító képességgel (halhatatlanság, immortalizáció), így „egyszerűbb” összegyűjteniük a daganatok kialakulásához vezető szabályozási hibamennyiséget, mint ha az önmegújító programot is aktiválni kellene egy már differenciált sejtben. Hasonló a másik érv is, hogy t.i. az őssejtek jóval hosszabb életűek, mint a differenciált sejtek, tehát inkább van lehetőségük arra, hogy a kritikus szabályozási hibamennyiséget felhalmozzák. Persze nem lehet kizárni, hogy valamilyen fokban elkötelezett (progenitor) vagy differenciált sejtekben újra aktiválódik az önmegújító képesség.

A hemopoetikus rendszer mindkettőre szolgáltat példát: a célsejt lehet őssejt is és progenitorsejt is. AML-ben az egyik gyakori kromoszómahiba a t:8,21, amely a leukémiás sejtekben az AML1-ETO fúziós fehérje termelődéshez vezet. Ezt a hibát a remisszióban levő betegnél a hemopoetikus őssejtekben ki lehetett mutatni. Sem az őssejtek, sem azok leszármazottai nem voltak leukémiásak, és in vitro normális mieloeritroid sejtekké differenciálódtak (23). Ez azt jelenti, hogy az őssejtek rendelkeztek ezzel a génhibával, de a daganat kialakulásához más hibákra is szükség volt. Ebben a vizsgálatban a normális hemopoetikus őssejtek fenotípusa CD34+CD38-Thy1+, míg a leukémiás blasztoké CD34+CD38-Thy1-. A leukémiás transzformáció tehát vagy a Thy1- progenitorsejtekben, vagy azokban az őssejtekben történt, amelyek megszüntették a Thy1 expresszióját.

Általános vélemény, hogy a daganatok egy transzformált sejtől, a jelenlegi koncepció szerint tumor-őssejtől indulnak ki. A „transzformáció”, azaz a kritikus szabályozási zavar kialakításában, és így a tumor-őssejt létrejöttében szerepet játszhatnak a sejt-fúziók (pl. génhibákkal rendelkező differenciált sejt fúziója őssejtekkel) és a horizontális géntranszfer (pl. apoptotikus sejtekből genetikai anyag átkerülése és beépülése őssejtekbe) (5).

Őssejtek a daganatban

A fentiek szerint a daganatok olyan abnormis szövetek, amelyek egy sejt leszármazottaiból épülnek fel. Ezekben a sejtekben fokozatosan az alapvető sejt-funkciók (proliferáció, sejtthalál, hibajavítás, kapcsolat a környezettel) szabályozását érintő genetikai és epigenetikai hibák halmozódnak fel. A daganatban a sejtek fenotípusukban eltérőek (heterogének), megjelenésükben általában különböző differenciáltsági szintet mutatnak. (Ezt értékeli a „grade”.) Míg a normális őssejteknek normális organogén (szövetet kialakító) programjuk van, ez a daganatsejtekben károsodott. Az eredmény: hibás organogenezis. Felmerülhet a kérdés, hogy adott daganatot az azt felépítő minden sejt képes-e fenntartani, vagy csak bizonyosak, és ugyanez vonatkozik a metasztatizáló képességre is. (Emlékezzünk a 70-es évek klonogén sejtjeire!) Az egyik lehetőség az, hogy csak a sejtek kicsiny százaléka fenntartó, a másik szerint pedig minden sejt, de adott mikrokörnyezetben csak néhány viselkedik őssejtként.

Az a tény, hogy a daganatsejteknek csak kis része képes hosszantartó proliferációra - azaz tumoros klón vagy góc létrehozására -, felhívta a figyelmet a daganatok funkcionális heterogenitására és ezzel az őssejtek lehetőségére. A funkcionális heterogenitás magyarázatára két sejtproliferációs modellt javasoltak. A sztochasztikus modell szerint a populációban az önmegújítási versus differenciálódási képesség véletlenszerűen oszlik el. Így minden tumorsejt rendelkezik a hosszantartó proliferáció alacsony, de egyenlő lehetőségével jelentő szintjével, ezért potenciálisan őssejtként viselkedik. Nyilván csak azok a sejtek képesek a daganat fenntartására, amelyekben az önmegújító képesség megőrzött. Ezzel szemben az őssejt modell szerint a daganatban a sejtek eltérő önmegújító és proliferációs képességgel rendelkeznek. Következésképpen csak a sejtek meghatározott csoportja képes a daganat és abban a sejt-hierarchia (vagy az említett heterogenitás) létrehozására. E két elképzelés természetesen eltérő terápiás konzekvenciával jár. Míg az elsőnél minden sejt terápiás célpont, addig az utóbbinál csak a daganatot létrehozók (27, 36).

Human AML esetében kimutatták, hogy csak a CD34+CD38- populáció hozott létre daganatot immunodeficiens NOD/SCID (non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency) egerekben. Ezek a sejtek a leukémiasejtek 0,2%-át képviselték (27). A szolid tumorok közül emlőrákokban - ha a daganatsejteket a stromasejtektől elválasztották - csak az ESA+CD44+CD24- daganatsejtek (az összes 2%-a) vezettek daganathoz immunuszupprimált állatokban. A funkcionális különbségek ellenére morfológiailag a sejtek között különbséget nem lehetett tenni (9).

Embriionális őssejtek és daganataik

Az embriionális őssejtek primordiális csirasejtekből származnak. Benignus daganataik a teratomák, melyek rendszerint a petefészekben fordulnak elő,

ahol olyan oocitákból származnak, amelyek partenogenezis után dezorganizált embrionális szövetet képeznek. A herében viszont ugyanezek a tumorok igen malignusak, ezek a klasszikus összejtumornak tekinthető teratocarcinómák. Ezekben található az embrionális carcinosarcoma, melyek rezidens tumoros sejtek, valamint a mindhárom csíralemezből származó differenciált sejtek/szövetek. A teratocarcinómát az embriogenezis karikatúrájaként emlegetik. Az embrionális összejtek a gyermekkorú daganatokban is tetten érhetők (pl. Wilms-tumor, neuroblastoma).

Az embrionális összejtekkel tervezett terápiának az az elvi veszélye, hogy a szervezetbe került teljesen differenciálatlan összejtek az organogenezis programját akarják végrehajtani, azonban a megfelelő szabályozás nélkül daganat, pl. teratoma lehet a végeredmény. Ezt a veszélyt számos trükkkel próbálják kivédeni.

Össejtek a leukémiákban

Több mint fél évszázada merült fel először csontvelő-rekonstitúciós kísérletekben, hogy léteznek hemopoetikus összejtek (HSC), később pedig azonosították a jóval differenciáltabb progenitor sejteket. A hemopoetikus összejtek a csontvelőben sajátos mikrokörnyezetben (össejt-bölcső) találhatók, melyben oszteoblasztok, extracelluláris matrix, növekedési faktorok és egyéb sejtek támogatják az összejteket (15). Leukémiás összejteket azonosítottak AML-en kívül ALL-ben és CML-ben, és ezek, érdekes módon, a leukémia fenotípusától függetlenül utánozták a normális HSC-t, beleértve a CD34 + CD38- fenotípust (6).

Számos kísérlet történt annak eldöntésére, hogy minden leukémia összejtekből indul-e ki, vagy sem. Ezek elsősorban onkogénekkel (pl. MLL-ENL, MOZ-TIF2, BCR-ABL) transzformált sejtvonalakon történtek. A részletek nélkül leszögezhetjük, hogy forrásként – a már említett AML-példához hasonlóan – összejtek is, és progenitor sejtek is szolgálhatnak. [MLL-ENL (mixed-lineage leukemia – eleven nineteen leukemia; MOZ-TIF2 (monocytic leukemia zinc finger protein – transcriptional intermediary factor 2)]

A hemopoetikus összejtek kialakulásának, differenciációjának, önmegújító képességének, plaszticitásának molekuláris mechanizmusa alig ismert. Megpróbálták meghatározni az „össejt-ség” génexpressziós profilját, azonban az eddigi eredmények igen eltérőek.

Össejtek és agydaganatok

Nem is olyan régen még azt gondolták, hogy a neurogenesis az embrionális életben befejeződik, de az utóbbi években kiderült, hogy bizonyos mértékig az agy egyes területein felnőtt korban is megmarad. Igazolták, hogy léteznek idegi összejtek, amelyekből in vitro mindhárom sejtípus (neuronok, asztrociták és oligodendrociták) keletkezhet. Nyugvó összejtek találhatók a hippocampusban, a szubventrikuláris zónában és a bulbus olfactoriusban.

Az idegi összejtek azonosításában használt leggyakoribb markerek a nestin, Musashi-1, CD44 és CD133. Mindegyiket kimutatták gyerek- vagy felnőttkori agydaganatokban. A nestin, intermedier filamentum, a fejlődő emlősej differenciálatlan sejtjeiben, születés után a szubventrikuláris zónában és az érendotéliumban található. A Musashi-1 neurális RNS-kötő fehérje, erőteljesen expresszálódik mind főtális, mind felnőtt emlős idegi összejtekben. A CD44 sejtadhéziós molekula, expressziója normális, reaktív és daganatos asztrocitákban egyaránt megtalálható. A CD44 + CD24- fenotípust daganat-össejtek izolálására is használták. A CD133 transzmembrán sejt felszíni fehérje (eredetileg hemopoetikus sejt markernek írták le) a humán idegi összejtek jellemzője. Agydaganatokból izolált CD133 + nestin + sejtek in vitro klónokat (neurosphera) képeztek, in vivo pedig tumort hoztak létre NOD-SCID egerekben. A CD133- sejtekkel nem lehetett daganatot előidézni. Az egyéb tényezők közül lehetséges, hogy pl. a primitív neuroektodermális tumorokban a daganatsejtek proliferációs és migrációs képességét (éppenséggel e két funkció váltását) az NG2 (chondroitin sulphate proteoglycan neuronal/ glial 2) és a GD3 (gangliozid típus) befolyásolja (11, 24). A neurális összejtek szabályozásában szerepet tulajdonítanak a transzkripciót gátló BMI-1-nek is (számos agydaganatban expresszálódik), vagy a nucleosteminnek.

Össejtek és emlőrák

Feltételezik, hogy a normális emlőben a lúminális és mioepiteliális sejtek közös, pluripotens összejtekből származnak. Az összejtek és a hormonális státus kapcsolatát vizsgálva Clarke (8) azt javasolja, hogy az emlő összejtjeit két csoportba sorolják. A primitív ER α /PR-negatív összejtek a fejlődéshez, a rövidebb életű ER α /PR-pozitív összejtek a szöveti homeosztázis fenntartásához szükségesek (a menstruációs ciklus során). Ezekből a sejtekből származhatnak az ER α + és ER α - tumorok (16).

Az emlőben az összejtek „sorsát” tekintve feltételezik, hogy az el nem kötelezett összejtekre jellemzőek a kadherine és az integrine, majd az elköteleződéssel (transit-amplifying progenitors, TAP) rövidül az életidő, markerként megjelenik a p21^{cip}, Musashi-1, CK19, a következő differenciációs lépésben a CK18 és CK14, míg eltűnik az EMA és CALLA, lehetnek szteroid-receptorok, majd a legelkötelezettebb SCA1 + progenitor sejtekből keletkeznek a lúminális és mioepiteliális sejtek. A xenotranszplantált emlőrákokról izolálták azokat a CD44 + CD24- sejteket, melyek egyéb epiteliális markerrel nem rendelkeztek, sokkal könnyebben képeztek daganatot, mint a más fenotípusú sejtek. Az így létrejött daganatok ugyanazt a fenotípusos heterogenitást mutatták, mint az eredeti humán tumor (1). Az emlőrákok valószínűleg a TAP populációból származnak, és CD44 + CD24- fenotípussal rendelkeznek. Lehet, hogy a BRCA-1 gén terméke is szabályozza az összejtek aktivitását (35, 37).

Őssejtek és egyéb tumorok

A prosztatahámsejtek is valószínűleg őssejtekből származnak, melyek CD133+-ak és nem expresszálnak androgénreceptort. Ennek alapján feltételezik, hogy az anti-androgén kezelés nem pusztítja el az őssejtekből kiinduló daganatsejteket (28).

A máj esetében a daganat kiindulásaként több sejtféleséget is feltételeznek. A hepatocitavesztésre normálisan a hepatociták maguk reagálnak. A hepatocelluláris carcinoma forrásaként a Hering-csatorna sejtei és ezek leszármazottai (oválsejtek, hepatikus progenitor sejtek), a cholangiocelluláris carcinoma esetében az interlobuláris ductusok hámsejtjei a leggyanúsabbak (2).

Egérmodellen Kim és mtsai feltételezik, hogy a tüdőben őssejtek találhatók a ductus bronchioalveolarisban. Ezek az SCA-1 + CD34+ fenotípusú sejtek differenciálódhatnak Clara-sejtekké, valamint I-es és II-es típusú alveoláris sejté, és lehetnek forrásai a nem-kissejtes tüdőráknak (18).

Őssejtek és progresszió

A malignus fenotípust a lokális és regionális terjedés mellett az áttétképzés jelenti. Utóbbi igen kis határfokú esemény abból a szempontból, hogy a keringésbe került daganatsejteknek csak igen kicsiny hányada képes áttétet képezni. Vagy azért, mert a terjedés hosszú útja alatt a zömük elpusztul, vagy mert csupán töredékük, a tumor-őssejtek tesznek ennek eleget.

A migrálóőssejt-koncepció szerint, a vastagbélrák kialakulását modellnek tekintve, először a WNT-célpontok közül azoknak az expressziója fokozódik, amelyek az őssejtséggel és a proliferációval kapcsolatosak, és ez a szint a tumor progressziója során végig megmarad. Ezt követik azok a gének, amelyek az epiteliális-mezenchimális átalakulásért felelősek. Utóbbiak főleg a tumor-gazdaszervezet határán jelennek meg, és fontos szerepet játszanak a metasztatizálásban. Ilyen pl. a SLUG (az E-kadherin transzkripciójának gátlója), az L1CAM (adhéziós molekula), LAMC2 (a laminin $\gamma 2$ láncát kódolja) és mások (ILK, SNAIL, ZEB1, TWIST1) – mindegyik a hámsejtek migrációjának stimulálója. Mindkét fázisban kulcs lépés a β -katenin sejtmagi felhalmozódása, de természetesen más, elsősorban mikrokörnyezeti tényezők is lényeges közreműködők (pl. HGF, EGF, TGF- β). Elképzelhető, hogy e szereplők mindegyike terápiás célpont lesz (7).

BMI-1-re szükség van a szomatikus őssejtek fennmaradásához, mert gátolja a p16^{INK4a} és p19^{ARF} géneket, amelyek korai sejttöregedést és sejthalált indukálnak. Újabban, összehasonlítva az idegi őssejtekben a BMI-1 által szabályozott úton szereplő gének és egy egér prosztatarák metasztatizálásában szereplő gének expresszióját, 11 génből álló csoportot találtak, amelyet jellemzőnek tartanak az igen malignus daganatokra, beleértve a kiújulás fokozott esélyét. Bár a feltételezett prognosztikai szerep még bizonyításra vár, a vizsgálat támogatja azt a feltételezést, hogy az őssejtek és/vagy progenitor sejtek felelősek az áttétképzésért és a kiújulásért (13).

Egy másik vizsgálat alapján feltételezik, hogy az SDF1-CXCR4 (stromal cell-derived factor – CXC chemokine receptor 4) tengely fontos szabályzója nem csak az őssejtek vándorlásának, hanem a metasztatizálásnak is (20).

Őssejtek és terápia

Alapkérdés: van-e olyan kulcsfontosságú különbség a normális és a daganatos őssejtek között, amely terápiásan kihasználható lenne? A próbálkozások jeleként említhető az SHH-út gátlása ciklopaminnal vagy ciklopamin-analógokkal medulloblastomában, vagy a Notch-út befolyásolása γ -szekretáz-gátlókkal (29, 33). Ez a stratégia azért is érdemel kiemelkedő figyelmet, mert a daganatok kezelésében a jelenleg alkalmazott gyógyszerek elérték teljesítőképességük határát.

A terápia hatékonyságának nem kis problémája az, hogy az őssejtek, így feltehetően a daganat-őssejtek is nyugvó állapotban vannak és jelentős a gyógyszerekkel szembeni rezisztenciájuk. Ennek egyik jele, hogy a xenobiotikumok elleni védekezőképességük – pl. ATP-binding cassette transporters – igen aktív. Például az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP-ABCG2) számos őssejtben kimutatható, így a hemopoetikus őssejtben is, és ennek differenciálódásával az expressziója jelentősen csökkent. Valószínű, hogy a daganatos őssejtek megőrizték ezt a képességüket. Azt is kimutatták azonban, hogy az ABCG2+ és az ABCG2-sejtek daganatképző képessége hasonló. További vizsgálatok szükségesek e család tagjai (ABCG2, ABCB1/MDR-1, ABCC1, ABCA2) és az őssejtek kapcsolatának tisztázására (37).

Konklúzió

A kérdés, hogy vannak-e a daganatokban őssejtek, eldöntésre vár. A döntésnek pedig igen nagy a gyakorlati jelentősége, hiszen ha léteznek ezek a rendszert fenntartó sejtek, akkor csak ezeket kell elpusztítani, vagy osztódásukat megakadályozni, hiszen a többi tumorsejt csak néhány utód létrehozására képes.

Irodalom

1. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:3983-3988, 2003
2. Alison MR, Lovell MJ. Liver cancer: the role of stem cells. *Cell Prolif* 38:407-421, 2005
3. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 284:770, 1999
4. Bhardwaj G, Murdoch B, Wu D, et al. Sonic hedgehog induces the proliferation of primitive human hematopoietic cells via BMP regulation. *Nat Immunol* 2:172, 2001
5. Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, et al. The origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat Rev Cancer* 5:899-904, 2005
6. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 3:730-737, 1997

7. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, et al. Migrating cancer stem cells – an integrated concept of malignant tumor progression. *Nat Rev Cancer* 5:744-749, 2005
8. Clarke RB. Isolation and characterization of human mammary stem cells. *Cell Prolif* 38:375-386, 2005
9. Dick JE. Breast cancer stem cells revealed. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:3547, 2003
10. Donnenberg VS, Donnenberg AD. Multiple drug resistance in cancer revisited: the cancer stem cell hypothesis. *J Clin Pharmacol* 45:872-877, 2005
11. Galderisi U, Cipollaro M, Giordano A. Stem cells and brain cancer. *Cell Death Diff* 13:5-11, 2006
12. Gat U, DasGupta R, Deegenstein I, et al. De novo hair follicle morphogenesis and hair tumor in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* 95:605-614, 1998
13. Glinksky GV, Berezovska O, Glinksky AB. Microarray analysis identifies a death-from-cancer signature predicting therapy failure in patients with multiple types of cancer. *J Clin Invest* 115:1503-1521, 2005
14. Gudjonsson T, Magnusson MK. Stem cell biology and the cellular pathways of carcinogenesis. *APMIS* 113:922-929, 2005
15. Huntly BJ, Gilliland DG. Leukemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. *Nat Rev Cancer* 5:311-321, 2005
16. Kalirai H, Clarke RB. Human breast epithelial stem cells and their regulation. *J Pathol* 208:7-16, 2006
17. Karanu FN, Murdoch B, Gallacher L, et al. The Notch ligand Jagged-1 represents a novel growth factor of human hematopoietic stem cells. *J Exp Med* 192:1365-1372, 2000
18. Kim CFB, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 121:823-835, 2005
19. Kojika S, Griffin JD. Notch receptors and hematopoiesis. *Exp Hematol* 29:1041, 2001
20. Kucia M, Recca R, Miekus K, et al. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms. Pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem Cells* 23:879-894, 2005
21. Liu BB, Qin LX, Liu YK. Adult stem cells and cancer stem cells: tie in or tear apart? *J Cancer Res Clin Oncol* 131:631-638, 2005
22. Mitjavila-Garcia MT, Simonin C, Peschanski M. Embryonic stem cells: meeting the needs for cell therapy. *Adv Drug Delivery Rev* 57:1935-1943, 2005
23. Miyamoto T, Weissman IL, Akashi K. AML1/ETO expressing nonleukemic stem cells in acute myelogenous leukemia with 8;21 chromosomal translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:7521-7526, 2000
24. Pilkington GJ. Cancer stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Prolif* 38:423-433, 2005
25. Politi K, Feirt N, Kitajewski J. Notch in mammary gland development and breast cancer. *Semin Cancer Biol* 14:341-347, 2004
26. Preston SL, Alison MR, Forbes SJ, et al. The new stem cell biology: something for everyone. *J Clin Pathol Mol Pathol* 56:86-96, 2003
27. Reya T, Morrison RJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 414:105-111, 2001
28. Rizzo S, Attard G, Hudson DL. Prostate epithelial stem cells. *Cell Prolif* 38:363-374, 2005
29. Romer JT, Kimura H, Magdaleno S, et al. Suppression of the SHH pathway using a small molecule inhibitor eliminates medulloblastoma in Ptc1 +/- p53-/- mice. *Cancer Cell* 6:229-240, 2004
30. Taipale J, Beachy PA. The Hedgehog and Wnt signaling pathways in cancer. *Nature* 411:349-354, 2001
31. Thomson JA, Ilskovitz-Eldor M, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 282:1145-1147, 1998
32. Trosko JE, Chang CC. Stem cell theory of carcinogenesis. *Toxicol Lett* 49:283, 1989
33. Van Es JH, van Gijn ME, Riccio O, et al. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature* 435:959-963, 2005
34. Varnum-Finney B, Xu L, Brasheim-Stein C, et al. Pluripotent, cytokine-dependent, hematopoietic stem cells are immortalized by constitutive Notch signaling. *Nat Med* 6:1278-1281, 2000
35. Villadsen R. In search of a stem cell hierarchy in the human breast and its relevance to breast cancer evolution. *APMIS* 113:903-921, 2005
36. Wang JCY, Dick JE. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends Cell Biol* 15:494-501, 2005
37. Woodward WA, Chen MS, Behbod F, Rosen JM. On mammary stem cells. *J Cell Sci* 118:3585-3594, 2005
38. Zhang M, Rosen JM. Stem cells in the etiology and treatment of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 16, 60-64, 2006