

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο

Φ. Τζωρτζάτου-Σταθοπούλου**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ο καρκίνος είναι νόσος των γονιδίων. Κληρονομικές ή σωματικές μεταβολές στα γονίδια συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου. Καρκινικά κύτταρα με εικόνα όμοια αρχέγονων κυττάρων υπάρχουν στον καρκίνο. Η πρόσφατη θεωρία του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου, εντοπίζει την έναρξη και εξέλιξη του καρκίνου σε υποομάδα κυττάρων οριζομένων ως «καρκινικά αρχέγονα κύτταρα» λόγω των χαρακτηριστικών τους ως αρχέγονων κυττάρων. Πιστεύεται σήμερα ότι το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο προέρχεται από το φυσιολογικό αρχέγονο κύτταρο ή από προγονικό του που έχει αποκτήσει την ικανότητα αυτοανανέωσης μετά από μεταλλάξεις. Ο ενθουσιασμός γύρω από αυτό το πεδίο έρευνας και οι υποτιθέμενες κλινικές επιπτώσεις οδηγούν σε έντονες προσπάθειες μελετών ποικίλων τύπων καρκίνου. Συμπεριλαμβάνοντας το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο στην άποψη της ογκογένεσης προσθέτει στις γνώσεις μας και συμβάλλει στη θεραπεία του καρκίνου. **(Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2010,57(1):54-65)**

Λέξεις ευρετηριασμού: αρχέγονο κύτταρο, καρκινικό αρχέγονο κύτταρο, θεραπευτικές κατευθύνσεις.

Cancer Stem Cells**F. Tzortzatos-Stathopoulou****(Ann Clin Paediatr 2010,57(1):54-65)**

Stem cells persist throughout life by self-renewing in almost all tissues. The recent theory of "cancer stem cells" may be able to answer some of the questions related to oncogenesis. Cancer stem cells should be derived from either the self-renewing normal stem cells or from the progenitor cells that have acquired the ability of self-renewal due to mutations. Nowadays, cancer may be considered as a cancer stem cell disorder. This review focuses on the recent knowledge and the role of cancer stem cells in the development of specific treatment for cure of the cancer.

Ομότιμη καθηγήτρια Παιδιατρικής
Αιματολογίας / Ογκολογίας.
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Υποβλήθηκε: 31/07/2009

Key words: *stem cell, cancer stem cell, specific treatment.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΑΡΧΕΓΟΝΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Ο καρκίνος είναι από τα συχνότερα νοσήματα του δυτικού πολιτισμού. Παρ' όλη την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στο διαγνωστικό και θεραπευτικό σκέλος της αντιμετώπισης του καρκίνου, το τελικό αποτέλεσμα είναι μακράν του προσδοκώμενου. Τα τελευταία 30 χρόνια αρχέγονα κύτταρα, (κατά τον ορισμό, κύτταρα που αυτοανανεώνονται) χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση νοσημάτων του αίματος και του ανοσοποιητικού συστήματος, κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας του καρκίνου.

Αρχέγονα κύτταρα με ομοιόμορφες ιδιότητες υπάρχουν σε όλους τους ιστούς, ενός πολυκύτταρου πολυσυστηματικού οργανισμού. Αυτά τα κύτταρα είναι ικανά για την ανανέωση των ιστών και την παραγωγή κυττάρων όλων των σειρών που συγκαταλαμβάνουν στον ίδιο ιστό.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Τα αρχέγονα κύτταρα έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης με υψηλή πολλαπλασιαστική δυνατότητα σε πολλαπλές διαφοροποιημένες σειρές. Τα εμβρυονικά αρχέγονα κύτταρα προέρχονται από τα κύτταρα της βλαστοκύστης, είναι παντοδύναμα και έχουν απεριόριστη πολλαπλασιαστική ικανότητα. Τα ενήλικα αρχέγονα κύτταρα (σωματικά κύτταρα των ιστών) είναι προγονικά κύτταρα με λιγότερη παντοδυναμία όπως πχ λιγότερη πολλαπλασιαστική ικανότητα από ότι τα εμβρυονικά αρχέγονα κύτταρα. Υπάρχουν σε ώριμους ιστούς, όπως αιμοποιητικό, νευρικό, γαστρεντερικό και μεσεγχυματικούς ιστούς.

Θα ήταν δυνατό τα εμβρυονικά αρχέγονα κύτταρα να είναι η πηγή των αρχέγονων κυττάρων για θεραπευτικούς σκοπούς, λόγω της υψηλής παντοδυναμίας και της απεριόριστης ζωής που έχουν. Τα ενήλικα αρχέγονα κύτταρα έχουν χαμηλότερη δυναμικότητα και περιορισμένη ζωή. Εν τούτοις, η χρήση των εμβρυονικών αρχέγονων κυττάρων έχει ηθικούς περιορισμούς και η χρήση τους για έρευνα και θεραπευτική προσέγγιση είναι περιορισμένη και απαγορεύεται σε πολλές χώρες παγκοσμίως.

Επί πλέον τα αρχέγονα κύτταρα με υψηλότερη δυναμικότητα έχει αποδειχθεί ότι είναι περισσότερο ογκογενή σε πειραματόζωα. Επομένως τα ενήλικα αρχέγονα κύτταρα είναι αυτά που χρησιμοποιούνται

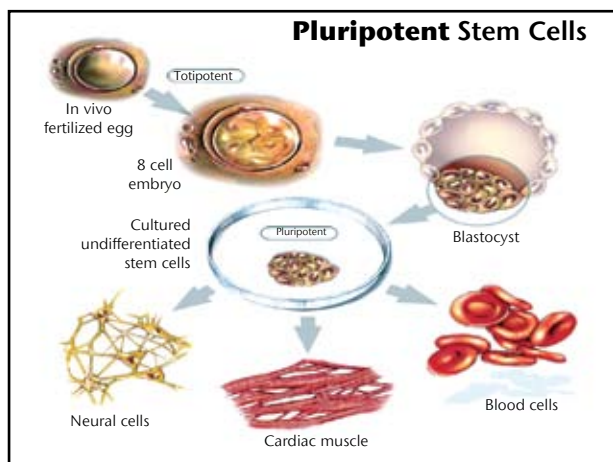
συνηθέστερα για ερευνητικούς και θεραπευτικούς σκοπούς καθώς μπορούν να ληφθούν από μυελό των οστών, από λιπώδεις ιστούς, από περιφερικό αίμα και από ομφάλιο λώρο και είναι περισσότερο προσιτά από ότι τα εμβρυονικά αρχέγονα κύτταρα.

Η εντατική χημειοθεραπεία, για την αντιμετώπιση του καρκίνου, έχει τα δυσμενή αποτελέσματα στο μυελό των οστών προκαλώντας μυелоκαταστολή. Συνήθως η ανάκαμψη των κυττάρων επέρχεται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, που έχουν παραμείνει στο μυελό των οστών μετά από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αρχέγονων κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών.

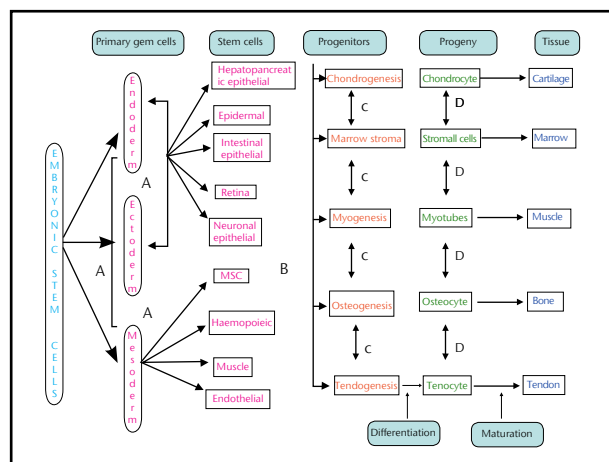
Ο επαρκής αριθμός αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι σημαντικός παράγοντας για τη γρήγορη ανάκαμψη. Τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα φαίνεται να έχουν ικανότητες να αναγεννούν αιμοποιητικές και μη-αιμοποιητικές σειρές κατέχοντας σε απρόσμενο βαθμό αναπτυξιακές και διαφοροποιητικές δυνατότητες. Τα αρχέγονα κύτταρα διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής αυτοανανεούμενα στους ιστούς συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος. Φαίνεται ότι ένας κοινός μηχανισμός ρυθμίζει την αυτοανανέωση και τη μετά τη γέννηση επικράτηση διαφόρων τύπων αρχέγονων κυττάρων. Στόχος της βιολογίας του αρχέγονου κυττάρου είναι να γίνουν αντιληπτοί οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν την αυτοανανέωση των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων που απαιτούνται για την αιμοποίηση εφ' όρου ζωής.

Η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης έδειξε ότι η έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τα αρχέγονα κύτταρα, των γονιδίων που σχετίζονται με την επιβίωση, με μεταγραφικούς παράγοντες και των γονιδίων που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό, μεταβάλλεται στα πειραματόζωα στα κύτταρα του μυελού των οστών ανάλογα με την έκφραση του πρωτο-ογκογονιδίου Bmi-1. Στα πειραματόζωα ποντίκια με Bmi-1^{-/-} ελαττώνεται σημαντικά ο αριθμός των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και είναι το γονίδιο Bmi-1 στοιχειώδες για την παραγωγή αυτοανανεούμενων, τύπου ενήλικα, αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

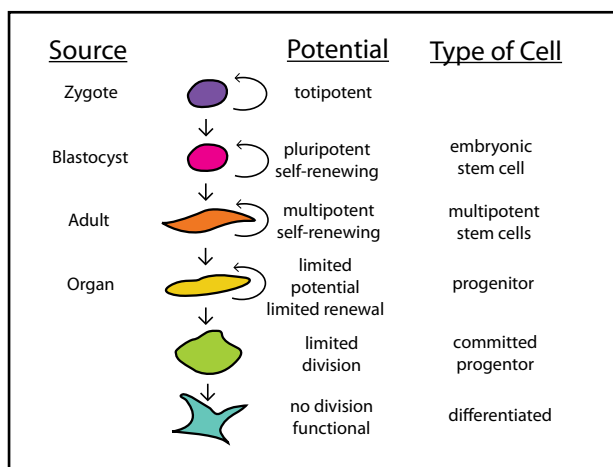
Εμβαθύνοντας στην κατανόηση της φυσιολογικής βιολογίας έχει γίνει κατανοητός ο σημαντικός ρόλος του αρχέγονου κυττάρου όχι μόνο για τη δημιουργία του περιπεπλεγμένου πολυκύτταρου οργανισμού αλλά επίσης και για την ανάπτυξη του καρκίνου. Τα αρχέγονα κύτταρα, ζώντας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού, τα κάνει ελκυστικούς στόχους μεταβολών-μεταλλάξεων, γεγονότα που χρειάζονται



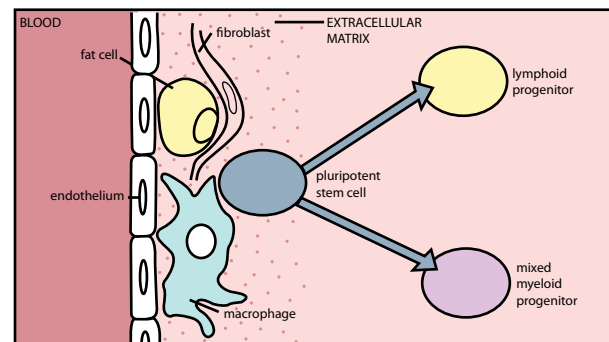
Εικόνα 1. Αρχέγονα κύτταρα



Εικόνα 2. Εμβρυονικά αρχέγονα κύτταρα: διαφοροποίηση-ωρίμανση



Εικόνα 3. Τύποι κυττάρων



Εικόνα 4. Μικροπεριβάλλον και αιμοποίηση

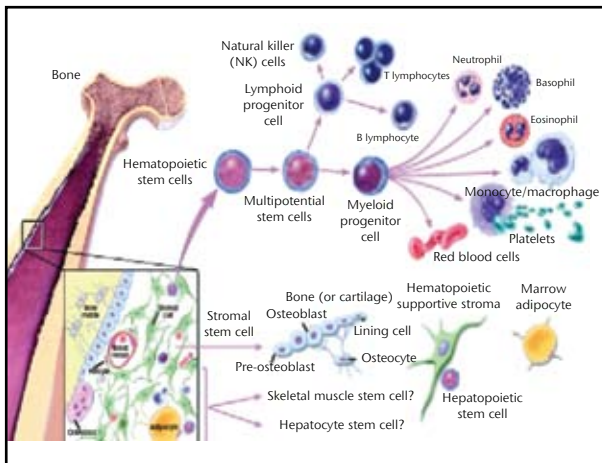
πολλά χρόνια για να συγκεντρωθούν και να προκαλέσουν καρκίνο. Τελευταία ευρήματα στηρίζουν την υπόθεση ότι κύτταρα με ιδιότητες αρχέγονου κυττάρου είναι ικανά για την έναρξη, τη συντήρηση και την επέκταση της ανάπτυξης ενός όγκου.

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΑΡΧΕΓΟΝΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

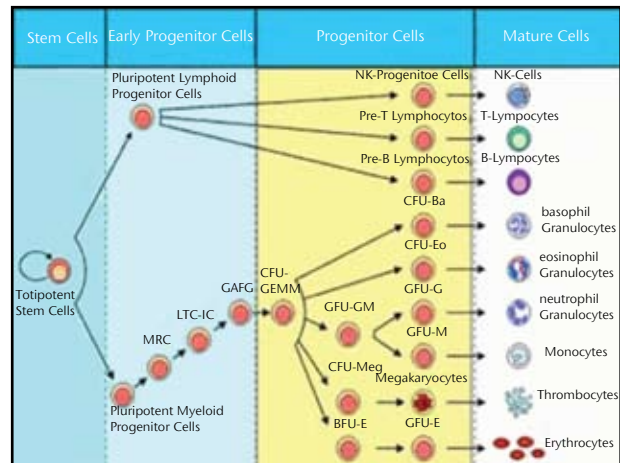
Ένα στοιχειώδες πρόβλημα του καρκίνου είναι η αναγνώριση του τύπου του κυττάρου ικανού για την ανάπτυξη του όγκου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πλειονότητα των καρκίνων είναι κλώνιοι και ότι τα καρκινικά κύτταρα αντιπροσωπεύουν απογόνους ενός κυττάρου. Εν τούτοις δεν είναι ξεκάθαρο πια κύτταρα κατέχουν και προκαλούν την έναρξη του όγκου και πώς αναγνωρίζονται.

Όπως αναφέρεται στη θεωρία της καρκινογένεσης, ο καρκίνος οφείλεται σε σειρά γενετικών αλλαγών

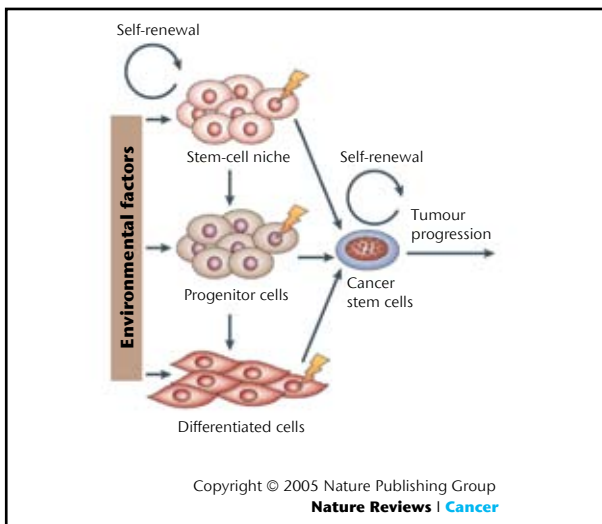
(μεταλλάξεων) με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ή την υπερέκφραση γονιδίων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό π.χ. ογκογονίδια, την αδρανοποίηση γονιδίων που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό π.χ. ογκοκατασταλτικά γονίδια και την ανάπτυξη της ικανότητας των καρκινικών κυττάρων να αποφεύγουν την απόπτωση. Αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση ανεξέλεκτης ανάπτυξης του όγκου και της μετάστασης. Το απογοητευτικό σε αυτή την παραδοσιακή θεωρία είναι τα φτωχά θεραπευτικά αποτελέσματα που έχουν σαν στόχο να καταστρέφουν τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Επί πλέον, κατά την ανάπτυξη του όγκου, οι ιστοί συγκεντρώνουν σειρά από μεταλλάξεις δια μέσου των ετών, αλλά επειδή οι ιστοί ανανεώνονται τα περισσότερα κύτταρα των ιστών χάνονται ή περιορίζονται σε μικρό χρονικό διάστημα και με την απώλειά τους οιαδήποτε μετάλ-



Εικόνα 5. Αιμοποιητική διαφοροποίηση



Εικόνα 6. Προγονικά κύτταρα με έντονη πολλαπλασιαστική ικανότητα



Εικόνα 7. Θεωρία προέλευσης του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου

λαξη που έχει αποκτηθεί θα χαθεί επίσης. Επομένως νέοι μηχανισμοί χρειάζονται για να εξηγήσουν την καρκινογένεση.

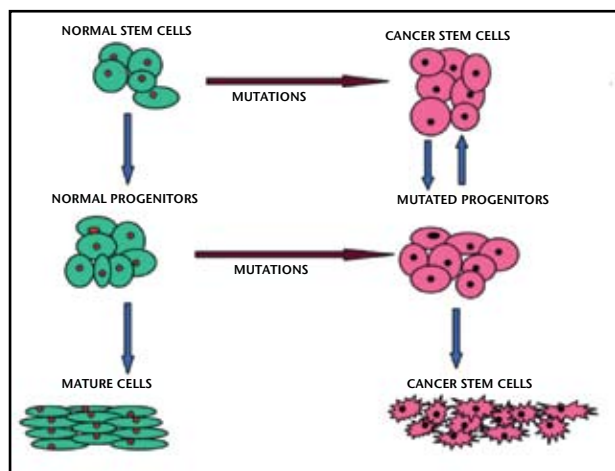
Ένας τέτοιος μηχανισμός θα ήταν ότι οι ογκογενετικές μεταλλάξεις συμβαίνουν σε κύτταρα που είναι λίγα στον αριθμό αλλά παραμένουν μακρό χρονικό διάστημα στους ιστούς, έχουν την ικανότητα της αυτοανανέωσης, της κλωνικής ανάπτυξης και έχουν αποκτήσει επιπρόσθετες μεταλλάξεις. Πιστεύεται σήμερα ευρέως ότι αυτά τα επί μακρόν ζώντα ασυλήθη-σπάνια κύτταρα είναι τα αρχέγονα κύτταρα των ιστών ή κύτταρα προερχόμενα από αυτά, που έχουν αποκτήσει την ικανότητα της αυτοανανέωσης. Όταν υφίστανται μεταλλάξεις μπορούν να γίνουν καρκινικά αρχέγονα κύτταρα και να προκαλούν την

έναρξη και ανάπτυξη του καρκίνου.

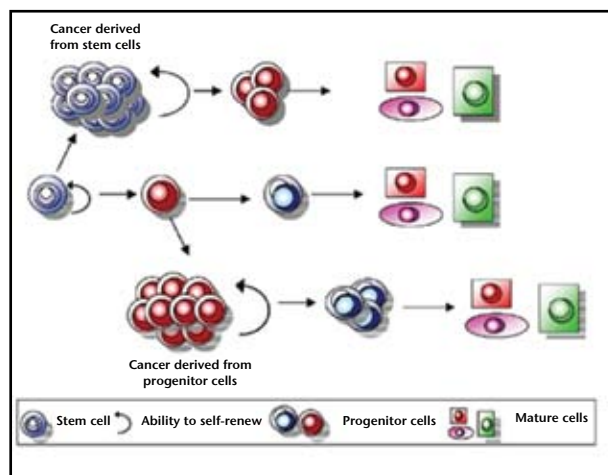
Γιατί οι όγκοι υποτροπιάζουν; Γιατί ο καρκίνος αναπτύσσει αντοχή στη θεραπεία; Αυτές και πολλές άλλες ερωτήσεις που προκύπτουν θα μπορούσαν να απαντηθούν από το νέο όρο «καρκινικό αρχέγονο κύτταρο, Cancer Stem Cells» (σπάνια κύτταρα με απεριόριστη δυνατότητα για αυτοανανέωση που οδηγούν σε ογκογένεση).

Ως «καρκινικά αρχέγονα κύτταρα» ορίζονται τα κύτταρα που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του όγκου με ικανότητα έναρξης του όγκου. Τα φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα χαρακτηρίζονται από 3 ιδιότητες: 1) ικανότητα αυτοανανέωσης, 2) αυστηρό και ακριβή έλεγχο του αριθμού των αρχέγονων κυττάρων και 3) ικανότητα να διαιρείται και να διαφοροποιείται και να παράγει όλα τα λειτουργικά στοιχεία του συγκεκριμένου ιστού. Συγκρίνοντας με το φυσιολογικό αρχέγονο κύτταρο, το καρκινικό θεωρείται ότι δεν έχει τον έλεγχο του αριθμού των κυττάρων. Επομένως, τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα είναι καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται στους όγκους ή σε αιματολογικές κακοήθειες που έχουν χαρακτηριστικά που συσχετίζονται με φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα, και την ικανότητα να αυξάνουν τη μάζα του όγκου με περισσότερο διαφοροποιημένους φαινότυπους. Αυτά τα κύτταρα είναι ογκογενή (σχηματίζουν όγκους) σε σχέση με άλλα μη-ογκογενή καρκινικά κύτταρα.

Τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα δημιουργούν όγκους δια μέσου της πορείας της αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης σε πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους και παράγουν όλους τους τύπους των κυττάρων που βρίσκονται σε κάθε είδος καρκίνου. Τέτοια κύτταρα επιζούν στους όγκους σαν ένας διαφορετικός πληθυσμός και προκαλούν υποτροπή



Εικόνα 8. Πορεία ανάπτυξης καρκινικού αρχέγονου κυττάρου



Εικόνα 9. Καρκινικά αρχέγονα και καρκινικά προγονικά κύτταρα, η ικανότητά τους για αυτοανανέωση και διαφοροποίηση

και μετάσταση αναπτύσσοντας νέους όγκους. Εν τούτοις, οι περισσότεροι όγκοι ευρέως αποτελούνται από κύτταρα με κάποιο βαθμό διαφοροποίησης βασιζόμενο στην προέλευση του ιστού που μπορεί να καθοριστεί ακόμη και σε περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Παρόλο που η ιδέα του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου θεωρείται νέα στην επιστήμη, προ πολλών ετών αναφέρθηκαν λευχαιμικά κύτταρα, ως μία μικρή υποομάδα καρκινικών κυττάρων ικανών για πολλαπλασιασμό που ονομάστηκαν ως λευχαιμικά αρχέγονα κύτταρα. Δύο ερμηνείες προτάθηκαν τότε: είτε όλα τα λευχαιμικά κύτταρα έχουν χαμηλή δυνατότητα πολλαπλασιασμού και επομένως όλα τα λευχαιμικά κύτταρα συμπεριφέρονται ως λευχαιμικά αρχέγονα κύτταρα ή μόνο μία μικρή υποομάδα είναι κλωνογενής. Το τελευταίο θεωρείται ότι είναι η πιο επικρατούσα θεωρία όπως αποδείχθηκε από το διαχωρισμό των λευχαιμικών αρχέγονων κυττάρων $CD34^+ CD38^-$ από δείγματα ασθενών.

Η ικανότητα της αυτοανανέωσης είναι καθορισμένη ιδιότητα του αρχέγονου κυττάρου. Δια μέσου της ιδιότητας της αυτοανανέωσης εντυπωσιακά όμοιες ιδιότητες βρίσκονται μεταξύ αρχέγονων κυττάρων και καρκινικών κυττάρων: οι όγκοι μπορεί συχνά να προέρχονται από εξαλλαγή του φυσιολογικού αρχέγονου κυττάρου. Όμοιες σηματοδοτικές οδοί είναι δυνατόν να ρυθμίζουν την αυτοανανέωση στα αρχέγονα κύτταρα και στα καρκινικά κύτταρα και τα τελευταία μπορεί να περιέχουν «καρκινικά αρχέγονα κύτταρα». Παρόλο που είναι πολύ μικρό το ποσοστό, μόνο αυτά τα κύτταρα είναι ικανά να

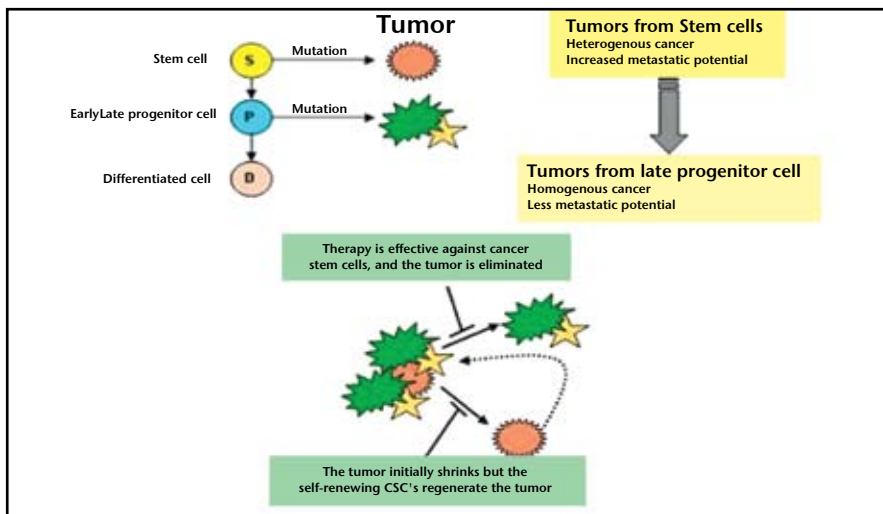
αναπτύξουν λευχαιμία σε μοντέλα.

Στην ανθρώπινη λευχαιμία φαίνεται ότι η λειτουργικότητα της ομάδας των αρχέγονων κυττάρων (είτε είναι φυσιολογικά είτε είναι νεοπλασματικά) μπορεί να καθοριστεί από κοινή ομάδα κρίσιμων γονιδίων πχ το Polycomb group gene Bmi-1 έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πολλαπλασιαστικής ικανότητας του φυσιολογικού αρχέγονου κυττάρου και του λευχαιμικού αρχέγονου κυττάρου. Επίσης έχει ανακαλυφθεί πρωτεΐνη στα αρχέγονα κύτταρα του αίματος που ελέγχει την αυτοανανέωσή τους. Η ίδια πρωτεΐνη είναι σημαντική για την ανάπτυξη λευχαιμίας.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΜΗ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Η ερώτηση είναι, εάν ένα καρκινικό κύτταρο φαίνεται όμοιο με ένα αρχέγονο κύτταρο και εάν απαραίτητως αυτό σημαίνει ότι και λειτουργικά είναι ένα αρχέγονο κύτταρο. Ποιες είναι οι ομοιότητες και ποιες οι διαφορές μεταξύ καρκινικού αρχέγονου κυττάρου και φυσιολογικού αρχέγονου κυττάρου και μπορούν αυτά τα χαρακτηριστικά να αλλάξουν καθώς ο καρκίνος εξελίσσεται βαθμιαίως;

Οι παθολογοανατόμοι έχουν σημειώσει την ομοιότητα μεταξύ των αρχέγονων κυττάρων και των καρκινικών κυττάρων από πολλών ετών. Η ικανότητα ενός καρκινικού κυττάρου να παράγει ένα νέο καρκίνο σε μοντέλα πειραματόζων έχει αποδειχθεί στις λευχαιμίες και σε ασκτικούς όγκους πολύ πριν ανακαλυφθούν τα αντισώματα και οι κυτταρομετρίες. Επίσης, ταξινομούσαν τους όγκους



Εικόνα 10. Καρκίνος: από καρκινικό αρχέγονο κύτταρο, και από προγονικό κύτταρο

ως καλά ή φτωχά διαφοροποιημένους και αυτά τα χαρακτηριστικά είχαν προγνωστική αξία.

Τις τελευταίες δεκαετίες η κατανόηση της βιολογίας των αιμοποιητικών κυττάρων έχει βελτιωθεί σημαντικά και έχουν ανευρεθεί δείκτες για τα διάφορα στάδια διαφοροποίησης των κυττάρων. Επίσης φυσιολογικά ανθρώπινα αιμοποιητικά κύτταρα έχουν ανευρεθεί να αποκαθιστούν τη φυσιολογική αιμοποίηση όταν μεταμοσχεύονται σε ακτινοβολημένα ποντίκια (NOD/SCID). Στηριζόμενοι σε αυτές τις γνώσεις οι αιματολογικές κακοήθειες ταξινομήθηκαν και οι ερευνητές άρχισαν να ερευνούν το αρχέγονο κύτταρο στη λευχαιμία δοκιμάζοντας την ικανότητα πολλών και διαφόρων κεκαθαρμένων πληθυσμών να δημιουργήσουν λευχαιμία στα ποντίκια. Ενοφθαλμισμός λευχαιμικών κυττάρων με φαινότυπο αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου είχε σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη λευχαιμίας και θα μπορούσε συνεχώς να ενοφθαλμίζεται σε άλλα ποντίκια, ενώ ενοφθαλμισμός περισσότερων διαφοροποιημένων λευχαιμικών κυττάρων δεν επιτύχανε ανάπτυξη λευχαιμίας. Επί πλέον έρευνα έχει αποδείξει ότι ορισμένες λευχαιμίες διατηρούν μια διαφοροποιητική ιεραρχία που μπορεί να προέρχεται από κύτταρα με αρχέγονο αιμοποιητικό φαινότυπο. Αμφότερα τα φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα και τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα αποτελούν ένα μικρό αριθμό κυττάρων περίπου 1% στον ιστό ή στον όγκο.

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΑΡΧΕΓΟΝΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΣΕ ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

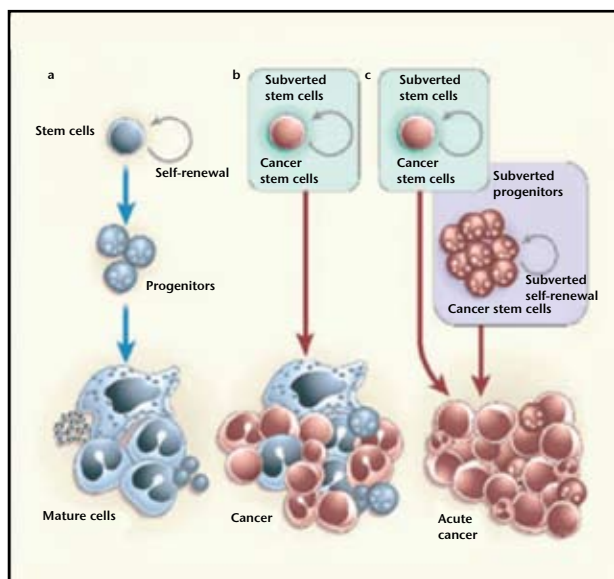
Καρκινικά αρχέγονα κύτταρα έχουν ανευρεθεί σε συμπαγείς όγκους όπως καρκίνο μαστού, όγκους

εγκεφάλου κλπ. Αυτά τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα δεν έχουν μόνο την ικανότητα αυτοανανέωσης αλλά επίσης και τη δυνατότητα να παράγουν ευρύ φάσμα απογόνων ακόμη και φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα.

Σε παιδιατρικούς όγκους εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου και του μυελοβλαστώματος και του γλοιώματος, μια υποομάδα κυττάρων που ονομάζονται νευροσφαιρίδια (neurospheres) έχει αποδειχθεί ότι έχει ικανότητα αυτοανανέωσης. Σε καταστάσεις προαγωγής της διαφοροποίησης, αυτά τα νευροσφαιρίδια παράγουν νευρώνες και γλοία σε ποσοστά που αντιστοιχούν στον όγκο.

Τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα είναι πιθανόν ικανά να απαντήσουν σε ερωτήσεις που αφορούν την ανάπτυξη του όγκου. Δύο παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη για να αναγνωριστεί η προέλευση του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου. Αρχικά απαιτείται ένας αριθμός μεταλλάξεων για να γίνει ένα κύτταρο καρκινικό. Δεύτερον, ένα αρχέγονο κύτταρο χρειάζεται να υπερνικήσει οποιοδήποτε γενετικό καταναγκασμό σε αμφότερες τις ικανότητες δηλαδή στην αυτοανανέωση και στον πολλαπλασιασμό. Είναι απίθανο ότι όλες οι μεταλλάξεις θα μπορούσαν να συμβούν κατά το χρονικό διάστημα της ζωής του κυττάρου ως προγονικού/ώριμου κυττάρου. Επομένως το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο θα μπορούσε να προέρχεται από αυτοανανεούμενα φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα ή από προγονικά κύτταρα που έχουν αποκτήσει την ικανότητα αυτοανανέωσης οφειλόμενης σε μεταλλάξεις.

Η προέλευση αυτών των ιδιαίτερων κυττάρων μπορεί να εξηγεί την γνωστή ενδο-καρκινική ετερογένεια των διαφόρων καρκίνων όπως έχει



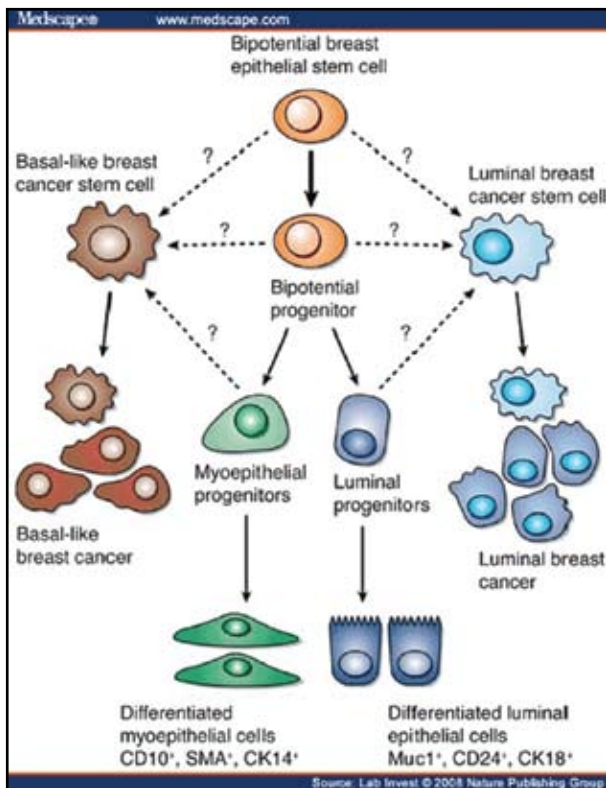
Εικόνα 11. α) αρχέγονα κύτταρα σε διαφοροποίηση, β) αρχέγονα καρκινικά κύτταρα σε διαφοροποίηση σε φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα, γ) δημιουργία καρκίνου με αυτοανανέωση αρχέγονου καρκινικού και προγονικού κυττάρου

ανιχνευθεί με μονοκλωνικά αντισώματα. Γιατί ο καρκίνος είναι ετερογενής ως προς το φαινότυπο και την πολλαπλασιαστική ικανότητα ακόμη και σε περιπτώσεις όπου τα κύτταρα προέρχονται από έναν απλό κλώνο; Η προϊούσα μεταλλαξιογένεση μπορεί μερικώς να ερμηνεύσει την ετερογένεια αλλά φαίνεται ότι μερικοί όγκοι προέρχονται από μικρό πληθυσμό καρκινικών αρχέγονων κυττάρων ο οποίος αποδίδει φαινοτυπικά ανόμοια καρκινικά κύτταρα με μικρότερη πολλαπλασιαστική ικανότητα. Αυτά τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα είναι πιθανόν να προέρχονται από μεταλλάξεις που προκαλούν δυσλειτουργία στην αυτοανανέωση του φυσιολογικού αρχέγονου κυττάρου.

Καρκινικά αρχέγονα λευχαιμικά κύτταρα, σε πειραματικά δεδομένα, έχουν ανοσοφαινοτυπικές ομοιότητες με φυσιολογικά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Ίδιες ομοιότητες παρατηρήθηκαν και στους συμπαγείς όγκους μεταξύ των καρκινικών αρχέγονων κυττάρων και των φυσιολογικών αρχέγονων κυττάρων, παρόλο που στα φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα, η ιεραρχική διαφοροποίησή τους, και οι δείκτες αναγνώρισης τους, δεν είναι ακόμη καλά γνωστοί στα περισσότερα όργανα. Παρ' όλες τις στοιχειώδεις γνώσεις, ακολουθώντας το παράδειγμα της λευχαιμίας, οι ερευνητές πέ-

τυχαν την απομόνωση υποπληθυσμών κυττάρων του όγκου, από πολλούς ιστούς, με εικόνα αρχέγονων κυττάρων και με ικανότητες ογκογένεσης. Οι πρώτες τέτοιες μελέτες έγιναν στον καρκίνο του μαστού. Το 2003, οι Al-Hajj και οι συν ανέφεραν ότι το $CD\ 24^{-low}/CD44^{+}$ κλάσμα κυττάρων από μεταστατικό πλευριτικό υγρό και από πρωτοπαθές διηθητικό καρκίνο του μαστού είχαν σημαντικά περισσότερο αυξημένη ογκογενετική δυνατότητα όταν εμφυτεύονταν στο μαστικό λίπος θηλυκών ποντικών (NOD/SCID) από ότι το κλάσμα των κυττάρων $CD24^{+}/CD44^{+}$. Αυτή η αρχική μελέτη ταχέως επιβεβαιώθηκε από παρόμοια αποτελέσματα από διάφορους τύπους καρκίνου. Η πορεία απομόνωσης καρκινικών αρχέγονων κυττάρων ήταν παρόμοια σ αυτές τις μελέτες: κλασματοποίηση των καρκινικών κυττάρων χρησιμοποιώντας δείκτες κυτταρικής επιφανείας χαρακτηριστικούς για αρχέγονα κύτταρα, ακολουθούμενη από εμφύτευσή τους σε ποντίκια (NOD/SCID) για την ανάπτυξη κυττάρων. Ο CD133 κυτταρικός επιφανειακός δείκτης χρησιμοποιήθηκε για την απομόνωση αρχέγονων καρκινικών κυττάρων σε διάφορους τύπους όγκων, εκτός από τους καρκίνους του μαστού, του προστάτη, της κεφαλής και τραχήλου, όπου χρησιμοποιήθηκε σαν δείκτης ο CD44. Ο CD133 (prominin-1) ανακαλύφθηκε σαν δείκτης του φυσιολογικού αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου και αργότερα βρέθηκε να διακρίνει αρχέγονα /προγονικά κύτταρα από ευρεία ποικιλία ιστών.

Η ιδέα ότι το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο προέρχεται από φυσιολογικό αρχέγονο κύτταρο παρά από περισσότερο προγονικό κύτταρο έχει παρατηρηθεί στην οξεία μυελογενή λευχαιμία όπου τα λευχαιμικά αρχέγονα κύτταρα από διάφορες υποομάδες σε διάφορα στάδια διαφοροποίησης έχουν τους ίδιους μεμβρανικούς δείκτες με τα φυσιολογικά αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα. Επομένως μερικές από τις μελέτες προτείνουν ότι τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα μπορεί να προέρχονται από φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα αλλά επίσης και από προγονικά και μπορεί να δημιουργούν όγκους με συγκρίσιμα ευρήματα στις λανθάνουσες καταστάσεις στους φαινότυπους και στη γονιδιακή έκφραση. Στους συμπαγείς όγκους που δεν έχουν γνωστούς δείκτες και δεν μπορούν να μελετηθούν τα αρχέγονα κύτταρα είναι δύσκολο να ευρεθεί η προέλευση του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου. Πρόσφατα, τέτοιοι δείκτες βρέθηκαν στον καρκίνο του πνεύμονα, του εγκεφάλου και του προστάτη που μπορεί να βοηθήσουν στο διαχωρισμό των αρχέγονων ή προγονικών κυττάρων με ογκογενετική δράση.

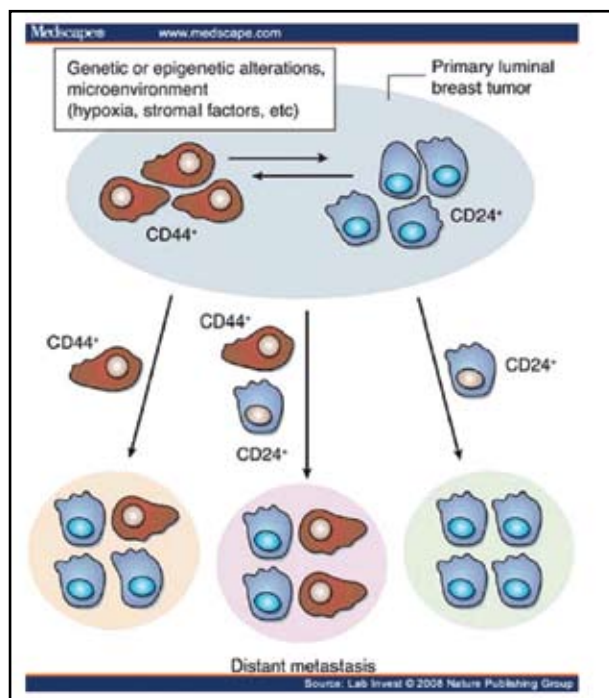


Εικόνα 12. Μοντέλο καρκινικών αρχέγονων κυττάρων από καρκίνο μαστού. Στο κέντρο υποθετική οδός διαφοροποίησης φυσιολογικών μαστικών επιθηλιακών κυττάρων. Αρχέγονα κύτταρα μπορούν να δώσουν αρχέγονα προγονικά μυοεπιθηλιακά κύτταρα - ή προγονικά επιθηλιακά κύτταρα του αυλού (luminal) και διαφοροποιούνται σε ώριμα μυοεπιθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα. Κατά την πορεία της διαφοροποίησης η ικανότητα αυτοανανέωσης βαθμιαίως ελαττώνεται. Καρκινικά αρχέγονα κύτταρα μπορούν δυνητικά να προέρχονται από αρχέγονα κύτταρα ή από περισσότερο διαφοροποιημένα τα οποία αποκτούν ικανότητες αυτοανανέωσης.

φότερων φυσιολογικών και καρκινικών αρχέγονων κυττάρων), η ερώτηση είναι πώς είναι δυνατόν να εκδηλώνουν φαινότυπο αρχέγονου κυττάρου σε καλλιέργειες σε "ογκοσφαιρίδια" χωρίς καθόλου προσκόλληση σε εξωκυττάριο στρώμα. Επί πλέον, μελέτες έχουν περιγράψει ότι κύτταρα σε εναιώρημα απορρυθμίζουν πολλές οδούς και γίνονται ανθεκτικά στην απόπτωση. Για καλύτερη κατανόηση των θεωρούμενων καρκινικών αρχέγονων κυττάρων του μαστού σε μοριακό επίπεδο οι Shipitsin και συν μελέτησαν με SAGE (serial analysis of gene expression) δηλ σειριακή ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης, το προφίλ των $CD\ 24^{-low}/CD44^{+}$ και $CD24^{+}/CD44^{+}$ κυτταρικών πληθυσμών και ήταν όμοιο σε φυσιολογικούς και νεοπλασματικούς ανθρώπινους μαστικούς ιστούς και αμφότεροι οι πληθυσμοί εξέφραζαν πολλούς δείκτες αρχέγονου κυττάρου. Αν και υπάρχουν πολλές ομοιότητες μεταξύ των καρκινικών και φυσιολογικών αρχέγονων κυττάρων εν τούτοις υπάρχουν και διαφορές. Αντίθετα προς τα φυσιολογικά αρχέγονα κύτταρα τα οποία αντιπροσωπεύουν ένα πολύ μικρό ποσοστό κυττάρων που παραμένουν στους ιστούς, τα θεωρούμενα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα μπορούν να παράγουν ένα σημαντικό μερίδιο καρκινικών κυττάρων. Στον καρκίνο του μαστού τα θεωρούμενα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα με φαινότυπο $CD\ 24^{-low}/CD44^{+}$ αποτελούν 12-60% των καρκινικών κυττάρων ενώ στον καρκίνο του εντέρου τα $CD133^{+}$ θεωρούμενα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα κυμαίνονται από 3.8 έως 24.6% του συνολικού αριθμού των καρκινικών κυττάρων, επομένως είναι δυνατόν ότι σε χαμηλής διαφοροποίησης όγκους τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα να αποτελούν την πλειονότητα των κυττάρων του όγκου. Πράγματι βασιζόμενοι σε μαθηματικούς υπολογισμούς, η υπόθεση ότι τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα αντιπροσωπεύουν ένα μικρό κλάσμα από όλα τα καρκινικά κύτταρα σε ένα προχωρημένο στάδιο καρκίνου δεν φαίνεται να είναι σωστό.

Η ΕΡΕΥΝΑ ΠΑΝΩ ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΑΡΧΕΓΟΝΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Σε καλλιέργειες in vitro για εμπλουτισμό και πολλαπλασιασμό των αρχέγονων κυττάρων, ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου, τα κύτταρα αυξάνονται ελεύθερα χωρίς να προσκολλώνται, ή προσκολλώνται στον πυθμένα ή σχηματίζουν σφαιρίδια (συσσωρεύσεις κυττάρων). Σε περιπτώσεις όγκων εγκεφάλου, τα $CD133^{+}$ κύτταρα μπορούν επιτυχώς να αναπτυχθούν σε σχηματισμούς νευροσφαιριδίων, "ογκοσφαιρίδια", ενώ τα $CD133^{-}$ δεν ήταν εφικτό. Η επιτυχία των καλλιεργειών σε εναιώρημα, δημιουργεί αρκετά ερωτηματικά. Το σημαντικότερο είναι, η λειτουργικότητα των φυσιολογικών αρχέγονων κυττάρων των ιστών που είναι γνωστό ότι ρυθμίζεται από άμεσες και παρακρινείς αλληλεπιδράσεις με βοηθητικά κύτταρα του εξωκυττάρου στρώματος όπου σχηματίζουν την ονομαζόμενη "φωλιά" του αρχέγονου κυττάρου. Για παράδειγμα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι σημαντικά για τη διατήρηση των νευρικών αρχέγονων κυττάρων και φαίνεται ότι και τα $CD133^{+}$ εγκεφαλικά καρκινικά αρχέγονα κύτταρα επίσης έχουν ανάγκη τέτοιας "φωλιάς". Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα, που αποδεικνύουν την αναγκαιότητα της "φωλιάς" (για τη διατήρηση αμ-



Εικόνα 13. Μοντέλο ανάπτυξης μεταστάσεως σε καρκίνο του μαστού. Πρωτοπαθείς όγκοι του μαστού αποτελούνται από τα διηθητικά καρκινικά αρχέγονα κύτταρα CD44⁺ με διηθητικές και αγγειογενετικές ικανότητες και περισσότερο διαφοροποιημένα CD24⁺ καρκινικά κύτταρα. Απομακρυσμένη μετάσταση μπορεί να αρχίσει από τα διηθητικά CD44⁺ καρκινικά κύτταρα τα οποία αργότερα μπορεί να διαφοροποιηθούν σε CD24⁺ κύτταρα από την επίδραση συνθηκών του μικροπεριβάλλοντος ή θεραπευτικών παρεμβάσεων. Εναλλακτικά, κατά την ανάπτυξη του καρκίνου, τα CD24⁺ μπορεί να γίνουν περισσότερο διηθητικά και να αρχίσουν μετάσταση από μόνα τους ή και τα δύο κύτταρα ταυτόχρονα (CD24⁺ και CD44⁺). Επί πλέον τα CD24⁺ μπορεί να αλλάξουν σε CD44⁺ αρχέγονα κύτταρα οφειλόμενα σε απόκτηση γενετικών, επιγενετικών αλλαγών ή σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως πχ υποξία.

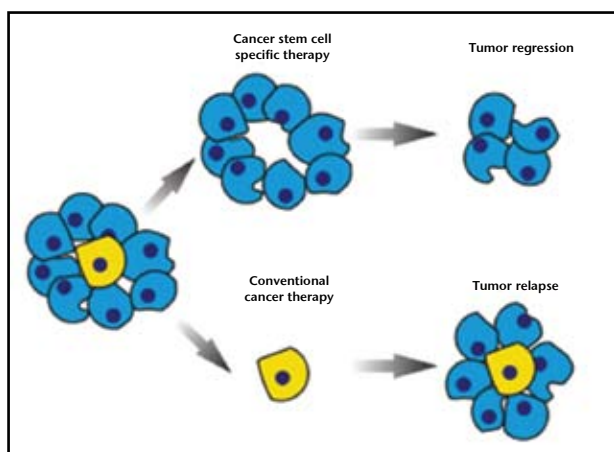
Η υπόθεση του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου ευρέως αγνοεί τις σύμφυτες ιδιότητες των κακοήθων κυττάρων: τη γενετική αστάθεια και την ικανότητα του κυττάρου για ταχείες εξελικτικές αλλαγές. Για παράδειγμα όταν καρκινικά «σφαιρίδια» προερχόμενα από καλλιέργεια αγγειακού γλοιοβλαστώματος εμφυτεύονται σε ποντίκια ο αρχικός όγκος που παρουσιάζεται έχει φαινότυπο χαμηλής διαφοροποίησης γλοιώματος χωρίς κανένα σημείο αγγειογένεσης. Εν τούτοις, μετά από σειριακές εμφυτεύσεις in vivo τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν υψηλής κακοήθειας φαινότυπο με εκσεσημασμένη αγγειογένεση και στοιχεία νέκρωσης στους όγκους. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν ένα γνωστό γεγονός, ότι τα καρκινικά κύτταρα εξελίσσονται συνεχώς και εάν είναι περισσότερο κακοήθη και λιγότερο διαφοροποιημένα καρκινικά κύτταρα έχουν τα πλεονεκτήματα της ανάπτυξης και της επιλογής για την επέκταση του όγκου. Επομένως, καθώς ένας όγκος αναπτύσσεται, το όριο μεταξύ του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου και των υπολοίπων κυττάρων του όγκου μπορεί να γίνει βαθμιαία ακαθόριστο και μπορεί ακόμη να εξαφανιστεί.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΝΑ ΑΠΑΝΤΗΘΟΥΝ

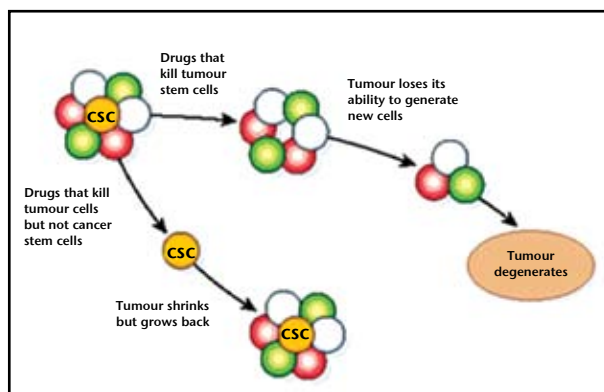
Είναι καλά γνωστό ότι για να αναπτυχθεί ένας όγκος σε πειραματικό μοντέλο χρειάζονται να εμφυτευθούν ή να ενεθούν εκατοντάδες χιλιάδες καρκινικά κύτταρα.

Για επιτυχή εμφύτευση και ανάπτυξη όγκου σε διαφορετικό είδος (ξενομόσχευμα) πρέπει τα καρκινικά κύτταρα να προσαρμοστούν στο μικροπερίβαλλον. Αυτό δημιουργεί απορίες κατά το πόσον η ικανότητα των κυττάρων να προσαρμόζονται σε νέες καταστάσεις παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου σε ξενομόσχευμα ή η απόλυτη ογκογενετική επιδεξιότητά τους.

Μία σημαντική ρεαλιστική ερώτηση που προκύπτει είναι, πώς όγκοι εμφυτευόμενοι σε μοντέλα ανοσοανεπαρκή, που έχουν έλλειψη λεμφοκυττάρων και μακροφάγων και που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου, στην αγγειογένεση, και στη μετάσταση, να αποτελούν πηγή συμπερασμάτων για το τι συμβαίνει στον άνθρωπο ασθενή. Σε μοντέλα ξενομοσχεύματος μπορεί να υποτιμηθεί ο αριθμός των κυττάρων που αρχίζουν τον όγκο. Στην περίπτωση συμπαγών όγκων αυτή η υποτίμηση μπορεί να είναι ακόμα πιο εμφανής καθώς οι συμπαγείς όγκοι χρειάζονται ολόκληρο υποστηρικτικό σύστημα όπως ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες απαραίτητα για να σχηματίσουν τα ενδοκαρκινικά αιμοφόρα αγγεία και κύτταρα του στρώματος για να παρέχουν παρακρινείς παράγοντες για την επιτυχή ανάπτυξη τους. Έχει αποδειχθεί ότι το ίδιο κλάσμα καρκινικών κυττάρων ενιέμενο σε διαφορετικές θέσεις του ίδιου ποντικού (πχ υποδορίως, νεφρική κάψα) μπορεί να σχηματίσει έναν όγκο σε μία θέση αλλά όχι σε άλλη.



Εικόνα 14. Οι συμβατικές θεραπείες συρρικνώνουν τον όγκο ενώ αντιθέτως οι θεραπείες που στοχεύουν το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο είναι περισσότερο αποτελεσματικές στην εκρίζωση του όγκου



Εικόνα 15. Θεραπεία για καρκινικά αρχέγονα κύτταρα (CSC) και καρκινικά κύτταρα

Εν τούτοις είναι απίθανο ταχέως αναπτυσσόμενα ξενομοσχεύματα να αναπαράγουν την πολυπλοκότητα των ανθρώπινων όγκων που χρειάζονται χρόνια να αναπτυχθούν.

Σύμφωνα με τη θεωρία του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου, μόνο τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα έχουν την ικανότητα αυτοανανέωσης και τα υπόλοιπα κύτταρα του όγκου θα καταστραφούν χωρίς να αναπληρωθούν από τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα. Μία από τις ερμηνείες αυτής της υπόθεσης είναι ότι η ανάπτυξη γενετικών γεγονότων που συμβάλλουν στην εξέλιξη του όγκου πιθανόν να συγκεντρώνονται μόνο στα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα επειδή τα άλλα κύτταρα λόγω της εξέλιξης θεωρούνται τα τελικά κύτταρα προς θάνατο.

Τελευταίες μελέτες από ερευνητές έχουν δείξει ότι ακόμη και ένα ανθρώπινο φυσιολογικό διαφοροποιημένο κύτταρο μπορεί να μετατραπεί σε ένα λειτουργικό πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο μόλις αυτό βρεθεί υπό την επήρεια σωστών συνδυασμών μεταγραφικών παραγόντων. Η ερώτησης είναι τι εμποδίζει ένα «διαφοροποιημένο» καρκινικό κύτταρο να αποκτήσει όμοιες αλλαγές και να γίνει ένα καρκινικό αρχέγονο κύτταρο; Μερικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι περισσότερο διαφοροποιημένα καρκινικά κύτταρα μπορεί να αποκτήσουν μεταλλάξεις ή ενεργοποιήσεις μεταγραφικών παραγόντων και να γίνουν καρκινικά αρχέγονα κύτταρα.

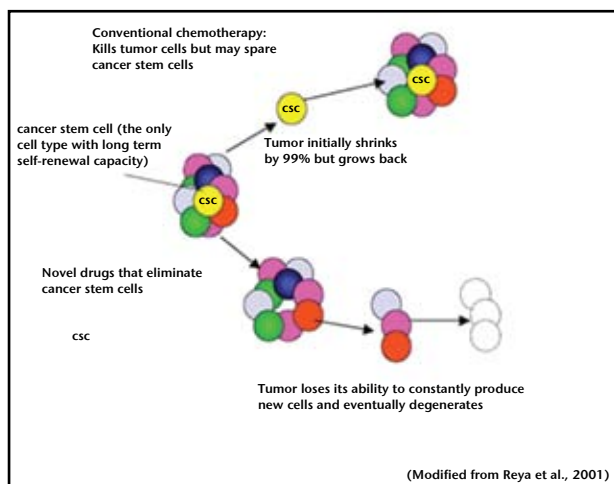
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Η ιδέα ότι ο καρκίνος μπορεί να θεραπευθεί απο-

τελεσματικά με επιλεκτική στοχοποιημένη θεραπεία των καρκινικών αρχέγονων κυττάρων, έχει προσελκύσει το κλινικό ενδιαφέρον και αποτελεί μία από τις συναρπαστικότερες θεωρίες για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου. Προς το παρόν τα δεδομένα για ασθενείς είναι λίγα.

Μία δυσερμηνευτη κατάσταση σχετικά με το μοντέλο του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου είναι η ερμηνεία της αντοχής στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Βασιζόμενοι στην θεωρία και σε μερικά υποτυπώδη ευρήματα, τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα είναι ανθεκτικά στη θεραπεία και μόνο τα προγονικά τους κύτταρα περιορίζονται επιτυχώς με τη θεραπεία. Λογικά τα προγονικά των καρκινικών αρχέγονων κυττάρων θα έπρεπε να παραμένουν ευαίσθητα στην ίδια θεραπεία για όλο το χρονικό διάστημα και επίκτητη θεραπευτική αντοχή δεν θα έπρεπε να αναπτυχθεί. Σύμφωνα με τις τρέχουσες θεωρίες το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο μπορεί επίσης να αποκτήσει επί πλέον γενετικές αλλαγές και μπορεί να αναπτύξει κλωνική συμπεριφορά κάτω από μερικές περιβαλλοντικές πιέσεις.

Οι Liu et al και Shipitsin et al ανεξάρτητα κατέληξαν μελετώντας πολλούς καρκίνους του μαστού ότι το προφίλ των κυτταρικών υποπληθυσμών $CD24^{-low}/CD44^{+}$ και $CD24^{+}/CD44^{+}$ σχετίζεται με γονιδιακή έκφραση χαρακτηριστική του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου και έχουν σχέση με τη μεταστατική δυνατότητα και την επιβίωση. Αυτά τα ευρήματα δεικνύουν ότι η παρουσία των κυτταρικών αυτών πληθυσμών $CD24^{-low}/CD44^{+}$ έχει προγνωστική αξία.



Εικόνα 16. Συμβατικές και Νέες θεραπείες για καρκινικά αρχέγονα κύτταρα (CSC)

Πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια, έδειξαν ότι η θεραπεία με αντίσωμα anti-CD44 ελάττωσε σημαντικά τον λευχαιμικό πληθυσμό οξείας μυελογενούς λευχαιμίας που αναπτύχθηκε μετά από εμφύτευση. Ο κυριότερος μηχανισμός υπεύθυνος για την εκρίζωση αυτή είναι η παρέμβαση των ενοφθαλμισθέντων αρχέγονων κυττάρων της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και των ικανοτήτων του επαναπολλαπλασιασμού των κυττάρων. Επειδή μελλοντικές μελέτες θα ασχοληθούν λεπτομερέστερα με τα αρχέγονα κύτταρα των όγκων και τα χαρακτηριστικά τους και θα καθορίζουν τις ιδιότητές τους, ειδικές στοχευμένες θεραπείες είναι πολύ πιθανόν να γίνουν πραγματικότητα. Εν τούτοις, το εύρημα ότι απομακρυσμένες μεταστάσεις αποτελούνται ευρέως από περισσότερο διαφοροποιημένα $CD24^+$ κύτταρα, σε ασθενείς με ανθεκτικό καρκίνο, διευκρίνισε το γεγονός ότι μη-αρχέγονα κύτταρα που μοιάζουν με καρκινικά μπορούν να προκαλέσουν το θάνατο στον ασθενή. Επί πλέον, λόγω της ενυπάρχουσας γενετικής αστάθειας, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εξελιχθούν και περισσότερο διαφοροποιημένα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αποκτήσουν φαινότυπο αρχέγονου κυττάρου. Επομένως, η εκρίζωση των όγκων είναι πιθανόν να επιτευχθεί από επιτυχή στοχοποιημένη θεραπεία για όλα τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιώντας κοκτέιλ φαρμάκων αποτελεσματικών για όλους τους καρκινικούς υποπληθυσμούς.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Η αναγνώριση και ο χαρακτηρισμός των καρκινικών αρχέγονων κυττάρων από τα άλλα κύτταρα εξυπηρετεί τη θεραπεία ή την πρόληψη. Η ανάπτυξη ειδικών थे-

ραπειών που θα έχουν στόχους τα καρκινικά αρχέγονα κύτταρα πιθανόν να συμβάλλουν στη θεραπεία του καρκίνου και η εκρίζωση των καρκινικών αρχέγονων κυττάρων θεωρείται σημαντική. Αυτό αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας.

Οι συμβατικές χημειοθεραπείες του καρκίνου έχουν σαν στόχο την πολλαπλασιαστική ικανότητα και τη δυνατότητα μετάστασης και επομένως η πλειονότητα των θεραπειών κατευθύνεται στο ταχέως διαιρούμενο κύτταρο και καταστρέφει τα διαφοροποιημένα ή τα υπό διαφοροποίηση κύτταρα, που σχηματίζουν το μεγάλο μέρος του όγκου και είναι ανίκανα να παράγουν νέα κύτταρα. Ένας μικρός πληθυσμός καρκινικών αρχέγονων κυττάρων, που μπορούν να παράγουν νέα κύτταρα, παραμένει ανεπηρέαστος και αυτό εξηγεί την αποτυχία της θεραπείας στην εκρίζωση της νόσου ή την υποτροπή του καρκίνου.

Έχει αποδειχθεί ότι τα κύτταρα αυτά έχουν διαφορετική ευαισθησία. Παρόλο που η θεωρία να στοχευθεί θεραπευτικά το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο είναι πολύ συναρπαστική, εν τούτοις, πρακτικά δεν είναι εύκολο. Το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο είναι γενικά ένα ήρεμο κύτταρο συγκρινόμενο με τα άλλα καρκινικά κύτταρα και δεν φαίνεται να διαθέτει ενεργοποιημένα υπερπολλαπλασιαστικά μηνύματα τέτοια όπως των τυροσινικών κινασών. Αυτό κάνει το καρκινικό αρχέγονο κύτταρο ανθεκτικό στην τοξικότητα των αντικαρκινικών φαρμάκων που παραδοσιακά στοχεύουν τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Επί πλέον, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια PTEN, polycomb gene Bmi1 και οι σηματοδοτικές οδοί, όπως η Sonic Hedgehog, Notch και Wnt που είναι σημαντικές για τη ρύθμιση των φυσιολογικών αρχέγονων κυττάρων έχει αποδειχθεί ότι δυσλειτουργούν κατά την πορεία της καρκινογένεσης. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει σχέση με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Σημαντικό θα ήταν να βρεθούν δείκτες διάκρισης μεταξύ καρκινικών αρχέγονων κυττάρων και φυσιολογικών αρχέγονων κυττάρων. Θεραπεία διαφοροποίησης αρχέγονου κυττάρου έχει επιτυχώς εφαρμοστεί και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αιματολογικών παθήσεων όπως πχ στην προμυελοκυτταρική λευχαιμία.

Η έρευνα του καρκινικού αρχέγονου κυττάρου θα συμβάλλει στην άποψη της καρκινογένεσης και θα κάνει αποδοτικότερες στις μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA 2003;

- 100:3983-3988.
2. Boman BM, Newark DE, Wicha MS. Cancer stem cells: A step Toward the Cure. *J Clin Oncology* 2008; 26:2795-2799.
 3. Craig TJ, Guzman ML, Noble M. Cancer Stem Cells. *N Engl J Med* 2006; 355:1253-1261.
 4. Dick JE. Stem cells: Self-renewal writ in blood. *Nature* 2003; 423:231-233.
 5. Hill R, Wu H. PTEN, stem cells, and cancer stem cells. *J Biol Chem* 2008 Dec 30 (epub ahead of print)
 6. In-kyung Park, Dalong Qian, Kiel M et al. Bmi-1 required for maintenance of adult self-renewing hematopoietic stem cells. *Nature* 2003; 423:302-305.
 7. Kelly PN, Dakic A, Adams JM et al. Tumor growth need not be driven by rare cancer stem cells. *Science* 2007; 317: 337.
 8. Liu R, Wang X, Chen GY et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007; 356:217-226.
 9. Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* 2003; 423:255-260.
 10. Molofsky AV, Pardal R, Iwashita T et al. Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation. *Nature* 2003; 425:962-967.
 11. Pallini R, Ricci-Vitiani L, Banna GL et al. Cancer stem cell analysis and clinical outcome in patients with glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2008; 14:8205-12.
 12. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3:895-902.
 13. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF et al. Review article Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414:105-111.
 14. Sagar J, Chaid B, Sales K, Winslet M, Seifalian A. Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells; a review *Cancer Cell Intern* 2007; June 4; 7: 9.
 15. Shih-Haw Chiou, Cheng-Chia Yu, Chi-Yang Huang et al. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4085-4095.
 16. Shipitsin M, Campbell LL, Argani P et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell* 2007; 11:259-273.
 17. Shipitsin M, Polyak K. The cancer stem cell Hypothesis: In search of definitions, markers and relevance. *Lab Invest* 2008; 88:459-463.
 18. Slack JM. Origin of stem cells in organogenesis. *Science* 2008; 322:1498-501.
 19. Vander Griend DJ, Karthaus WL, Dalrymple S et al. The role of CD133 in normal human prostate stem cells and malignant cancer-initiating cells. *Cancer Res* 2008; 68:9703-11.