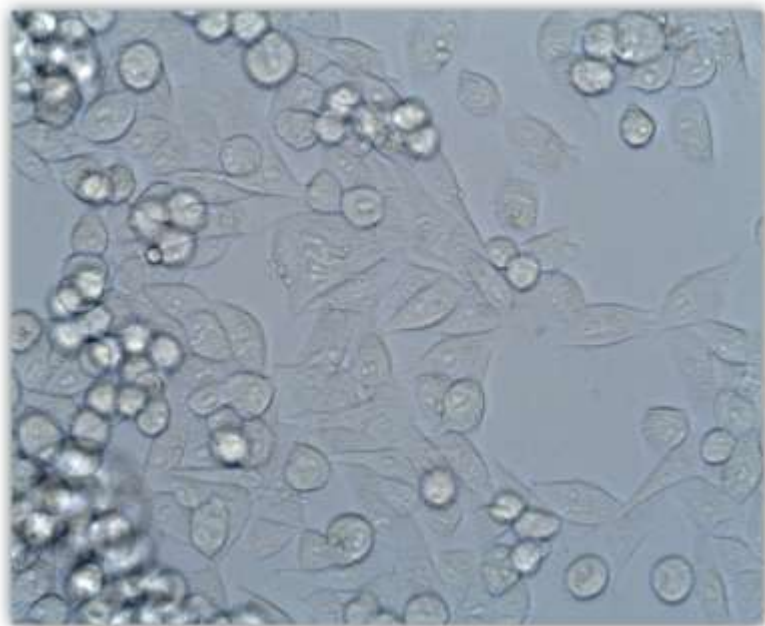


Iš kur atsiranda vėžys?

Simona Petrošiūtė



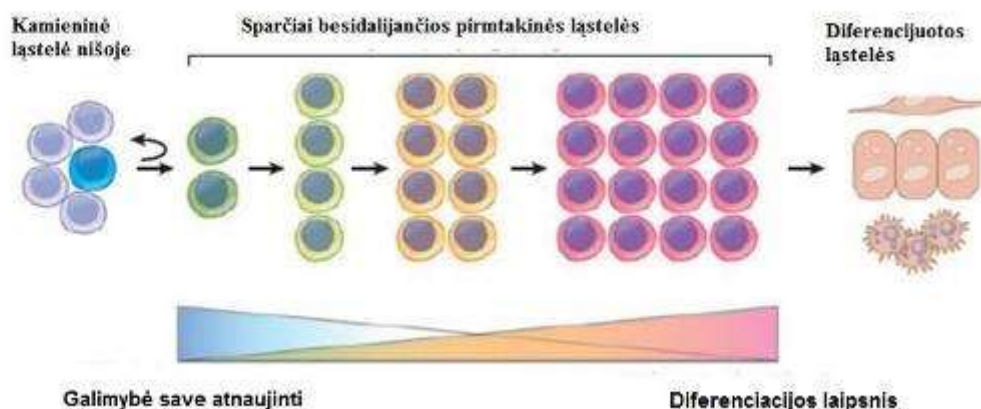
Iki 1960 metų vyravo teorija, jog vėžiu susergama dėl genetiškai mutavusių organizmo ląstelių. Mutavusios ląstelės dalijasi neribotai ir sudaro į ląstelės aplinkos audinį panašų kūną, vadinamą naviku. Norint pašalinti naviką, reikia sunaikinti visas vėžines audinio ląsteles. Dažnai navikas po pašalinimo vėl atsinaujina, nors, atrodytu, buvo išnaikintos visos vėžinės ląstelės, netgi su kaupu (kartu su sveikosiomis audinio ląstelėmis). Toks „nesusipratimas“ privertė mokslininkus detaliau patyrinėti vėžines ląsteles.

1 pav. Kasos adenokarcinomos ląstelės MiaPaCa-2. Nuotrauka daryta optiniu mikroskopu, padidinta 20 kartų.

Pastaraisiais metais mokslo pasaulyje ypatingas dėmesys skiriamas kamieninėms ląstelėms. Vienuose literatūros šaltiniuose kalbama apie šių ląstelių nepaprastą naudą ir taikymą medicinoje įvairioms ligoms gydyti (Caplan 2007), kituose – apie tai, kad šios ląstelės gali sukelti vėžinius susirgimus.

1970 m. buvo pateikta eksperimentinių įrodymų, jog naviką sudarančios ląstelės nėra vienodos (Pierce, Wallace 1971). Navike, panašiai kaip visuose audiniuose, egzistuoja ląstelių hierarchija (2 pav.): skiriasi ląstelių fenotipas (savybės, sandara, funkcijos) ir proliferacija (ląstelių dauginimasis, vešėjimas). Kiti mokslininkai tyrė pacientų, sergančių mielogenine leukemija, kraują (Bonnet, Dick, 1997). Jie panaudojo kraujo kamieninėms ląstelėms būdingus žymenis – antikūnus CD34 ir CD38, sujungtus su švytinčia žyme, ir išskyrė nedidelę vėžinių ląstelių populiaciją, kuri, įskiepyta imunodeficitinėms pelėms, formavo vėžinių ląstelių populiacijas. Ląstelės, prie kurių nesijungė minėti žymenis, neišgyveno pelėse.

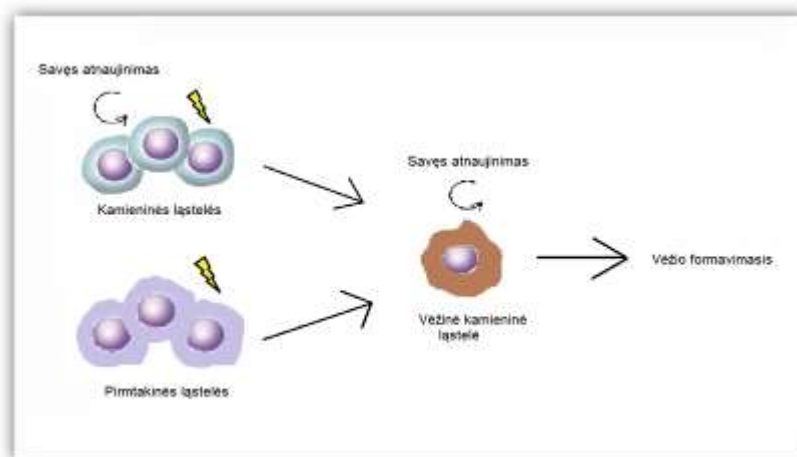
Audinius sudarančių ląstelių heterogeniškumas



2 pav. Audinius sudarančių ląstelių hierarchija (schema iš Neethan et al 2007, adaptuota). Hierarchijos viršūnėje yra kamieninė ląstelė, esanti jos savybes palaikančioje aplinkoje – nišoje. Kamieninė ląstelė gali atsinaujinti ir diferencijuotis į pirmtakinės ląstelės. Pirmtakinės ląstelės – tai sparčiai besidalijančios ląstelės, kurių kiekvienas tolimesnis dalijimasis veda aukštesnio diferenciacijos laipsnio link. Galiausiai pirmtakinė ląstelė virsta specializuota tam tikro audinio ląstele.

2003 m. pastebėta, jog krūties piktybiniuose navikuose prie nedidelės populiacijos ląstelių membranų jungiasi CD44 žymuo, būdingas sveikoms kamieninėms ląstelėms (Al-Hajj et al. 2003). Šios ląstelės taip pat sudarė navikus imunodeficitinėse pelėse. Galvos piktybinių navikų tyrimai atskleidė dar vieną vėžinėms kamieninėms ląstelėms būdingą žymenį – CD133 antikūną (Singh et al. 2004). Vėliau atrasti ir kiti žymenys, kurių jungimasis arba nesijungimas prie ląstelių sietinas su vėžinių kamieninių ląstelių egzistavimu: CD24, ABSB5, CD90, CXCR4, ESA ir kt. (Hemmings, Review 2010).

Visi minėti mokslinių tyrimų rezultatai galėtų būti apibendrinti formuluojant papildytą vėžio atsiradimo teoriją: vėžiu susergama dėl genetiškai mutavusių ląstelių, tačiau sukėlėjos yra ne diferencijuotos ląstelės (jų amžius per trumpas, kad įvyktų mutacijos), o kamieninės arba pirmtakinės ląstelės (angl. „progenitors“), kuriose dėl mutacijų sutrinka dalijimosi kontrolė, tačiau kamieninių ląstelių savybės, pavyzdžiui, atsinaujinimas (angl. *self-renewal*) (3 pav.), diferenciacijos galimybė, atsparumas kenksmingiems veiksniams, išlieka. Dėl to šios ląstelės yra labai „išsišaknijusios“ organizme ir sietinos ne tik su vėžinių susirgimų vystymusi, bet ir šios ligos „išgyvenimu“ po terapijos ir atsinaujinimu (Fu, Liu 2009). Atsiranda naujas požiūris į vėžinių susirgimų gydymą – ieškoma, kaip identifikuoti „piktąsias“ ląsteles ir jas sunaikinti.



3 pav. Vėžinių kamieninių ląstelių teorijos schema. Pagal teoriją, piktybinius navikus sukelia ne diferencijuotos, o kamieninės arba pirmtakinės ląstelės. Manoma, kad genetiniai pakitimai galimi dėl ilgo šių ląstelių amžiaus ir dalijimūsi skaičiaus.

Kaip rasti žymenį, kuris atrankiai žymėtų vien tik vėžines kamienines ląsteles? Deja, atrankių žymenų, kurie specifiškai jungtųsi tik prie vėžinių kamieninių ląstelių, trūksta. Dažnai net tos pačios rūšies navikų fenotipas gali skirtis. Žymuo, kuris tinka vienos rūšies navikui, gali visiškai netikti kitam. Kita problema – nedidelis vėžinių kamieninių ląstelių kiekis – vos 0,1–10 % visos ląstelių populiacijos (Stuelten 2009).

Visus vėžinių kamieninių ląstelių žymenis sudaro dvi dalys – antikūnas ir fluorescuojantis dažiklis (pavyzdžiui, CD133+PE dažiklis). Antikūnas yra skirtas antigenams ląstelėje atpažinti, o fluorescuojantis dažiklis yra tarsi lemputė, kuri užsidega, jei antigenas aptiktas. Vėliau kiekviena ląstelė „apžiūrima“ tėkmės citometru ir užregistruojamos visos vienoje ląstelėje „šviečiančios lemputės“ (ląstelių žymėjimo ir tėkmės citometrijos metodas vaizdžiai pristatomas [čia](#)). Iš švytėjimo spalvos ir intensyvumo nustatoma, kiek ir kokių žymenų prisijungė prie ląstelių. Dažniausiai vienu metu naudojami keli žymenys ir vėliau pažymėtos subpopuliacijos papildomai tiriamos išgyvenimo testais, kurie ir įrodo, kad šioms ląstelėms būdingos kamieninių ląstelių savybės.

Literatūra

1. Al-Hajj M., Wicha M. S., Benito-Hernandez A., Morrison S. J., Clarke M. F. 2003, Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Acad Sci USA*, 100 (11).
2. Bonnet D., Dick J. E., Human acute myeloid leukemia is organized as hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell, *Nat. Med.*, 1997, 3, 730–737.
3. Caplan A. 2007, Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J. Cell Physiol.*, 213 (2), 341–347.
4. Fu J., Liu Z. G. 2009, Glioblastoma stem cells resistant to temozolomide-induced autophagy. *Chinese Medical Journal*, 122 (11), 1255–1259.
5. Hemmings C., The elaboration of a critical framework for understanding cancer: the cancer stem cell hypothesis, *Pathology*, 2010, 42 (2), 105–112.
6. Lobo N. A., Shimono Y., Qian D., Clarke M. F. 2007, The Biology of Cancer Stem Cells. *Annu Rev Cell Dev Biol.*, 23, 675–699.
7. Pierce G. B., Wallace C. 1971, Differentiation of malignant to benign cells. *Cancer Res.*, 31 (2), 127–134.
8. Singh S. K., Hawkins C., Clarke I. D. et al. 2004, Identification of human brain tumor initiating cells. *Nature*, 432 (7015), 396–401.
9. Stuelten C. H., Mertins S. D., Busch J. I. et al. 2010, Complex Display of Putative Tumor Stem Cell Markers in the NCI60 Tumor Cell Line Panel. *Stem Cells*, 649–660.

Iliustracijos autorės.

© Projektas *Mokinių Jaunujų tyrėjų atskleidimo ir ugdymo sistemos sukūrimas*