

Опухолевые стволовые клетки¹

Евгений Шеваль

В последние годы одной из наиболее модных тем в клеточной биологии стало изучение гетерогенности клеток внутри опухоли. Оказалось, что опухолевые клетки, внешне весьма похожие, совсем не одинаковы по способности к поддержанию опухоли. Существует небольшая популяция клеток, от которой очень сильно зависит существование опухоли, ее рост. Как ни странно, но это делает опухоли намного более похожими на нормальные ткани, чем это думали еще недавно. Но обо всем по порядку...

Как обновляются клетки нормальных тканей?

В составе многоклеточных организмов отдельные клетки существуют в составе относительно однородных комплексов – тканей. В ткани могут присутствовать клетки разных типов, с разной структурой, разными функциями, разными способностями к обновлению. Клетки одного типа в составе ткани могут либо существовать постоянно, либо обновляться. В первом случае, клетки существуют в дифференцированном (т.е. морфологически и физиологически приспособленном к выполнению какой-то функции) состоянии в течение длительного времени, иногда в течение всей жизни. Классическим примером являются основные клетки нервной ткани – нейроны. Это те самые «маленькие серые клеточки», при помощи которых Эркюль Пуаро раскрывал запутанные преступления, но особенностью которых является то, что они не обновляются, а значит, число их с возрастом неумолимо сокращается. Во втором случае клетки существуют в дифференцированном состоянии в течение некоторого времени, потом умирают, а на смену им приходят новые клетки. Т.е. происходит постоянное обновление популяции, что придает большую устойчивость системе в целом. Так, гибель нейрона является невозполнимой потерей, а потеря даже значительного числа клеток крови трагедией не является, так как постепенно на место потерянных клеток придут новые. Именно это и позволяет человеку быть донором крови, но, увы, не дает шанса стать донором нейронов.

Дифференцированные клетки работают на износ и живут недолго. Например, клетки кишечного эпителия живут примерно 3-5 дней. Затем дифференцированные клетки погибают. А чтобы клеточная популяция не истощалась, она должна содержать четыре субпопуляции – стволовые клетки, активно делящиеся клетки, дифференцированные клетки и погибающие клетки (рис. 1).

¹ Поддержано грантом Министерства образования и науки РФ (2012-1.2.2-12-000-1013-078).

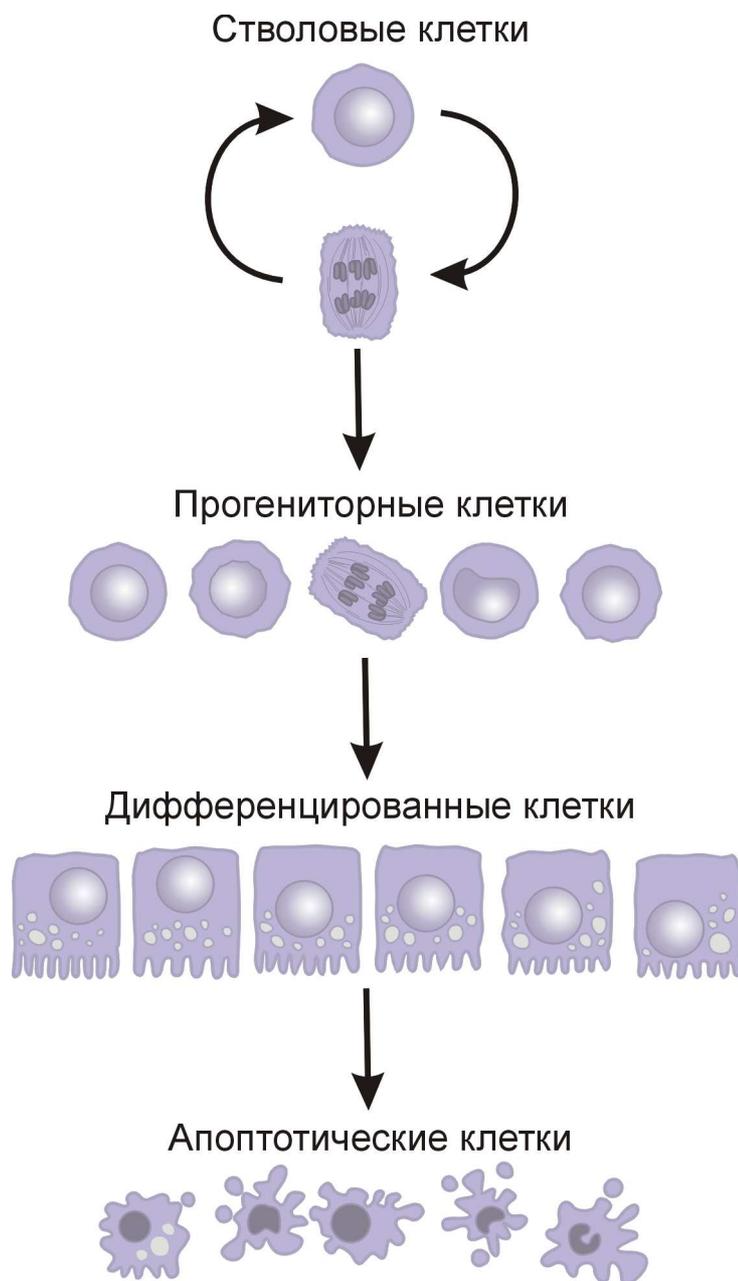


Рис. 1. В обновляющихся популяциях существует иерархия типов клеток: стволовые клетки способны к длительному самоподдержанию, другие клетки активно размножаются, третьи теряют способность к размножению, дифференцируются, а затем погибают апоптозом (рисунок С.А. Голышева).

Стволовые клетки – основа поддержания всей клеточной популяции. Это небольшая часть общей популяции (доли процента) обладает свойством сохраняться и поддерживаться на протяжении всей жизни. Делятся стволовые клетки редко, т.е. находятся в состоянии, которое принято называть пролиферативным покоем. Однако назвать эти клетки ленивыми нельзя. Стволовые клетки заняты тем, что заботятся о себе, точнее о поддержании целостности своего генома. Хорошо изучено интересное свойство

стволовых клеток, заключающееся в их способности откачивать из себя различные яды. Это свойство зависит от наличия в их наружной мембране специальных белковых насосов (их называют белки множественной лекарственной устойчивости). Для биологов важно, что стволовые клетки способны откачивать из себя и некоторые красители (тоже яд, по крайней мере, с точки зрения клетки). Это позволяет отличать немногочисленные стволовые клетки от остальных клеток в ткани.

Относительно редкие деления стволовых клеток позволяют поддерживать постоянную численность популяции стволовых клеток, и создавать небольшой избыток клеток, которые перестают быть стволовыми и начинают активно делиться, а после и дифференцироваться. Таким образом, популяции клеток обновляющихся тканей неоднородны и имеют иерархическую структуру. Поддержание их определяется наличием немногочисленных стволовых клеток, без присутствия которых ткань просто “растаяла” бы из-за необратимой гибели дифференцированных клеток.

А что с опухолевыми тканями?

Опухоли появляются в результате накопления мутаций и последующего отбора клеток, имеющих наибольшую способность делиться и избегать контроля со стороны организма. Часто опухоль рассматривается как результат своеобразной потери дифференцированного состояния, когда дифференцированные клетки приобретают способность делиться намного активнее, чем это характерно для них. Имеют ли опухолевые ткани такую же иерархическую организацию, как обновляющиеся нормальные клеточные популяции или же все клетки в них одинаково способны к самоподдержанию и размножению? Еще недавно казалось, что ответ очевиден: все опухолевые клетки – это такие безумные клетки, способные к неконтролируемому размножению, одинаково злобные и опасные. Т.е. клетки опухолевых тканей кардинально отличаются от нормальных. В нормальных клетках есть иерархия типов клеток, которые обеспечивают поддержание, обновление и функционирование ткани (рис. 1), а все опухолевые клетки все одинаковы и одинаково способны обновлять ткань. Т.е. этот тип ткани не имеет ничего общего с нормальными тканями. Действительно, опухоль – это же патология... Но то, что кажется логичным и привычным, часто оказывается неверным.

Первые данные о том, что не все опухолевые клетки внутри клеточной популяции одинаковы были получены при изучении острого миелолейкоза. В этих работах использовалось известное явление – лейкозные клетки (в пределах одной неоплазии)

немного отличаются по белкам, которые присутствуют на поверхности клеток, в их плазматической мембране. С использованием антител, узнающих такие белки, можно отделять клетки с разными белками на их поверхности, а затем анализировать эти группы клеток. Таким образом из общей популяции была выделена небольшая субпопуляция (~0.1%) клеток, которые после введения мышам размножались и давали начало опухоли. Введение остальных клеток к развитию опухоли не вело. Т.е. большая часть опухоли, на самом деле, ведет себя как-то очень не «по-опухолевому».

Позднее подобное явление было показано и для “твердых” опухолей. Первые данные были получены на примере рака молочной железы. Были выделены клетки с определенным набором белков на поверхности клетки, которые были способны индуцировать развитие рака молочной железы человека у иммунодефицитных мышей. Опухоль развивалась при введении лишь 200 таких клеток, в то время как введение даже нескольких десятков тысяч клеток рака молочной железы, не обладавших такими характеристиками белков поверхности, не индуцировало развитие опухоли.

Получается, что в опухоли есть небольшая популяция клеток, которые и поддерживают существование всей опухоли. А это слишком напоминает иерархическую организацию нормальных клеточных популяций. Более того, по многим признакам эти немногочисленные клетки, которые собственно и являются основой формирования опухоли, очень похожи на обычные стволовые клетки. Например, они также способны откачивать из себя различные красители, подобно тому, как это делают нормальные стволовые клетки. Поэтому такие клетки были названы опухолевыми стволовыми клетками.

Однако связи между опухолевыми клетками и стволовыми клетками, на самом деле еще более тесные. Напомним, что в большинстве случаев опухоль – это результат накопления нескольких мутаций и отбора клонов, несущих необходимые сочетания таких мутаций. Любой отбор – будь то дарвиновский отбор в популяциях живых организмов, или отбор наиболее неподконтрольных организму клонов клеток в ходе онкогенеза – требует времени. Но если клетки обновляются, как, например, в кишечном эпителии, то за время жизни клеток в дифференцированном состоянии принципиально не могут накопиться те несколько мутаций, которые необходимы для возникновения опухолевой клетки. Единственная клетка, существующая в течение длительного времени – стволовая. Получается, что даже из теоретических соображений некоторые опухоли могут

происходить только из стволовых клеток. В настоящее время для некоторых типов опухолей уже получены достаточно убедительные доказательства того, что опухолевые стволовые клетки возникают именно из стволовых клеток.

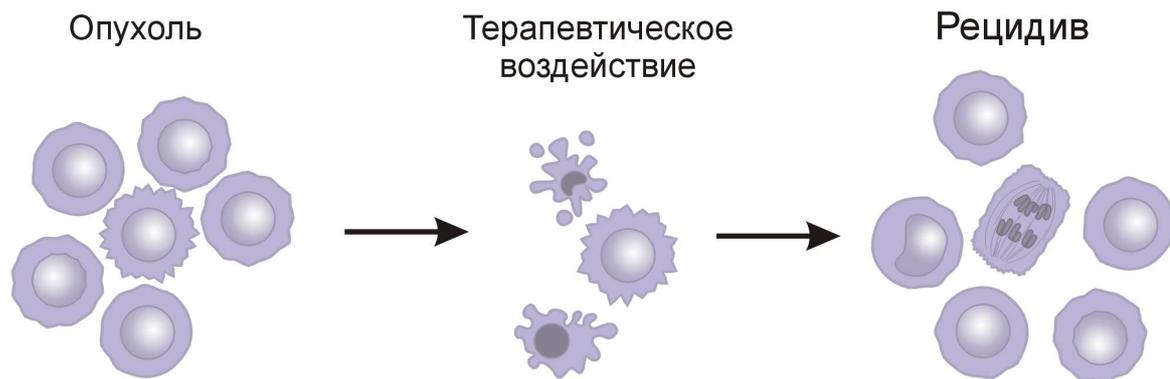
И почему сие важно?

Открытие опухолевых стволовых клеток в начале вызвало оживленную дискуссию, так как это очень сильно противоречило общепринятым взглядам. Действительно, нет ничего сложнее, чем отказываться, пусть и от неправильных, но от таких привычных теорий. Но к настоящему времени факт гетерогенности клеточных популяций для некоторых типов опухолей показан достаточно надежно. Данные о существовании опухолевых стволовых клеток заставили пересмотреть очень многие вопросы, имеющие важное прикладное значение. Прежде всего, речь идет о метастазировании опухолей. Есть основания полагать, что именно опухолевые стволовые клетки отвечают за распространение метастазов по организму.

Еще важнее то, что знания о существовании опухолевых стволовых клеток заставляют искать принципиально новые подходы к лечению онкологических заболеваний. Современные способы терапии нацелены на снижение массы опухоли. Но основную массу опухоли составляют те клетки, борьба с которыми не так уж и важна. Если снизить массу опухоли не уничтожив при этом опухолевые стволовые клетки, то масса быстро восстановится. Более правильная терапия должна быть нацелена не на снижение массы опухоли, а на уничтожение немногочисленных опухолевых стволовых клеток, после чего, опухоль должна просто “растаять” из-за отсутствия подпитки новыми клетками (рис. 2).

Такие идеи появились практически сразу после открытия опухолевых стволовых клеток. И возник дерзкий замысел найти способ уничтожить именно эту небольшую популяцию клеток, которая и несет наибольшую опасность. Сложность возрастает многократно из-за того, что стволовые клетки имеют очень серьезные механизмы защиты от повреждений (способность откачивать яды, о чем мы уже упоминали). Выяснилось, что опухолевые стволовые клетки в этом плане ничем не отличаются от нормальных стволовых клеток, а значит, потенциально могут быть более устойчивы к химиотерапии. Еще усложняет ситуацию то, что в ходе лечения желательнее не уничтожить нормальные стволовые клетки. Понятно, что новые, более совершенные методы терапии могут быть разработаны только на основе знаний о свойствах стволовых клеток (как нормальных, так и опухолевых), а их-то, как раз, катастрофически не хватает.

Современная терапия



Правильная терапия

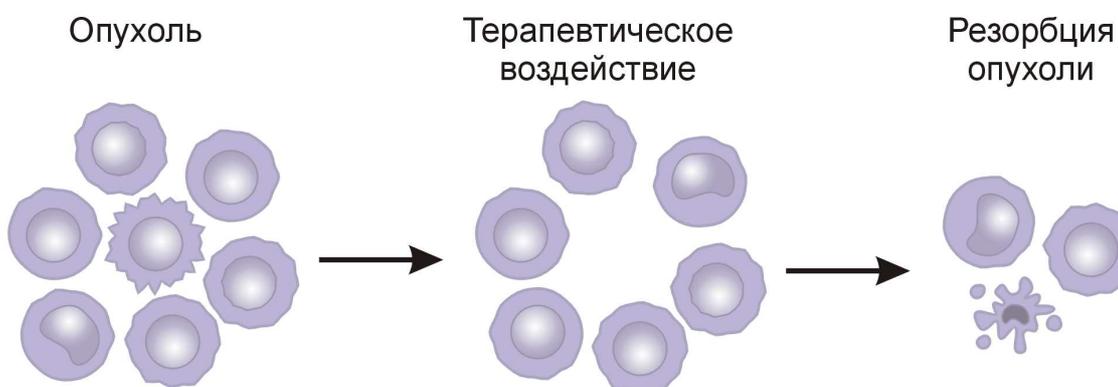


Рис. 2. Два типа терапии опухоли: как опухоли лечат сейчас (вверху) и как их надо лечить (внизу) (рисунок С.А. Гольшева).

Но уже начали появляться первые работы, которые показывают, как может быть реализован такой способ лечения. Так, недавно был предложен относительно простой подход, основывающийся на том, что стволовые клетки очень зависят от своего окружения (других клеток, компонентов межклеточного вещества). Стволовые клетки как бы получают от своего окружения сигналы, что необходимо сохранять себя. Если сигнала нет – стволовые клетки уходят в дифференцировку. Недавно было показано, что для опухолевых стволовых клеток у мыши очень важен белок межклеточного вещества периостин. По-видимому, этот белок критичен для метастазирования опухоли. Введение мыши антител, которые связывали свободный периостин, препятствовало метастазированию раковых клеток. К сожалению, такая терапия не влияет на первичную опухоль, но принципиальная возможность воздействовать на опухоль через опухолевые стволовые клетки показана.

Подводя итоги, можно сказать, что популяции опухолевых клеток намного более похожи на популяции нормальных клеток, что заставляет пересмотреть наши взгляды на природу опухолевого перерождения клеток, а также искать новые пути решения некоторых важнейших прикладных проблем. К сожалению, изученность опухолевых стволовых клеток оставляет желать лучшего, но, думается, что с каждым годом мы будем знать про эти необычные и, увы, такие опасные клетки все больше и больше.