

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



Ю.А. Гриневич

Адрес:  
Гриневич Юрий Акимович  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака

**Ключевые слова:** опухолевые  
стволовые клетки, таргетная те-  
рапия, иммунотерапия.

В данном обзоре литературы описаны маркеры, используемые в настоящее время для идентификации опухолевых стволовых клеток (ОСК) при различных локализациях опухолевого роста. Поверхностные маркеры оказываются различными для разных типов опухолей. Основными поверхностными маркерами ОСК солидных опухолей считаются CD133, CD44 и CD24 и антиген фенотипа клеток эпителия (epithelial specific antigen — ESA<sup>+</sup>). Вместе с тем все еще нельзя признать наличие уникальных маркеров ОСК для различных локализаций солидных опухолей. При использовании таргетной специфической иммунной терапии, направленной против ОСК, применение принятой противоопухолевой химио- и лучевой терапии не исключается. Наоборот, таргетирование клеток, несущих маркеры CD133<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, гуманизированными моноклональными антителами против них в комбинации с химиотерапией (циклофосфамид, доксорубицин) позволяет добиваться существенного повышения эффективности лечения больных с агрессивными формами рака.

## ВВЕДЕНИЕ

Проведенными в последнее десятилетие статистическими исследованиями в Национальном институте рака постулируется, что наиболее объективным критерием оценки состояния оказания медицинской помощи больным онкологического профиля является не столько летальность до года с момента установления диагноза и начала лечения, сколько 5-летняя выживаемость [1]. Этот показатель, по мнению авторов, отображает практически все аспекты лечебно-диагностического процесса в том или ином регионе Украины. Авторам приходится констатировать, что в Украине на протяжении последних десятилетий популяционная 5-летняя выживаемость пациентов онкологического профиля все еще сохраняется на уровне в 1,5–3 раза ниже (в зависимости от локализации опухоли), чем в США и экономично развитых странах Европы.

Становится очевидным, что существенно повысить выживаемость больных со злокачественными новообразованиями с помощью только основного лечения (хирургического, лучевого, химиотерапии и их комбинаций) уже практически нереально в силу того, что такая тактика достигла своего предела, стала национальным стандартом и значимо не меняется, а ранняя диагностика не гарантирует результатов лечения без последующего возникновения рецидивов или метастазов. Вместе с тем персонализированное лечение с включением таргетной иммунотерапии или других

видов адьювантной иммунотерапии, направленной на повышение противоопухолевой резистентности организма больных, позволяет преодолеть порог 5-летней выживаемости [2, 25]. Очевидно, что традиционные типы лечения (химио- и радиотерапия) имеют множество ограничений, которые нередко ведут к неудачам. Эти ограничения связывают с системной и локальной токсичностью, усугублением иммунодепрессии, а неудачи в лечении — с возникновением рецидивов опухоли, появлением метастазов, вызываемых высокой резистентностью к лучевой и химиотерапии, которая формируется, как стало известно, за счет отдельной небольшой популяции опухолевых клеток, получивших название опухолевых стволовых клеток (ОСК).

**Характеристика ОСК.** В литературе приводится характеристика роли стволовых клеток в канцерогенезе и прогноз развития таргетной иммунотерапии, направленной против ОСК, которая может обеспечить отдаленный клинический эффект стандартного лечения с предотвращением регенерации ОСК, рецидивирования, метастазирования опухоли [3, 4].

Модель ОСК, благодаря непрерывным исследованиям, проводимым в последние годы, приобрела широкое признание. Полученные данные свидетельствуют о том, что ОСК могут возникать из нормальных стволовых клеток, предшественников или более дифференцированных клеток, для которых характерны самовосстановление, дифференциация в клетки- предше-

ственники, экспрессия специфичных поверхностных маркеров, общие пути и принципы сигнализирования и тесная связь с микроокружением [3, 5].

На сегодня наиболее приемлемыми гипотезами формирования ОСК для восприятия клиническими онкологами среди прочих следует признать две:

- трансформация нормальных стволовых клеток или клеток-предшественников в ОСК. Процесс, который происходит в результате множественных мутаций генов, основанных на генетической или эпигенетической нестабильности [6];
- опухолевые клетки непрерывно приобретают свойства стволовых клеток в результате реверсивности онтогенеза на основе индуцированной онкогеном пластичности [7].

Впервые ОСК были описаны при острой миелоидной лейкемии [8]. При этом отмечено, что популяция клеток, экспрессирующих маркеры CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>, обладала свойствами стволовых клеток пролиферировать, самовосстанавливаться и дифференцироваться. Эти клетки восстанавливали, подобно стволовым, гетерогенную популяцию клеток при трансплантации иммунодефицитным мышам [3, 8]. Позже ОСК по свойствам экспрессировать онкомаркеры (фенотип клеток) выявлены в различных солидных опухолях, таких как глиома [9], рак молочной железы [10], рак головы и шеи [11], рак легкого [12], рак поджелудочной железы [13], рак печени [14], рак желудка [15] и рак прямой кишки [16].

**Поверхностные маркеры ОСК.** В данном обзоре приводится характеристика специфичных поверхностных маркеров, используемых в настоящее время при различных локализациях опухолевого роста и для получения препаратов на основе моноклональных антител с целью проведения таргетной иммунотерапии. Поверхностные маркеры ОСК оказываются различными для разных типов опухолей. Основными поверхностными маркерами ОСК для солидных опухолей являются CD133, CD44 и CD24. К ним могут быть отнесены и некоторые другие, более специфичные для конкретной локализации опухоли. Так, специальный антиген фенотипа эпителия (epithelial specific antigen — ESA<sup>+</sup>) совместно с CD44<sup>+</sup> и CD24<sup>+</sup> описан для

ОСК при раке поджелудочной железы [13], а ESA<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-low</sup> оказался фенотипом для ОСК при раке молочной железы [10]. Для ОСК при раке печени предлагается следующая комбинация: ESA<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> [14]. При онкогематологических заболеваниях к основным поверхностным антигенам относят CD34 и CD38 [8]. Впоследствии при этой патологии описаны новые онкомаркеры, которые интенсивно экспрессируются на стволовых клетках лейкемии по сравнению с нормальными кроветворными стволовыми клетками. Они включают CD47, лектин-молекулы С типа (CLL-1) CD, CD96, TIM3, CD32, CD25 [17–21].

Из представленных в литературных источниках данных напрашивается вывод, что уникального, специфичного для конкретных тканей, стволовых клеток вообще и ОСК в частности маркера пока не выявлено. Комбинация маркеров для ОСК в зависимости от локализации опухоли систематизирована и приведена в таблице.

## Выводы

Какой из маркеров ОСК для конкретной локализации опухоли является основным, а какой — второстепенным, еще требуется установить. Важно, что их исследование в комбинации дает наиболее точную информацию при определении свойств и функций ОСК о возникновении и развитии опухолевого роста. Определение профиля экспрессии на ОСК онкогенных или эмбриональных белков дает возможность характеризовать и верифицировать ОСК разных по гистологической структуре опухолей и объективно прогнозировать результаты основного лечения больных онкологического профиля, а также создавать препараты для проведения таргетной специфической противоопухолевой иммунотерапии с повышением 5-летней выживаемости за счет профилактики рецидивов и метастазов [3, 25].

Острая потребность в разработке препаратов для применения такой тактики персонализированной иммунотерапии обосновывается тем, что используемые основные методы лечения, такие как химио- и радиотерапия, как уже упоминалось, имеют множество

ограничений, ведущих к неудачам, рецидивам и метастазам. Они прежде всего обуславливаются системной и локальной токсичностью, поскольку не являются достаточно селективными и в большей или меньшей степени воздействуют на здоровые ткани. Другим не менее важным ограничением является наличие или индуцирование резистентности к такому лечению, которая, как уже установлено, обуславливается наличием и особыми свойствами небольшой популяции ОСК [3].

Вместе с тем, судя по уже имеющимся данным, разработка и применение таргетных методов лечения, направленных против ОСК, не исключает, а улучшает эффективность химио- и лучевой терапии против агрессивных типов рака, преодолевает резистентность, препятствует метастазированию и рецидивированию опухоли, тем самым существенно повышает 5-летнюю выживаемость пациентов [2, 25].

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л. та ін. (2015) Нови підходи до оцінки стану онкологічної допомоги населенню. *Клин. онкол.*, 3(19): 3–6.
2. Гриневич Ю.А. (2016) Пути развития иммунотерапии в онкологии. Обзор исследований, выполненных в Национальном институте рака. *Клин. онкол.*, 1(21): 76–80.
3. Лисянский Н.И., Гриневич Ю.А. (2017) Роль стволовых клеток в канцерогенезе и иммунотерапии опухолей. *Клин. онкол.*, 1(25): 65–72.
4. Quintana E., Shackleton M., Sabel M.S. et al. (2008) Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature*, 456: 593–598.
5. Holohan C., Van Schaevebroeck S., Longley D.B. et al. (2013) Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat. Rev. Cancer*, 13(10): 714–726.
6. Li L., Borodyansky L., Yang Y. (2009) Genomic instability en route to and from cancer stem cells. *Cell Cycle*, 8(7): 1000–1002.
7. Rapp U.R., Ceteci F., Schreck R. (2008) Oncogene-induced plasticity and cancer stem cells. *Cell Cycle*, 7(1): 45–51.
8. Bonnet D., Dick J.E. (1997) Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.*, 3: 730–737.
9. Singh S.K., Clarke I.D., Terasaki M. et al. (2003) Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res.*, 63(18): 5821–5828.
10. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. (2003) Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *PNAS*, 100: 3983–3988.
11. Han J., Fujisawa T., Husain S.R., Puri R.K. (2014) Identification and characterization of cancer stem cells in human head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 14: 173.
12. Alamgeer M., Peacock C.D., Matsui W. et al. (2013) Cancer stem cells in lung cancer: Evidence and controversies. *Respirology*, 18(5): 757–764.
13. Li C., Heid D.G., Dalerba P. et al. (2007) Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res.*, 67(3): 1030–1037.
14. Yamashita T., Wang X.W. (2013) Cancer stem cells in the development of liver cancer. *J. Clin. Invest.*, 123(5): 1911–1918.
15. Takahashi S., Okumura T., Tu S. et al. (2009) Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells*, 27(5): 1006–1020.
16. Vainopoulos A.G., Kostakis I.D., Koutsilieris M., Papavassiliou A.G. (2012) Colorectal cancer stem cells. *Stem Cells*, 30(3): 363–371.
17. Majeti R., Chao M.P., Alizadeh A.A. et al. (2009) CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell*, 138(2): 286–299.
18. van Rhenen A., van Dongen G.A., Kelder A. et al. (2007) The novel AML stem cell associated antigen CLL-1 aids in discrimination between normal and leukemic stem cells. *Blood*, 110(7): 2659–2666.
19. Hosen N., Park C.Y., Tatsumi N. et al. (2007) CD96 is a leukemic stem cell-specific marker in human

**Таблица.** Антигенные маркеры, экспрессируемые на ОСК в зависимости от локализации опухолевого роста

| Локализация опухоли  | Поверхностные антигены на ОСК  | Источники   |
|----------------------|--|-------------|
| Легкое               | CD133 <sup>+</sup> , CD44 <sup>+</sup>   | [12]        |
| Желудок              | CD44 <sup>+</sup>  | [15, 22]    |
| Поджелудочная железа | ESA <sup>+</sup> , CD44 <sup>+</sup> , CD24 <sup>+</sup>   | [13, 23]    |
| Прямая кишка         | ESA <sup>+</sup> , CD133 <sup>+</sup> , CD166, CD44 <sup>+</sup> , CD24 <sup>+</sup>   | [16, 24]    |
| Печень               | ESA <sup>+</sup> , CD133, CD90, CD44 <sup>+</sup> , CD24 <sup>+</sup>  | [14]        |
| Грудная железа       | ESA <sup>+</sup> , CD44 <sup>+</sup> , CD24 <sup>+</sup>   | [10]        |
| Голова и шея         | CD44 <sup>+</sup> , CD24 <sup>+</sup>  | [11]        |
| Головной мозг        | CD133 <sup>+</sup>   | [9, 26]     |
| Лейкемия             | CD34 <sup>+</sup> , CD38 <sup>+</sup> , CCL-1 <sup>+</sup> , CD77 <sup>+</sup> , CD96 <sup>+</sup> , CD96 <sup>+</sup> , TIM3, CD32 <sup>+</sup> , CD25 <sup>+</sup> | [11, 17–21] |

acute myeloid leukemia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104(26): 11008–11013.

20. Jan M., Chao M.P., Cha A.C. et al. (2011) Prospective separation of normal and leukemic stem cells based on differential expression of TIM3, a human acute myeloid leukemia stem cell marker. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 108(12): 5009–5014.

21. Saito Y., Kitamura H., Hijikata A., Tomizawa-Murasawa M. et al. (2010) Identification of therapeutic

targets for quiescent, chemotherapy-resistant human leukemia stem cells. Sci. Transl. Med., 2(17): 17–19.

22. Yue Zhao, Fei Feng, Zhou Y-N. (2015) Stem cells in gastric cancer. World J. Gastroenterol., 21(1): 112–123.

23. Li L., Hao X., Qin J. et al. (2014) Antibody against CD44s inhibits pancreatic tumor initiation and postirradiation recurrence in mice. Gastroenterology, 146(4): 1108–1118.

24. Cherciu I., Bărbălan A., Pirici D. et al. (2014) Stem cells, colorectal cancer and cancer stem cell markers correlations. Curr. Health Sci. J., 40(3): 153–161.

25. Сивак Л.А., Вережкина Н.О. (2017) Иммуноterapia рака молочной железы: значение, перспективы, проблемы. Клин. онкол., 2(26): 56–61.

26. Лисяный Н.И., Лисяный А.Н. (2010) Стволовые опухолевые клетки злокачественных глиальных опухолей мозга. Онкология, 12(3): 229–233.

## Молекулярно-генетичні маркери пухлинних стовбурових клітин

Ю.Я. Гриневиц

Національний інститут раку, Київ

**Резюме.** В огляді літератури описано маркери, які використовуються наразі для ідентифікації пухлинних стовбурових клітин (ПСК) при різних локалізаціях пухлинного росту. Поверхневі маркери виявляються різними для різних типів пухлин. Основними поверхневими маркерами ПСК солідних пухлин вважаються CD133, CD44 і CD24 та антиген фенотипу клітин епітелію (epithelial specific antigen — ESA<sup>+</sup>). Разом з тим все ще не можна визнати наявність унікальних маркерів ПСК при різних локалізаціях солідних пухлин. При використанні таргетної специфічної імунотерапії, спрямованої проти ПСК, застосування прийнятої протипухлинної хіміо- і променевої терапії не виключається. Навпаки, таргетування клітин, які несуть маркери CD133<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>, гуманізованими моноклональними антитілами проти них в комбінації з хіміотерапією (циклофосфамід, доксорубіцин) дозволяє домагатися істотного підвищення ефективності лікування хворих з агресивними формами раку.

**Ключові слова:** пухлинні стовбурові клітини, таргетна терапія, імунотерапія.

## Molecular and genetic markers of tumor stem cells

Y.A. Grinevich

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** This literature review describes the markers currently used to identify tumor stem cells (TSC) for various tumors. Surface markers are different for different types of tumors. The main surface markers of TSC of solid tumors are CD133, CD44 and CD24 and antigen of phenotype epithelial specific antigen (ESA<sup>+</sup>). At the same time, it is still impossible to recognize the presence of unique TSC markers for various tumors' localizations. With the use of targeted specific immune therapy directed against TSC, the use of accepted antitumor chemo- and radiotherapy is not excluded. Conversely, targeting CD133<sup>+</sup> and CD44<sup>+</sup> cells with the humanized monoclonal antibodies in combination with chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin) allows achieving a significant increasing in the effectiveness of treatment of patients with aggressive forms of cancer.

**Key words:** tumor stem cells, target therapy, immunotherapy.