

МЕДЛЕННАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ПРИЗНАК СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЛИ РЕАКЦИЯ НА НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

© Д. Дош,¹ А. Д. Харазова,² А. В. Кофман^{1, *}

¹ Университет Весли, Южная Дакота, США,

и ² С.-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034;

* электронный адрес: alkofman@dwu.edu

Сходство нормальных тканеспецифических стволовых клеток и стволовых клеток рака позволяет предположить, что последние также характеризуются медленной пролиферацией. Однако данная гипотеза находится в противоречии с ключевой концепцией эволюции опухоли, в ходе которой отдельные клетки нормальной ткани (а впоследствии — отдельные клетки опухоли), характеризующиеся более интенсивным ростом и повышенной устойчивостью к неблагоприятным факторам (недостаток питательных веществ и кислорода), инициируют рост опухоли, метастазы и обуславливают резистентность к радиоактивному облучению и химиотерапии. Результаты последних исследований позволяют предположить, что раковые стволовые клетки способны к смене статуса активного деления на статус повышенной химиорезистентности (медленной пролиферации или полного отсутствия таковой) и обратно. Данная точка зрения соответствует существованию медленно пролиферирующих и транзиторно-амплифицирующихся субпопуляций нормальных тканеспецифических стволовых клеток и, таким образом, служит еще одним косвенным подтверждением схожести стволовых клеток рака и нормальных тканей.

Ключевые слова: стволовые клетки, рак, пролиферация.

Стволовые клетки рака (СКР) представляют собой малочисленную субпопуляцию злокачественных клеток, которые инициируют рост опухоли и метастазы (Reya et al., 2001; Roberts, 2008; Hurt et al., 2010; Clevers, 2011; Malanchi et al., 2012). СКР воспроизводят сами себя, как и другие (не стволовые) клетки опухоли, и формируют сосудоподобные структуры (Kofman, Abounader, 2011). В этом отношении СКР проявляют значительную схожесть с обычными тканеспецифическими стволовыми клетками (СК). Последние также обладают исключительной способностью инициировать регенерацию поврежденного органа или ткани, воспроизводят сами себя и дифференцируются в различные виды специализированных клеток (Morrison, Spradling, 2008; Insko et al., 2009; Li, Clevers, 2010; Doupe et al., 2012; Hsu et al., 2014; Rezza et al., 2014).

Сходство СКР с СК позволяет предположить, что СКР характеризуются медленной пролиферацией (quiescence) (Lou, Dean, 2007; Dembinski, Krauss, 2010; Gao et al., 2010; Hurt et al., 2010; Boral, Nie, 2012), которая поддерживается их микроокружением и в значительной степени усиливает резистентность СКР к радиоактивному облучению и химиотерапии (Mooge, Lyle, 2011; Chen et al., 2012; Malanchi et al., 2012). В ряде публикаций демонстрируется существование редко делящихся опухолевых клеток как в первичных культурах, так и в стабильных клеточных линиях, полученных из опухолевых тканей. При этом показано, что некоторые из таких редко делящихся клеток экспрессировали маркеры, которые

считаются характерными для СКР (в частности, CD133, CD24, CD44, CD166, EpCAM, CXCR4, Oct4, Nanog и нестин), а также клетки боковой популяции (Dembinski, Krauss, 2009; Gao et al., 2010; Hussein et al., 2011; Chen et al., 2012; Martins-Neves et al., 2012; Melin et al., 2012; Zhao et al., 2013; Campos et al., 2014; Vincent et al., 2014; Fujita et al., 2015). По другим данным, далеко не все СКР являются редко делящимися, нестин-позитивные опухолевые клетки могут находиться во всех фазах клеточного цикла (Hussein et al., 2011), клетки боковой популяции не характеризуются более значительным потенциалом формирования опухоли (Ное et al., 2014), и наконец, лишь незначительное число медленно делящихся опухолевых клеток экспрессировало такие маркеры, как CD24, CD44 и CD133 (Dembinski, Krauss, 2009).

Гипотеза о медленной пролиферации СКР находится в противоречии с ключевой концепцией онкогенеза — эволюции опухоли, согласно которой как нормальные, так и раковые клетки претерпевают естественный отбор. Опухоль инициируется клетками, характеризующимися более интенсивным по сравнению с окружающими их нормальными клетками ростом и устойчивостью к неблагоприятным факторам окружающей среды (недостатку питательных веществ и кислорода), повышенной выживаемостью к повреждению ДНК, нестабильностью генома, способностью уклоняться от распознавания клетками иммунной системы, инвазивным ростом и формированием метастазов (Hanahan, Weinberg, 2000). Логично предположить, что медленно делящиеся клетки в культурах

опухолей должны быть элиминированы после нескольких пассажей.

В этой связи представляют интерес недавние сообщения о том, что СКР могут регулировать активность клеточного цикла в зависимости от окружающих факторов. СКР могут перейти в фазу G₀ под воздействием химиотерапевтических агентов и находиться в таком состоянии в течение продолжительного времени, не вызывая клинических проявлений (Li et al., 2008, 2012, 2014; Essers, Trumpp, 2010; Xue et al., 2011; Kobayashi et al., 2012; Moore et al., 2012; Touil et al., 2014). Кратковременное воздействие химиотерапевтических агентов в дозах, аналогичных применяемым в клинике, приводит к возрастанию числа медленно пролиферирующих раковых клеток, которые возобновляют рост после устранения действия препарата (Li et al., 2014). Эти клетки резистентны к химиотерапевтическим препаратам и вызывают опухоли после трансплантации иммунодефицитным животным. Часть таких клеток экспрессирует маркеры CD133, CD45, CD90, CD117, Oct4 и Nanog (Kang, Kang, 2007; Li et al., 2012, 2014; Cole et al., 2014), а также CD44, CD90 и CXCR4 на уровне мРНК (Cole et al., 2014).

Остается не до конца выясненным, существует ли субпопуляция медленно пролиферирующих СКР в культивируемых опухолевых клетках при отсутствии воздействия химиотерапевтических препаратов или же такие клетки являются неспособными к активному делению, будучи анеуплоидными (Kusumbe, Vapat, 2009; Janssen, Medema, 2011). Неизвестны и механизмы реактивации «спящих» опухолевых клеток. Требуется дальнейшего изучения роль гипоксии, которая, будучи присущей большинству солидных и быстрорастущих опухолей, подавляет пролиферацию и ассоциируется с резистентностью опухолей к радиоактивному облучению и химиотерапии (Harris, 2002; Mao et al., 2012; Li et al., 2013; Strese et al., 2013; Hubert et al., 2016).

Тем не менее концепция СКР, способных к переключению с активного деления на статус повышенной химиорезистентности и обратно, соответствует существованию медленно пролиферирующих и транзитивно-амплифицирующихся субпопуляций нормальных тканеспецифических стволовых клеток (Li, Clevers, 2010; Campos et al., 2014). Можно предположить, что дальнейшие исследования будут включать в себя использование таких методов, как клонирование потомства индивидуальных клеток и фотомониторинг делящихся и неделящихся клеток в культурах опухолевых тканей.

Авторы выражают благодарность И. А. Гамалей за помощь в работе над рукописью.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке IDeA Национального института общемедицинских наук (NIGMS) при Национальном институте здоровья США (NIH, грант 5P20GM103443).

Список литературы

- Boral D., Nie D. 2012. Cancer stem cells and niche microenvironments. *Front. Biosci.* 4 : 2502—2514.
- Campos B., Gal Z., Baader A., Schneider T., Sliwinski C., Gassel K., Bageritz J., Grabe N., Von Deimling A., Beckhove P., Mogler C., Goidts V., Unterberg A., Eckstein V., Herold-Mende C. 2014. Aberrant self-renewal and quiescence contribute to the aggressiveness of glioblastoma. *J. Pathol.* 234: 23—33.
- Chen Y., Li D., Wang D., Liu X., Yin N., Song Y., Lu S. H., Ju Z., Zhan Q. 2012. Quiescence and attenuated DNA damage response promote survival of esophageal cancer stem cells. *J. Cell. Biochem.* 113 : 3643—3652.
- Clevers H. 2011. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat. Med.* 17 : 313—319.
- Cole J. M., Joseph S., Sudhakar C. G., Cowden Dahl K. D. 2014. Enrichment for chemoresistant ovarian cancer stem cells from human cell lines. *J. Vis. Exp.* 91 : 51891. Doi: 10.3791/51891.
- Dembinski J. L., Krauss S. 2009. Characterization and functional analysis of a slow cycling stem cell-like subpopulation in pancreas adenocarcinoma. *Clin. Exp. Metastasis.* 26 : 611—623.
- Dembinski J. L., Krauss S. 2010. A distinct slow-cycling cancer stem-like subpopulation of pancreatic adenocarcinoma cells is maintained *in vivo*. *Cancers (Basel).* 2 : 2011—2025.
- Doupe D. P., Alcolea M. P., Roshan A., Zhang G., Klein A. M., Simons B. D., Jones P. H. 2012. A single progenitor population switches behavior to maintain and repair esophageal epithelium. *Science.* 337 : 1091—1093.
- Essers M. A., Trumpp A. 2010. Targeting leukemic stem cells by breaking their dormancy. *Mol. Oncol.* 4 : 443—450.
- Fujita T., Chiwaki F., Takahashi R. U., Aoyagi K., Yanagihara K., Nishimura T., Tamaoki M., Komatsu M., Komatsuzaki R., Matsusaki K., Ichikawa H., Sakamoto H., Yamada Y., Fukagawa T., Katai H., Konno H., Ochiya T., Yoshida T., Sasaki H. 2015. Identification and characterization of CXCR4-positive gastric cancer stem cells. *PLoS ONE.* 10 : e0130808.
- Gao M. Q., Choi Y. P., Kang S., Youn J. H., Cho N. H. 2010. CD24+ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene.* 29 : 2672—2680.
- Hanahan D., Weinberg R. A. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell.* 100 : 57—70.
- Harris A. L. 2002. Hypoxia — a key regulatory factor in tumor growth. *Nat. Rev. Cancer.* 2 : 38—47.
- Hoe S. L., Tan L. P., Jamal J., Peh S. C., Ng C. C., Zhang W. C., Ahmad M., Khoo A. S. 2014. Evaluation of stem-like side population cells in a recurrent nasopharyngeal carcinoma cell line. *Cancer Cell Int.* 14 : 101.
- Hsu Y. C., Li L., Fuchs E. 2014. Transit-amplifying cells orchestrate stem cell activity and tissue regeneration. *Cell.* 157 : 935—949.
- Hubert C. G., Rivera M., Spangler L. C., Wu Q., Mack S. C., Prager B. C., Couce M., Mclendon R. E., Sloan A. E., Rich J. N. 2016. A three-dimensional organoid culture system derived from human glioblastomas recapitulates the hypoxic gradients and cancer stem cell heterogeneity of tumors found *in vivo*. *Cancer Res.* 76 : 2465—2477.
- Hurt E. M., Chan K., Serrat M. A., Thomas S. B., Veenstra T. D., Farrar W. L. 2010. Identification of vitronectin as an extrinsic inducer of cancer stem cell differentiation and tumor formation. *Stem Cells.* 28 : 390—398.
- Hussein D., Punjaruk W., Storer L. C., Shaw L., Othman R., Peet A., Miller S., Bandopadhyay G., Heath R., Kumari R., Bowman K. J., Braker P., Rahman R., Jones G. D., Watson S., Lowe J., Kerr I. D., Grundy R. G., Coyle B. 2011. Pediatric brain tumor cancer stem cells: cell cycle dynamics, DNA repair, and etoposide extrusion. *Neuro Oncol.* 13 : 70—83.
- Insko M. L., Leon A., Tam C. H., Mckearin D. M., Fuller M. T. 2009. Accumulation of a differentiation regulator specifies transit amplifying division number in an adult stem cell lineage. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 106 : 22 311—22 316.
- Janssen A., Medema R. H. 2011. Entosis: aneuploidy by invasion. *Nat. Cell Biol.* 13 : 199—201.
- Kang M. K., Kang S. K. 2007. Tumorigenesis of chemotherapeutic drug-resistant cancer stem-like cells in brain glioma. *Stem Cells Develop.* 16 : 837—847.
- Kobayashi S., Yamada-Okabe H., Suzuki M., Natori O., Kato A., Matsubara K., Jau Chen Y., Yamazaki M., Funahashi S., Yoshida K., Hashimoto E., Watanabe Y., Mutoh H., Ashihara M., Kato C., Watanabe T., Yoshikubo T., Tamaoki N., Ochiya T., Kuroda M., Levine A. J., Yamazaki T. 2012. LGR5-positive colon cancer

stem cells interconvert with drug-resistant LGR5-negative cells and are capable of tumor reconstitution. *Stem Cells*. 30 : 2631—2644.

Kofman A. V., Abounader R. 2011. When tumor cells make blood vessels: implications for glioblastoma therapy. *Future Oncol*. 7 : 841—843.

Kusumbe A. P., Bapat S. A. 2009. Cancer stem cells and aneuploid populations within developing tumors are the major determinants of tumor dormancy. *Cancer Res*. 69 : 9245—9253.

Li H. Z., Yi T. B., Wu Z. Y. 2008. Suspension culture combined with chemotherapeutic agents for sorting of breast cancer stem cells. *BMC Cancer*. 8 : 135.

Li L., Clevers H. 2010. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science*. 327 : 542—545.

Li L., Li B., Shao J., Wang X. 2012. Chemotherapy sorting can be used to identify cancer stem cell populations. *Mol. Biol. Rep*. 39 : 9955—9963.

Li P., Zhou C., Xu L., Xiao H. 2013. Hypoxia enhances stemness of cancer stem cells in glioblastoma: an *in vitro* study. *Int. J. Med. Sci*. 10 : 399—407.

Li S., Kennedy M., Payne S., Kennedy K., Seewaldt V. L., Pizzo S. V., Bachelder R. E. 2014. Model of tumor dormancy/recurrence after short-term chemotherapy. *PLoS ONE*. 9 : e98021.

Lou H., Dean M. 2007. Targeted therapy for cancer stem cells: the patched pathway and ABC transporters. *Oncogene*. 26 : 1357—1360.

Malanchi I., Santamaria-Martinez A., Susanto E., Peng H., Lehr H. A., Delaloye J. F., Huelsken J. 2012. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*. 481 : 85—89.

Mao Q., Zhang Y., Fu X., Xue J., Guo W., Meng M., Zhou Z., Mo X., Lu Y. 2013. A tumor hypoxic niche protects human colon cancer stem cells from chemotherapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 139 : 211—222.

Martins-Neves S. R., Lopes A. O., Do Carmo A., Paiva A. A., Simoes P. C., Abrunhosa A. J., Gomes C. M. 2012. Therapeutic implications of an enriched cancer stem-like cell population in a human osteosarcoma cell line. *BMC Cancer*. 12 : 139. Doi: 10.1186/1471-2407-12-139.

Melin C., Perraud A., Akil H., Jauberteau M. O., Cardot P., Mathonnet M., Battu S. 2012. Cancer stem cell sorting from colorectal cancer cell lines by sedimentation field flow fractionation. *Anal. Chem*. 84 : 1549—1556.

Moore N., Houghton J., Lyle S. 2012. Slow-cycling therapy-resistant cancer cells. *Stem Cells Develop*. 21 : 1822—1830.

Moore N., Lyle S. 2011. Quiescent, slow-cycling stem cell populations in cancer: a review of the evidence and discussion of significance. *J. Oncol*. 2011. Article ID : 396076.

Morrison S. J., Spradling A. C. 2008. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell*. 132 : 598—611.

Reya T., Morrison S. J., Clarke M. F., Weissman I. L. 2001. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 414 : 105—111.

Rezza A., Sennett R., Rendl M. 2014. Adult stem cell niches: cellular and molecular components. *Curr. Top. Develop. Biol*. 107 : 333—372.

Roberts P. E. 2008. Isolation and establishment of human tumor stem cells. *Methods Cell Biol*. 86 : 325—342.

Strese S., Fryknas M., Larsson R., Gullbo J. 2013. Effects of hypoxia on human cancer cell line chemosensitivity. *BMC Cancer*. 13 : 331. Doi: 10.1186/1471-2407-13-331.

Touil Y., Igoudjil W., Corvaisier M., Dessein A. F., Vandomme J., Monte D., Stechly L., Skrypek N., Langlois C., Grard G., Millet G., Leteurtre E., Dumont P., Truant S., Pruvot F. R., Hebbbar M., Fan F., Ellis L. M., Formstecher P., Van Seuning I., Gespach C., Polakowska R., Huet G. 2014. Colon cancer cells escape 5FU chemotherapy-induced cell death by entering stemness and quiescence associated with the c-Yes/YAP axis. *Clin. Cancer Res*. 20 : 837—846.

Vincent Z., Urakami K., Maruyama K., Yamaguchi K., Kusahara M. 2014. CD133-positive cancer stem cells from Colo205 human colon adenocarcinoma cell line show resistance to chemotherapy and display a specific metabolomic profile. *Genes Cancer*. 5 : 250—260.

Xue Z., Yan H., Li J., Liang S., Cai X., Chen X., Wu Q., Gao L., Wu K., Nie Y., Fan D. 2012. Identification of cancer stem cells in vincristine preconditioned SGC7901 gastric cancer cell line. *J. Cell. Biochem*. 113 : 302—312.

Zhao Y., Zhang W., Guo Z., Ma F., Wu Y., Bai Y., Gong W., Chen Y., Cheng T., Zhi F., Zhang Y., Wang J., Jiang B. 2013. Inhibition of the transcription factor Sp1 suppresses colon cancer stem cell growth and induces apoptosis *in vitro* and *in nude* mouse xenografts. *Oncol. Rep*. 30 : 1782—1792.

Поступила 5 IV 2017

QUIESCENT TUMOR CELLS: THE SIGN OF STEMNESS OR REACTION TO THE HOSTILE ENVIRONMENT

J. Dosch,¹ A. D. Kharazova,² A. V. Kofman^{1,*}

¹ Department of Biology, Dakota Wesleyan University, USA,
and ² St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034, Russian Federation;

* e-mail: alkofman@dwu.edu

Cancer stem cells are analogous to normal tissue-specific stem cells in many aspects. Consequently, it has been speculated that cancer stem cells are characterized by quiescence. However, this premise contradicts the well-established theory that cancer cells originate from the progeny of a normal cell and further evolve. This process is characterized by intense cell proliferation, adaptation of tumor cells to the lower concentrations of oxygen and nutrients, resistance to chemo- and radiation therapy and formation of metastases. Recent studies suggest that cancer stem cells are fast-growing, yet can acquire the reversible state of quiescence when exposed to chemotherapeutic drugs. This interpretation corresponds to the existence of quiescent and transit-amplifying subpopulations of normal tissue-specific stem cells and serves as one more example of their similarity to cancer stem cells.

Key words: stem cells, cancer, proliferation, quiescence.