

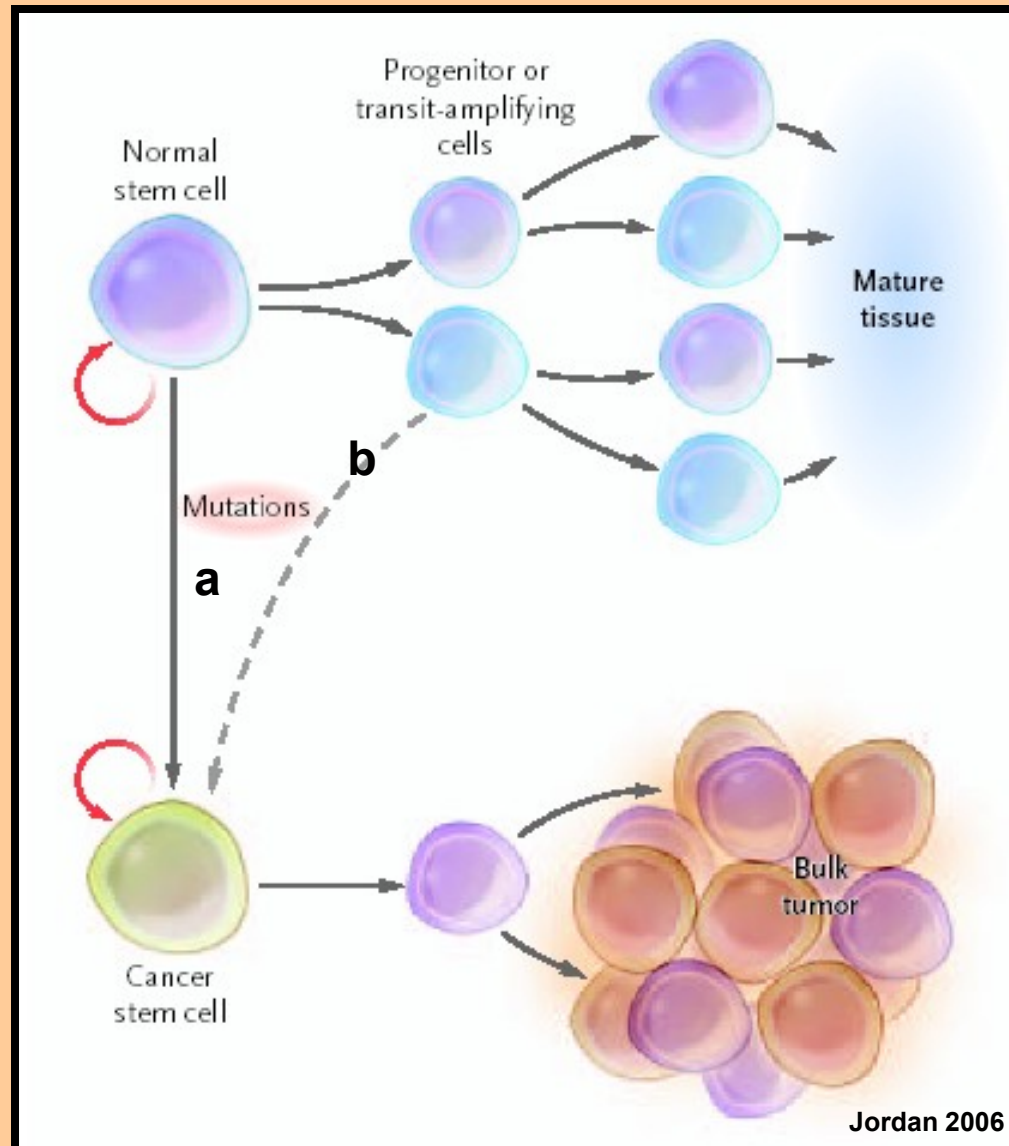
# Nádorové kmenové buňky - CSCs (Cancer stem cells)

Původ CSCs

- a) somatické kmenové buňky
- b) TA buňky (progenitory)\*

Podstatou je akumulace chyb v regulaci diferenciaci, proliferaci a apoptózy. Tyto chyby mohou být jak na základě poškození/změn DNA (genů – mutace, translokace,..), tak na úrovni epigenetických mechanismů, případně kombinací obou.

=> chybná odpověď na vnější signály  
(růstové faktory, proteiny ECM, buňky)



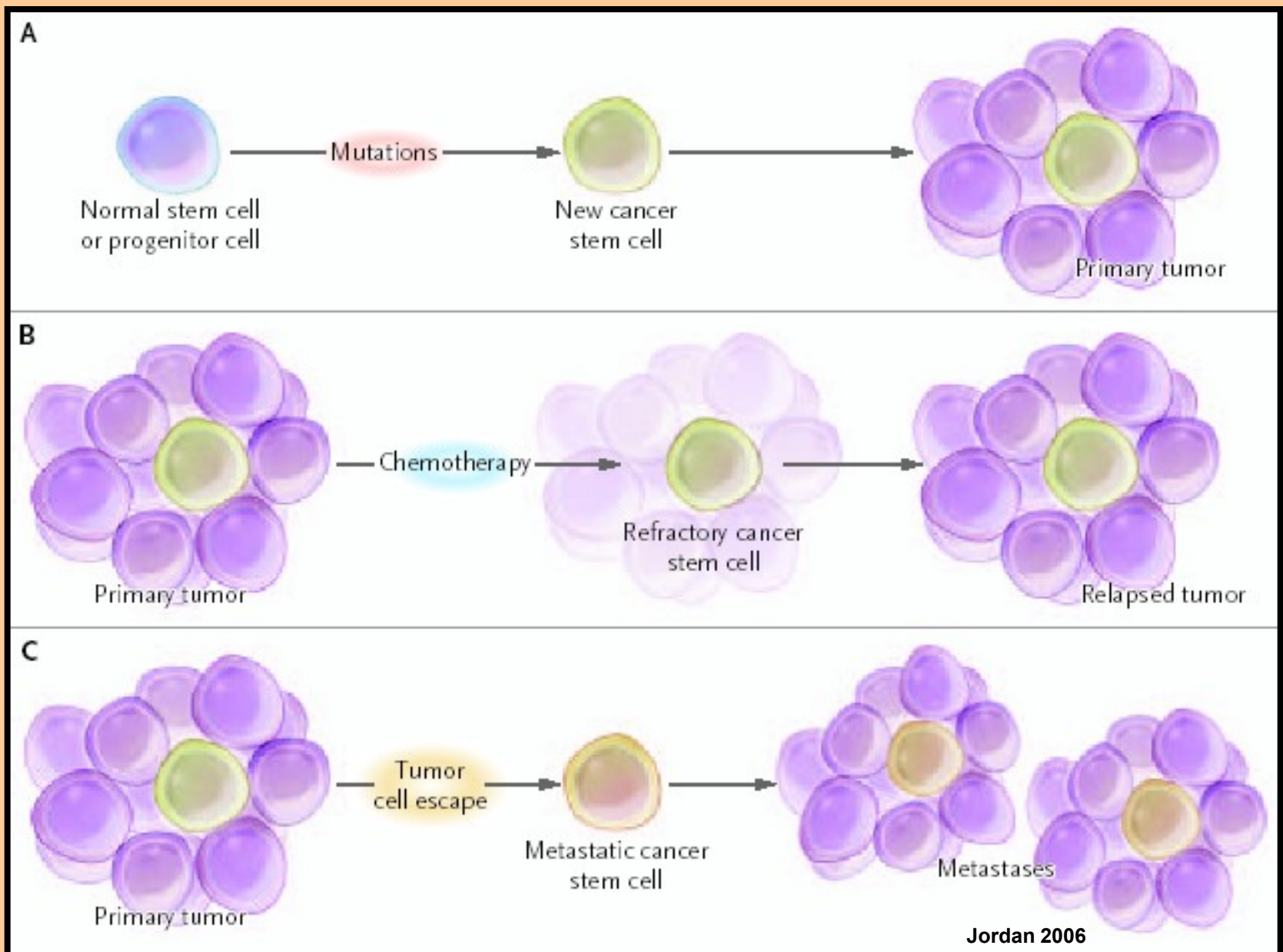
\* Lze i experimentálně navodit zvýšením exprese oncogenů, např *ras* + *myc*.

# Kmenové buňky nádorů jsou zodpovědné za návrat (relaps) onemocnění a metastáze

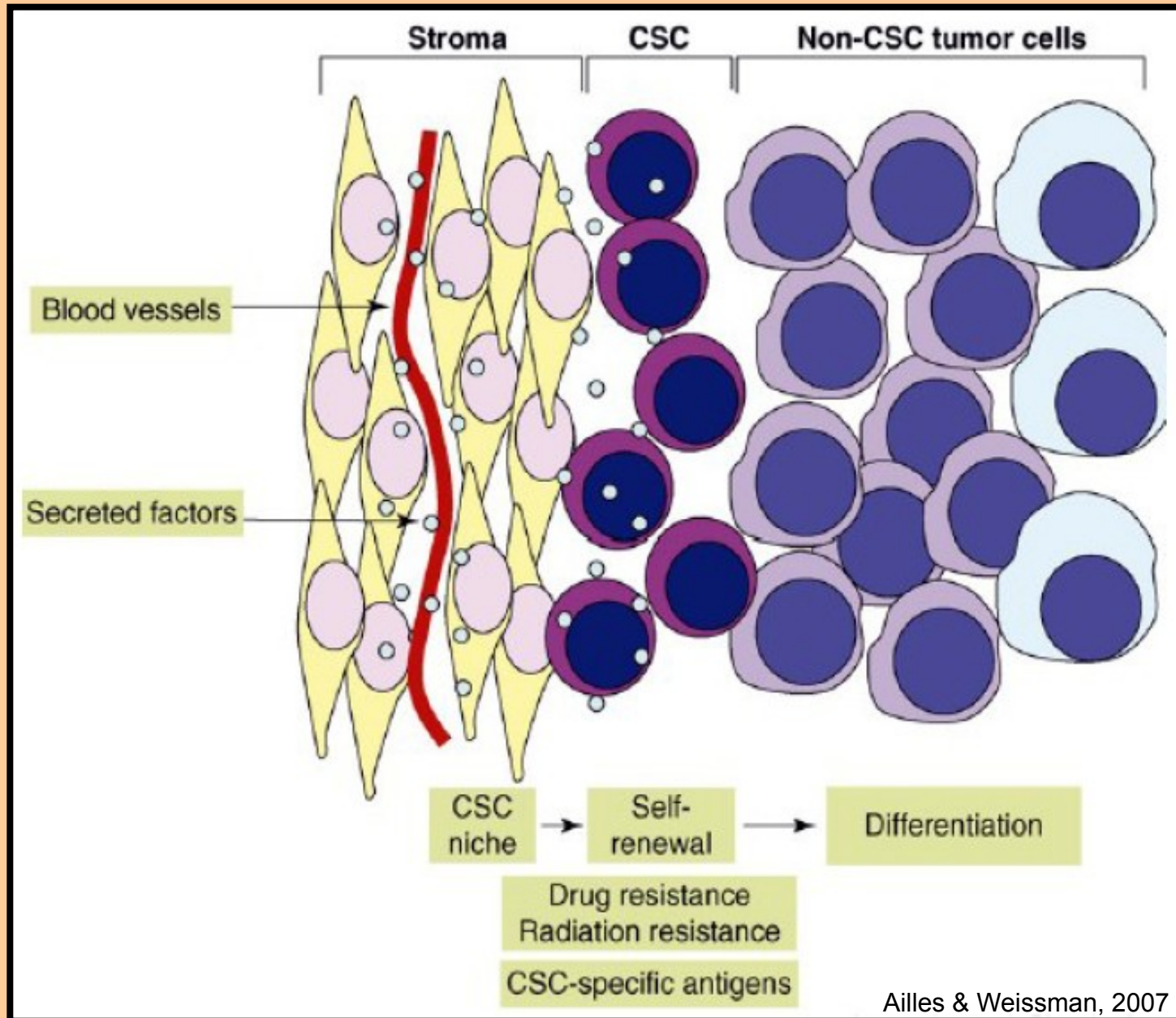
CSCs podobně jako jiné SSC -> rezistence na toxické faktory (MDR proteiny)  
-> pomalá proliferace (=>self-renewal) – in vivo

- ❖ mají všechny nádory benigní/maligní/metastázující CSC?
- ❖ ne všechny buňky izolované z nádorů jsou schopny dávat nádorům vzniknout
- ❖ *in vitro* jsou nádorové linie s SP buňkami (jejich SC ???) i bez SP buněk!
- ❖ SSCs jsou pro danou tkáň prakticky stejné, u CSCs to ale neplatí (rozdíly ve fenotypu i genotypu) = mnohé nádory i CSCs mají **jedinéčné vlastnosti!**
- ❖ potenciál CSC je závislý na původní buňce -> CSC z **diferenciačně časnějších** typů mají „agresivnější“ fenotyp

# Kmenové buňky nádorů jsou zodpovědné za návrat (relaps) onemocnění a metastáze

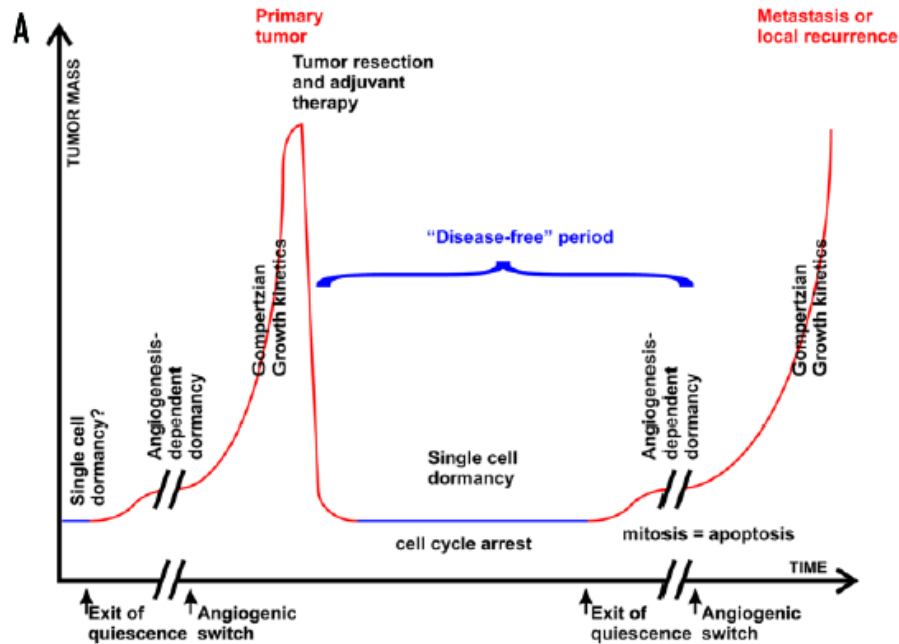


# Hypotetický „niche“ nádorových kmenových buněk – model neurální CSC



# Model regulace tumorogeneze přesmykem aktivity MAPK Erk a p38

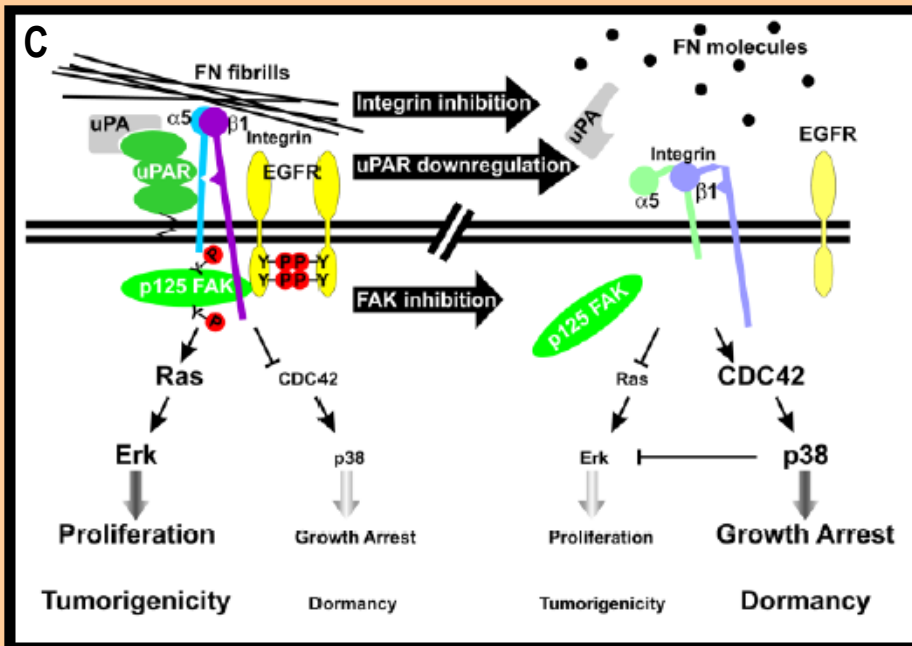
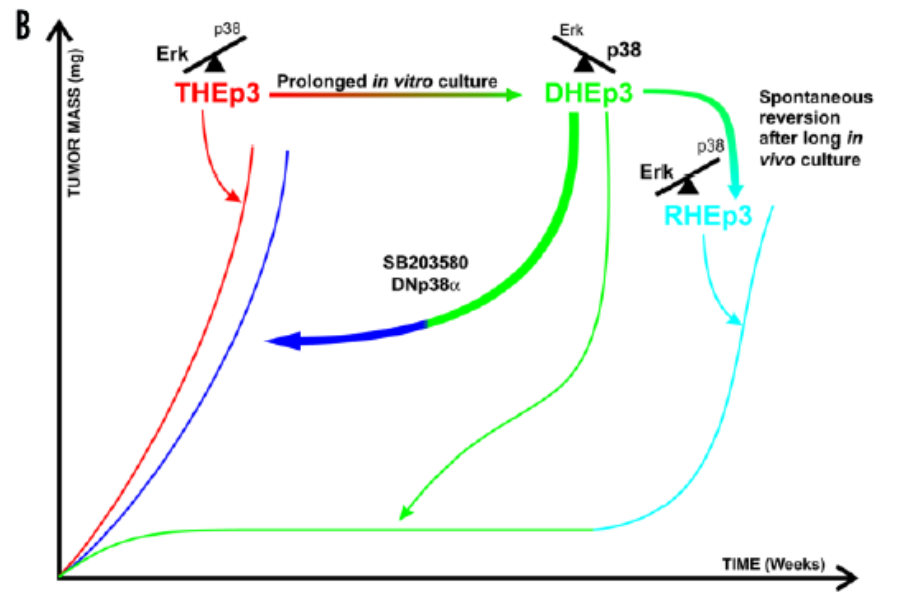
Ranganathan 2006



A – znázornění progresu nádoru u pacienta

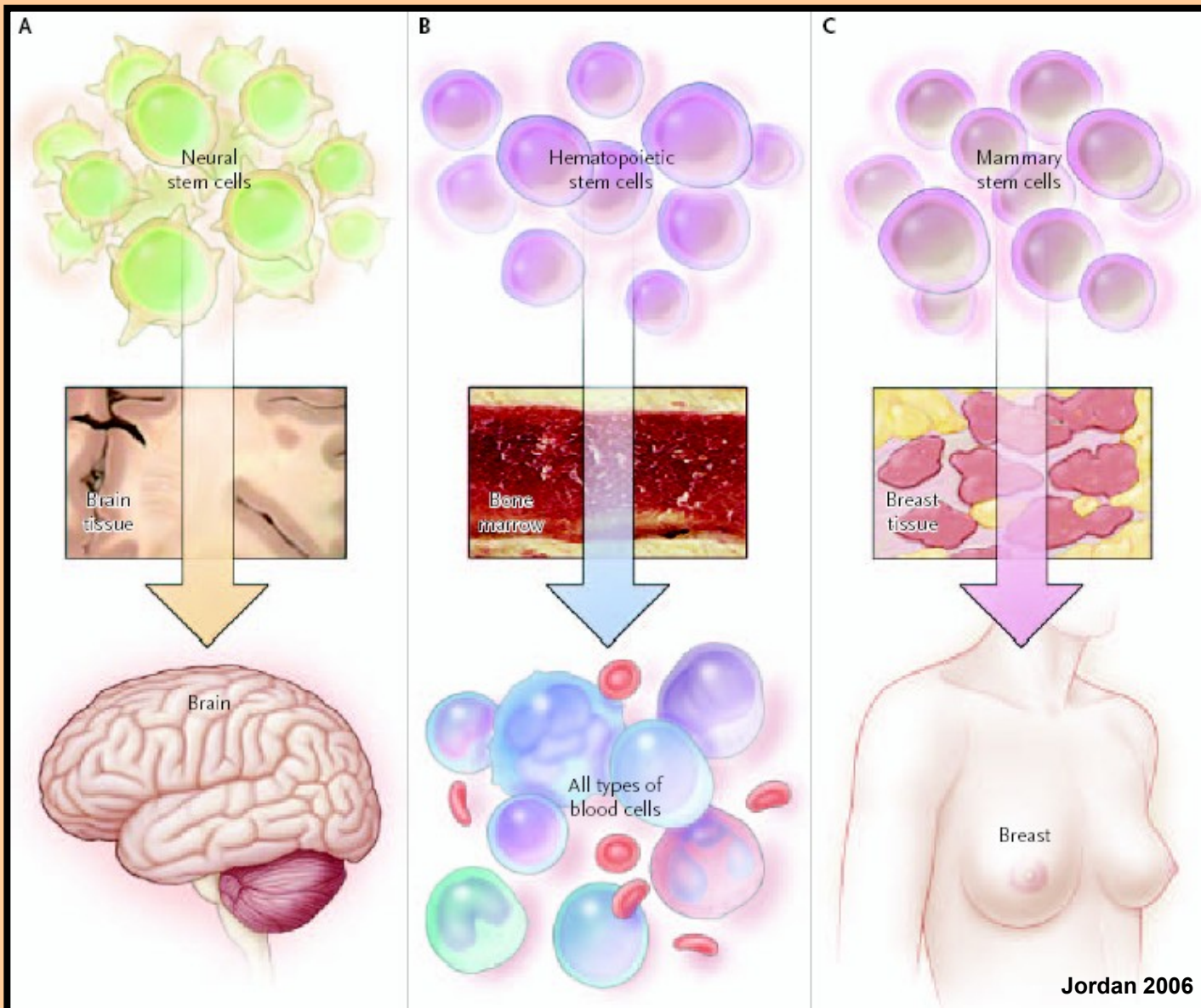
B – proliferace x dormance (quiescence) nádorových buněk v závislosti na aktivitě MAPK Erk a p38

C – mechanismus aktivace Erk a p38

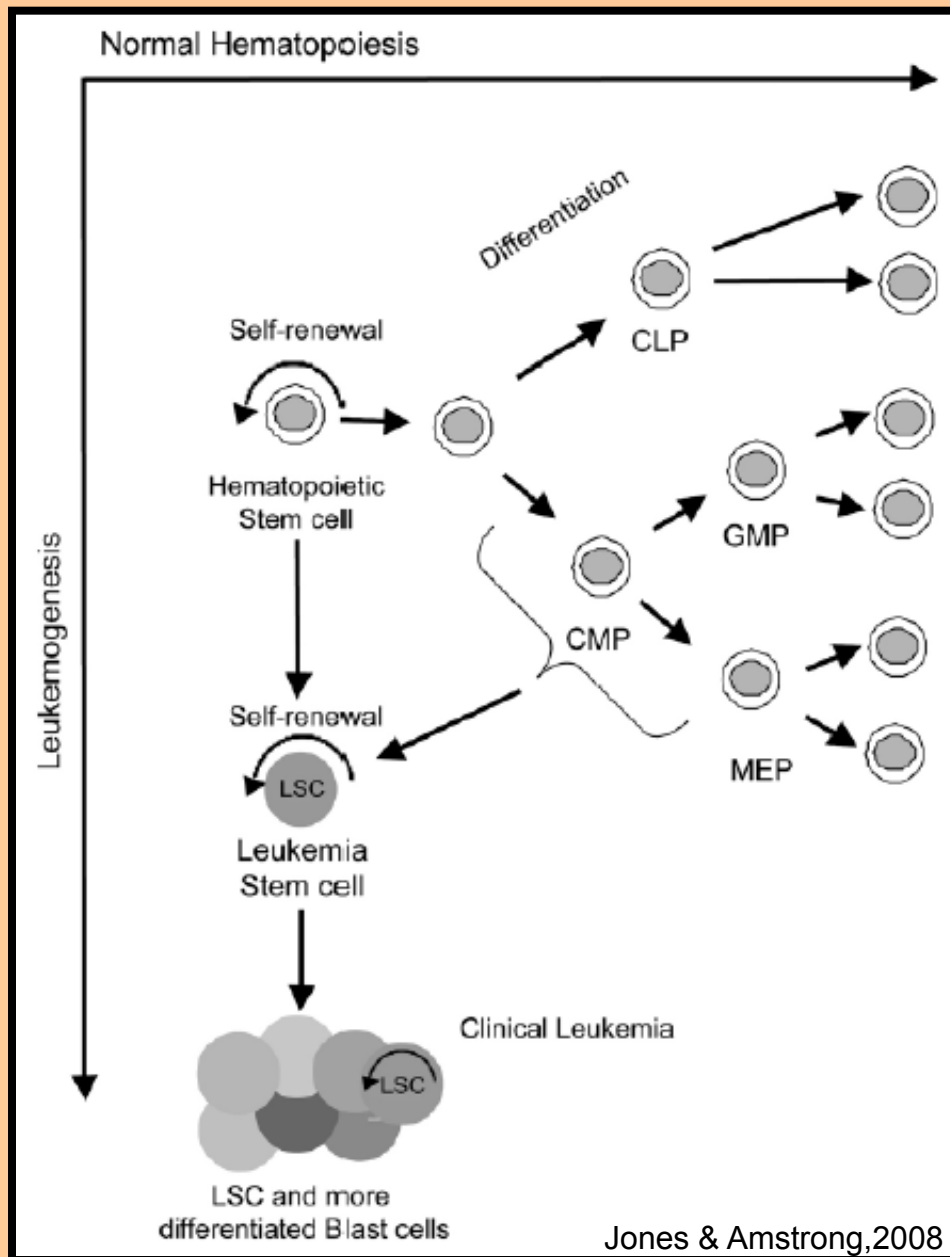




**Dobře prokázané CSCs jsou u nádorů původu  
neurálního hematopoetického prsního**



# Hematopoetické CSCs



## Leukemie podle původu

- **Myeloidní leukémie**  
(granulocyty, monocyty, erythrocyty, megakaryocyty)
- **Lymfoidní leukémie**  
(B a T buňky, NK buňky)

## Hematopoetické CSCs

chronická myeloidní leukemie (**CML**)  
akutní myeloidní leukemie (**AML**)  
akutní lymfoblastická leukemie (**ALL**)

**CSCs byly jasně prokázány u AML a CML, a jsou s vysokou pravděpodobností i u ALL. Díky tomu, je u těchto onemocnění nedostatečné působení běžných antiproliferativních farmak.**

**AML - IL3-R<sup>+</sup> (není u normálních HSCs), CD33<sup>+</sup> (IgSF, sialoadhesin)**

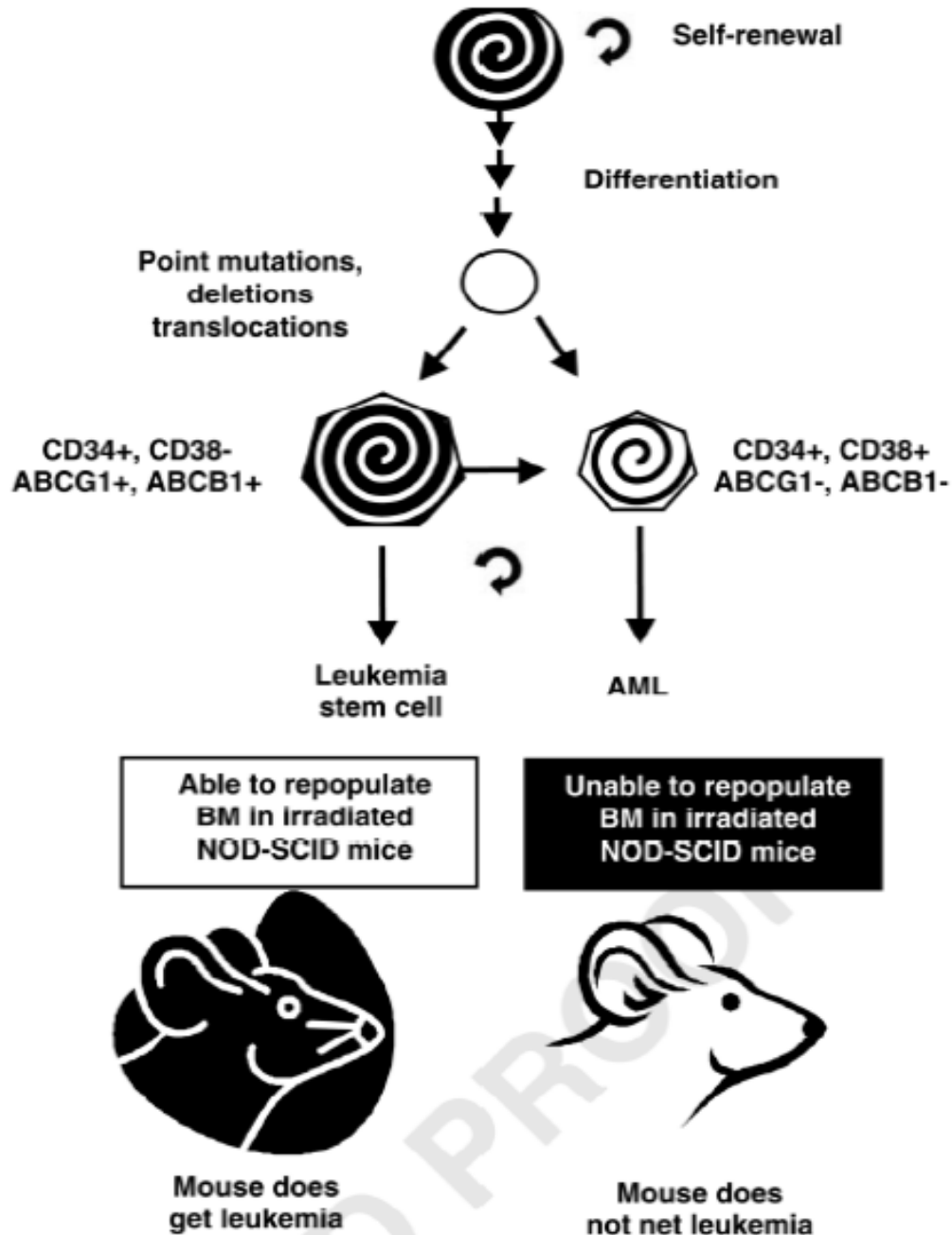
**- CD33 se zdá být vhodným pro rozpoznání AML CSCs (imunoterapie), navíc byl prokázán u některých dalších leukemických CSCs.**

**- vysoká aktivita NF- $\kappa$ B a PI3K u AML SCs, ale ne u HSCs, farmakologická inhibice NF- $\kappa$ B a PI3K nebo mTOR (target of rapamycin; substrát PI3K) snižuje proliferaci AML SCs, ale ne HSCs (=>CSCs specifická terapie)**

**CML - charakteristický fúzní gen BCR-ABL (=> nadbytek ABL kinázy), inhibitory ABL (imatinib mesylate, dasatinib) potlačují leukemii, ale ne její SCs, => vysazení vede k obnově onemocnění**



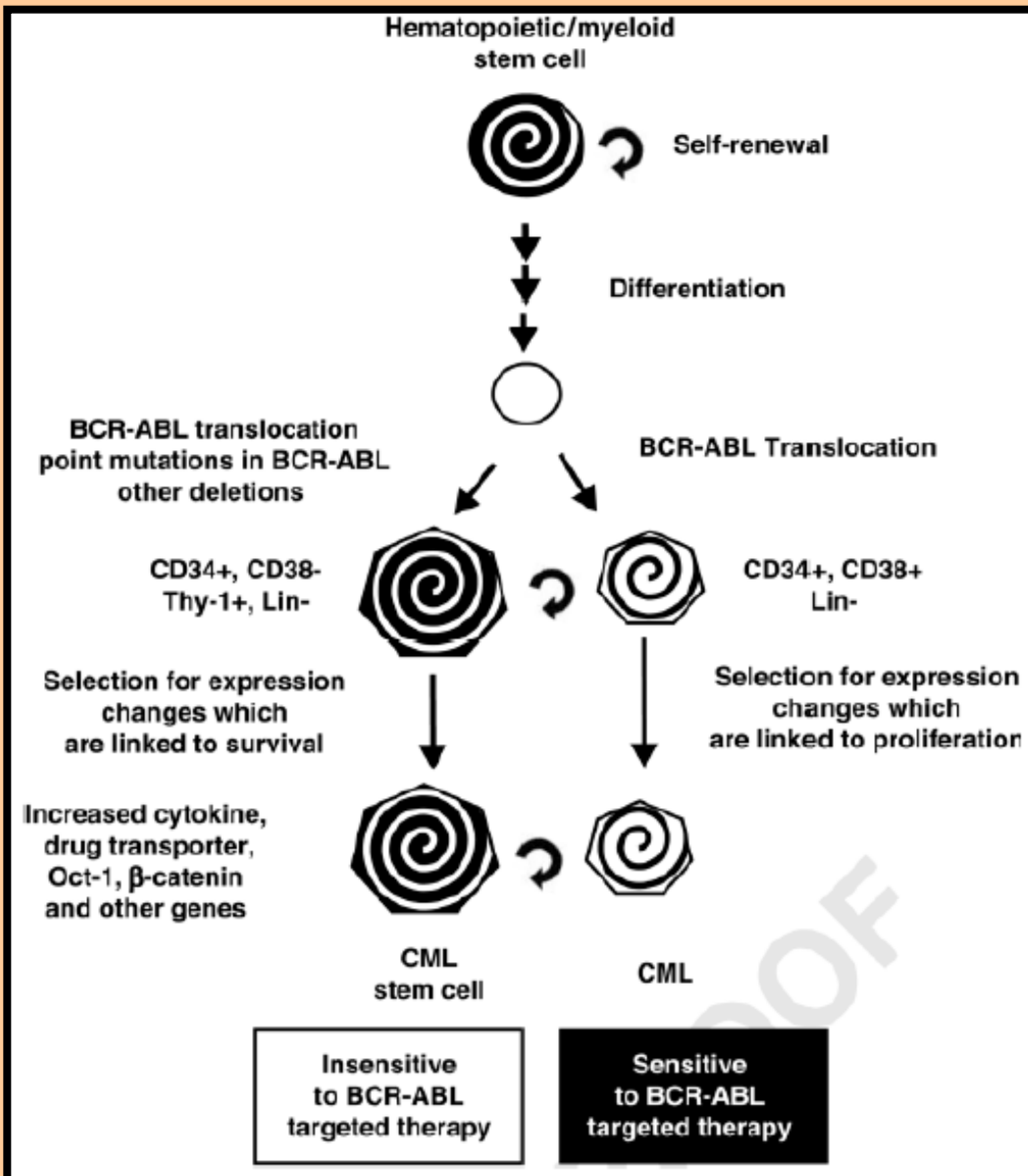
# Kmenové buňky akutní myeloidní leukémie



- schopné osídlit kostní dřeň příjemce
- schopné indukovat AML
- akumulace nezralých buněk (i bez liniové specifikace)

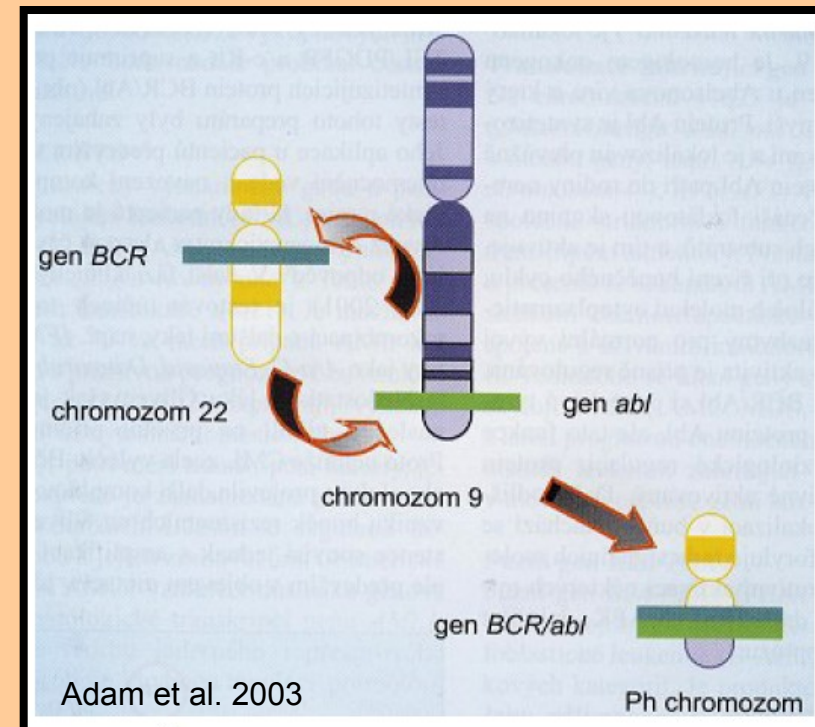
# Kmenové buňky chronické myeloidní leukémie

- fenotypem jsou často velmi podobné normálním HSC



- leukémie tvořena zralými typy buněk (např. granulocyty)

Vznik Philadelphia chromozómu přítomného v buňkách CML



## **Akutní lymfoidní leukémie – ALL**

- příčinou může být vznik Philadelphia chromosomu (fúze Bcr/Abl)
- ALL SC (stejně jako CML) fenotyp CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>
- nadprodukce nezralých lymfoidních buněk

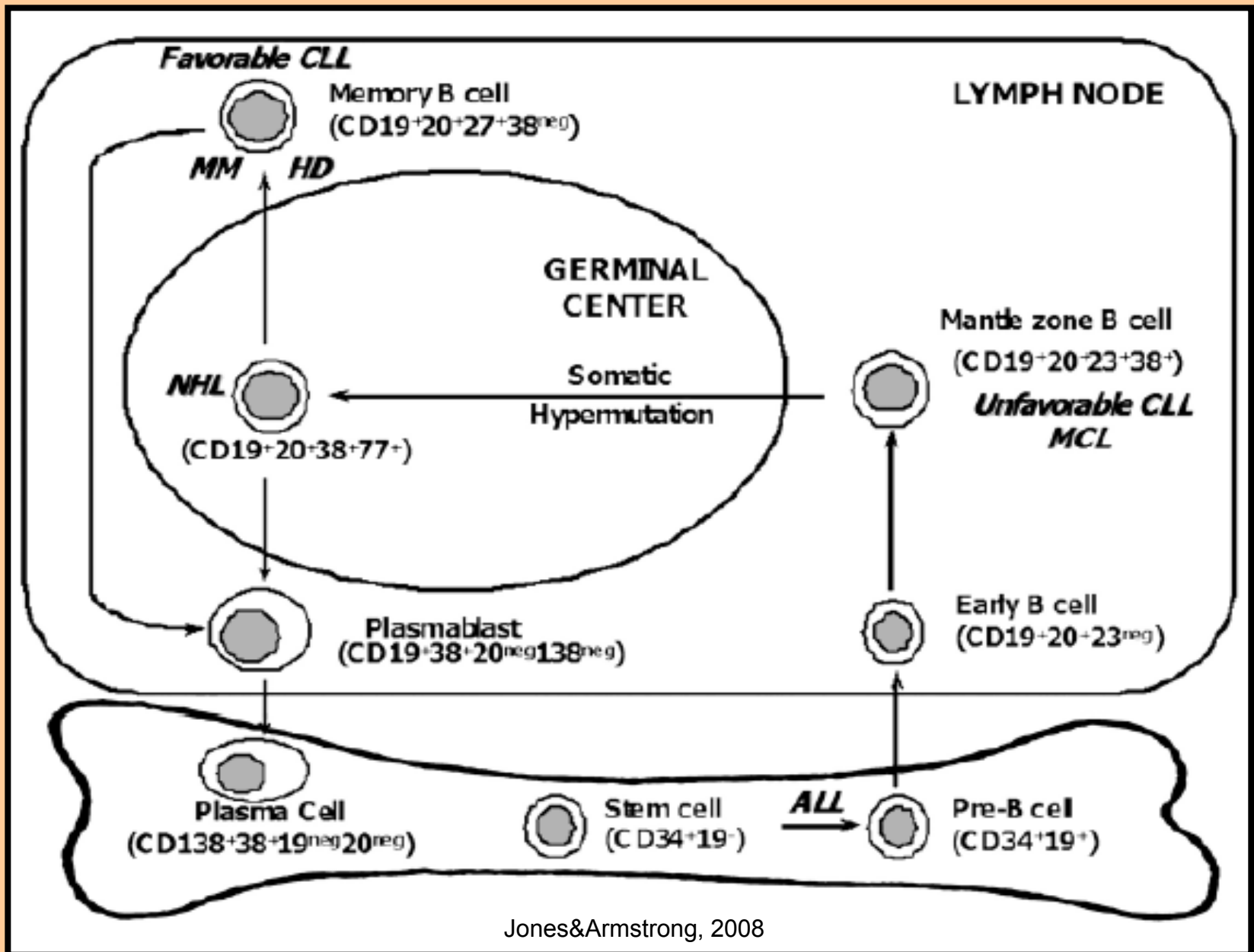
## **Chronická lymfoidní leukémie – CLL**

- nadprodukce B a T lymfoidních buněk
- sebeobnova i u zralých buněk -> CLL SC jak z HCS tak z diferencujících typů

### **Původ jednotlivých typů**

- ✓ HSC nebo pre-B buňky => ALL
- ✓ z B buněk folikulárního pláště (follicular mantle B cells)
  - => většina lymfomů + nepříznivá (unfavorable) CLL
- ✓ z B buněk germinálního centra => ne-Hodgkinovy lymfomy
- ✓ z paměťových B buněk
  - => mnohočetný myelom, Hodgkinovy lymfomy, příznivá (favorable) CLL

# Fenotyp a geneze buněk lymfoidních leukémií



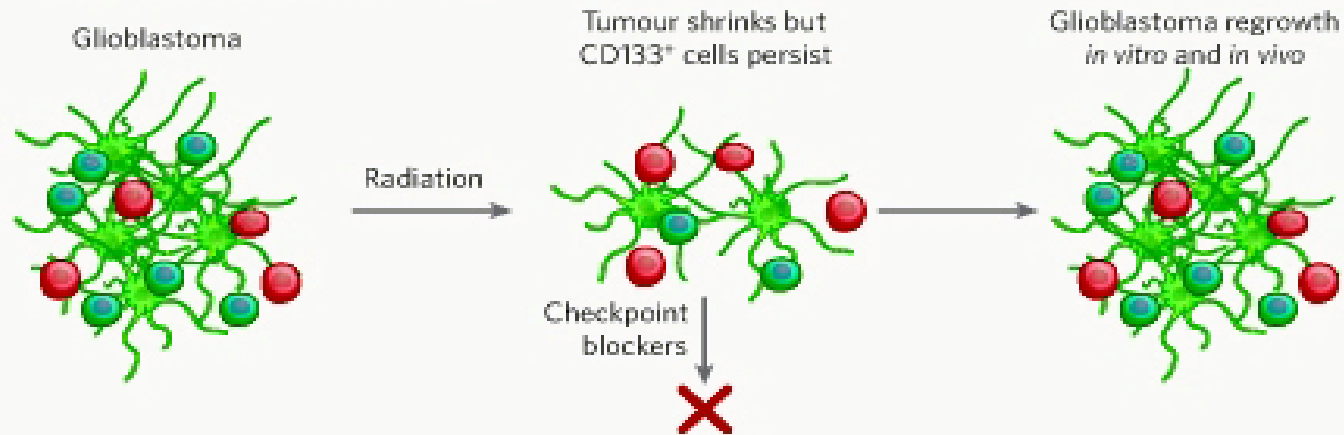
## Neurální CSC - NCSC

- ❖ neurální CSCs se připravují a vytvářejí (v kultuře) podobně jako NSCs sférické plovoucí útvary (= neurosféry)
- ❖ neurosféry mohou být rozsuspendovány na jednotlivé buňky, z nichž některé jsou multipotentní a jsou schopné vytvořit novou neurosféru, případně dávat vznik všem známým skupinám neurálních buněk (neurony + glie, stejné pro NSC i NCSC)
- ❖ NSCs i NCSCs exprimují povrchový antigen CD133 (AC133), případně i nestin, u některých gliomů bylo prokázáno, že pouze CD133<sup>+</sup> buňky izolované z těchto nádorů jsou schopné tyto nádory po transplantaci vyvolávat, kdežto ostatní buňky ze stejného nádoru ne, a to ani v případě aplikace o 10<sup>4</sup> vyšší koncentrace buněk
- ❖ u NCSCs je také dobře prokázán vznik jak z NSCs, tak z neurálních prekurzorů (TA buněk, pro které jsou známy dlouhodobé kultivační podmínky pro růst *in vitro*)

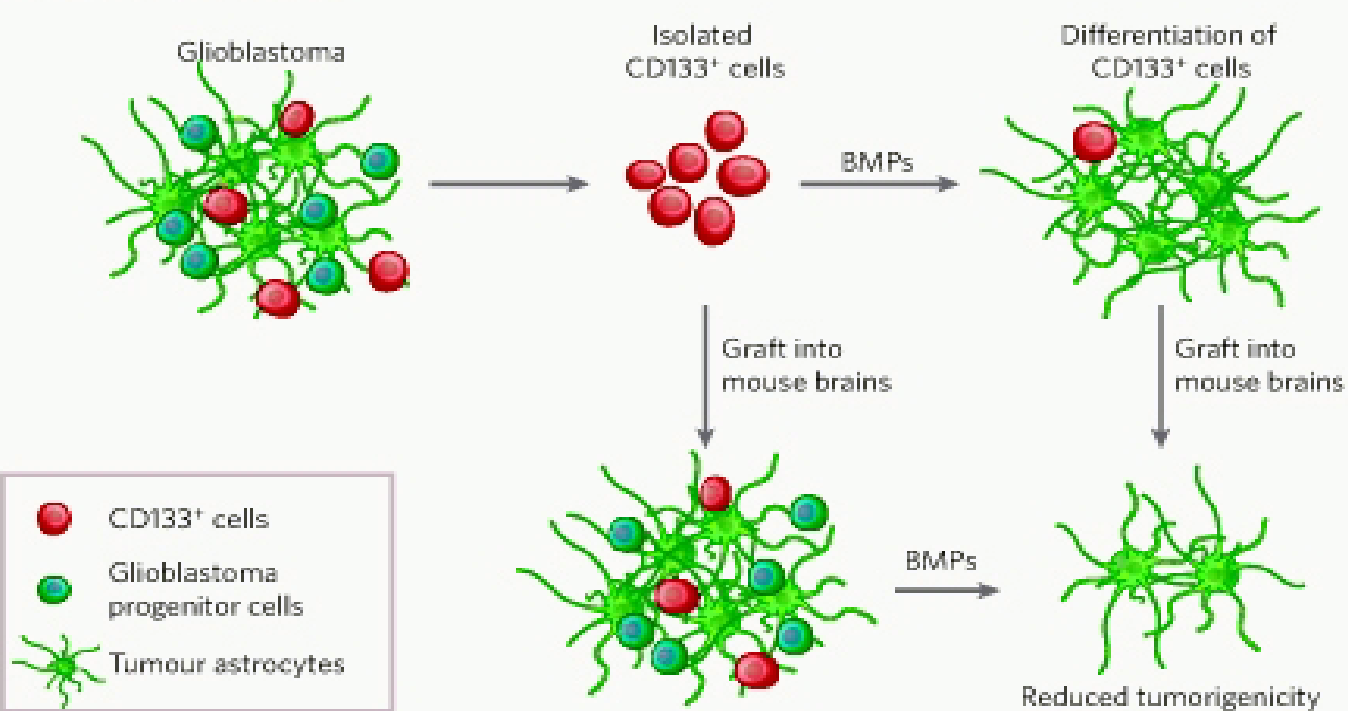


# Glioblastom a potenciální význam BMP pro jeho eliminaci / terapii

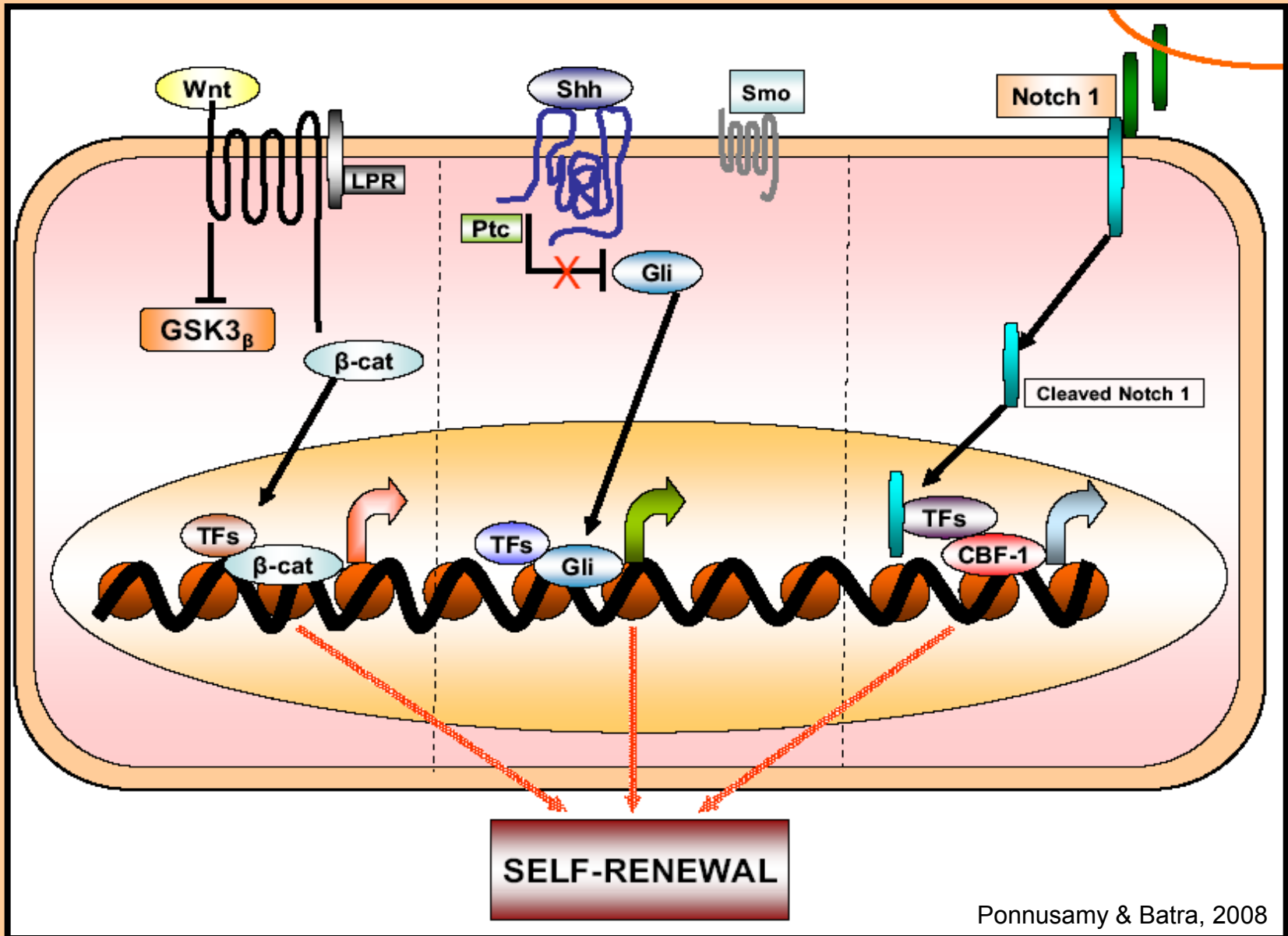
## a Treatment with ionizing radiation



## b Treatment with BMPs

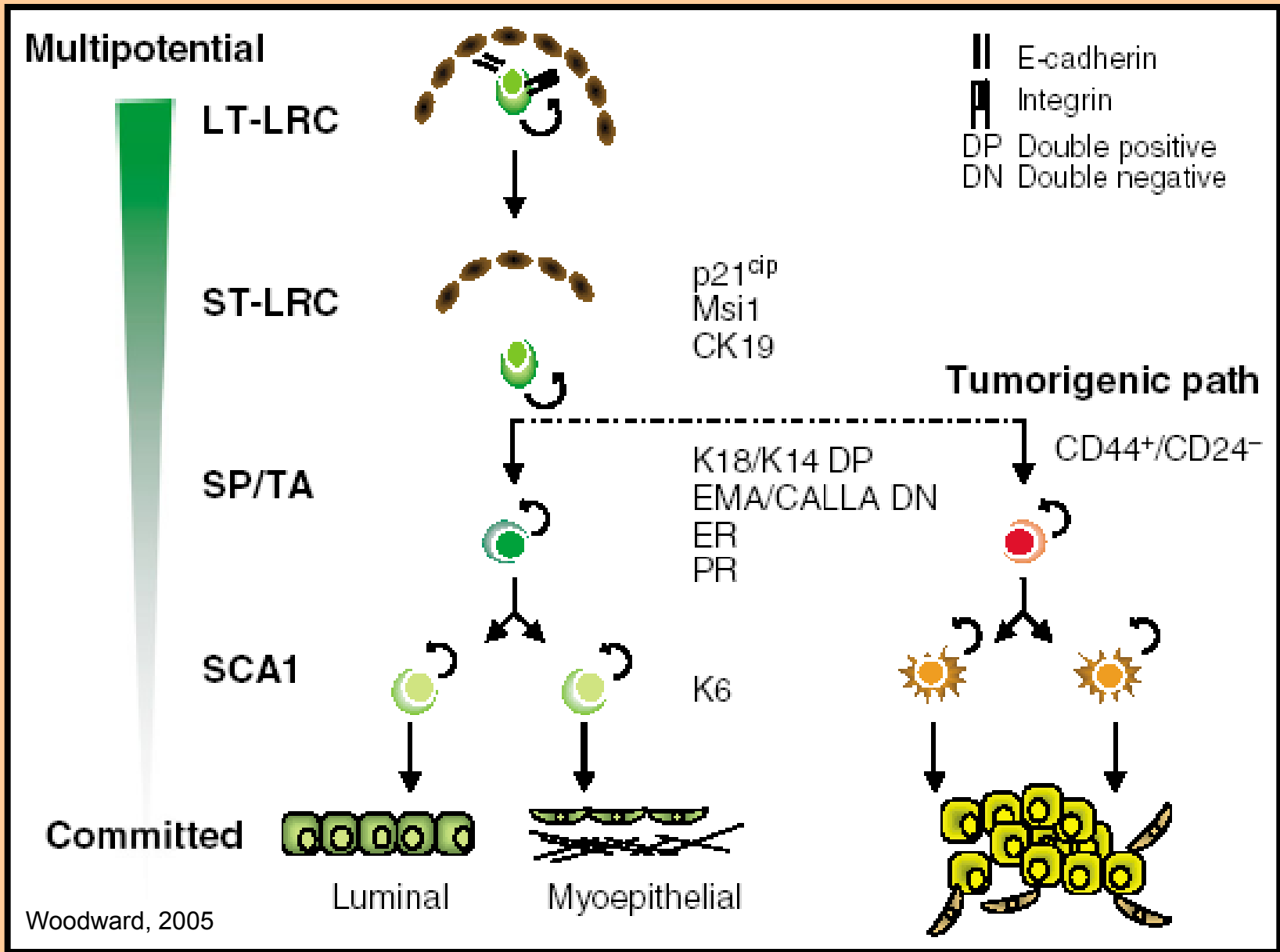


Signální dráhy jejichž poškození (mutace komponent) se podílí na vzniku nádorů nervového systému



## **SC a CSC mléčných žláz – MaSC a MaCSC (Mammary CSC)**

- ❖ **MaSCs → SP populace Sca1<sup>+</sup> a liniově negativních (B220<sup>-</sup>, Gr-1<sup>-</sup>, Mac-1<sup>-</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD5<sup>-</sup> a CD8<sup>-</sup>) buněk tvořících „mammosféry“ (podobně jako neurosféry obsahují jak SCs, tak množství progenitorů a diferencovanějších typů buněk)**
- ❖ **kmenové buňky mléčných žláz jsou schopné dát vznik prsní tkáni po transplantaci do vhodného prostředí z metastázuujících prsních nádorů byly izolovány buňky CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>, schopné tyto nádory vyvolávat po následné transplantaci, oproti 100 násobnému množství ostatních buněk izolovaných z takového nádoru**
- ❖ **pravděpodobně ne všechny CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> mají potenciál CSC**
- ❖ **CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> buňky nejsou také pravděpodobně odvozeny od MaSCs ale od TA**



LT-LCR (long term label retaining cell), ST-LRC (short term LRC), ER – receptor pro estrogen  
 PR – receptor pro progeteron, CD24 – povrchový protein s GPI kotvou, CD44 (H-CAM)

## Nádory a fenotyp jejich kmenových buněk

S. No	Cancer type	Markers for CSC population
1.	Brain Tumors	CD133 <sup>+</sup>
2.	Breast Cancer	CD24 <sup>-low</sup> /CD44 <sup>+</sup> /ESA <sup>+</sup>
3.	Ovarian Cancer	CD133 <sup>+</sup> /Side population (SP)/CD44 <sup>+</sup> , CD117 <sup>+</sup>
4.	Lung Cancer	CD133 <sup>+</sup>
5.	Prostate Cancer	CD44 <sup>+</sup> /α2β1 <sup>high</sup> /CD133 <sup>+</sup>
6.	Pancreatic Cancer	CD44 <sup>+</sup> /CD24 <sup>+</sup> /ESA/CD133 <sup>+</sup>
7.	Hepatocellular Cancer	CD133 <sup>+</sup>
8.	Hematological Malignancies	CD34 <sup>+</sup> /CD38 <sup>-</sup>
9.	Colon Cancer	CD133 <sup>+</sup> /CD44 <sup>+</sup> /Lin <sup>-</sup> /ESA <sup>+</sup>
10.	Head and Neck Cancer	CD44 <sup>+</sup>



## Fenotyp nádorových kmenových buněk a jejich zdravých ekvivalentů

<i>Organ</i>	<i>Cancer type</i>	<i>Normal stem cell markers</i>	<i>Cancer stem cell markers</i>
Hematopoietic	Leukemia	CD34 <sup>+</sup> CD38 <sup>-</sup> Thy1 <sup>-</sup> Lin <sup>-</sup>	CD34 <sup>+</sup> CD38 <sup>-</sup> Thy1 <sup>-</sup> Lin <sup>-</sup>
Breast	Mammary cancer	CD24 <sup>med</sup>	CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>-low</sup> ESA <sup>+</sup> Lin <sup>-</sup>
Brain	Brain tumor	CD133 <sup>+</sup> Lin <sup>-</sup>	CD133 <sup>+</sup> Nestin
Skin	Melanoma cancer	CD20 <sup>-</sup> CD166 <sup>-</sup> Nestin <sup>-</sup>	CD20 <sup>+</sup> CD166 <sup>+</sup> Nestin <sup>+</sup>
Prostate	Prostate cancer	CD133 <sup>+</sup> $\alpha_2\beta_1^{\text{hi}}$	CD44 <sup>+</sup> $\alpha_2\beta_1^{\text{hi}}$ CD133 <sup>+</sup>
Tongue, Larynx, Throat and Sinus	Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)	CD44 <sup>-</sup>	CD44 <sup>+</sup>
Pancreas	Pancreatic cancer	CD24 <sup>-</sup> CD44 <sup>-</sup> ESA <sup>-</sup>	CD24 <sup>+</sup> CD44 <sup>+</sup> ESA <sup>+</sup>