



Univerza v Ljubljani
Veterinarska fakulteta

MATIČNE CELICE V ONKOLOGIJI

Seminarska naloga pri predmetu Klinična onkologija v veterinarski medicini

Avtorica: Katarina Uršič

Mentorica: prof. dr. Nataša Tozon, dr. vet. med., spec. med. psov in mačk

Ljubljana, april 2018

KAZALO

| | |
|--|---|
| UVOD..... | 2 |
| KAJ SO MATIČNE CELICE?..... | 3 |
| • Tumorske matične celice..... | 3 |
| UPORABA MATIČNIH CELIC V TERAPIJI RAKA | 4 |
| • Matične celice kot prenašalni mehanizem..... | 4 |
| • Regeneracija celic..... | 5 |
| • Imunoterapija..... | 5 |
| • Razvoj anti-tumorskih zdravil | 5 |
| ZAKLJUČEK | 5 |
| VIRI IN LITERATURA..... | 6 |

UVOD

Zdravljenje tumorjev vsako leto z vsako opravljeno raziskavo močno napreduje. Poleg kemoterapije, obsevanja in kirurškega zdravljenja se preizkušajo tudi terapije z matičnimi celicami. Poleg njihove sposobnosti obnove poškodovanih tkiv zaradi novotvorbe same ali po poškodbah, povzročenih zaradi toksičnih učinkov nekaterih kemoterapevtikov in obsevanja, se jih uporablja tudi kot nosilce za dostavo protitumorskega sredstva do tumorskih celic. Veliko je še neznanega, vendar teorija zdravljenja z matičnimi celicami v onkologiji v naslednjih letih ali desetletjih obeta veliko. Drug pogled pa v zadnjih dvajsetih letih razkriva teorijo o obstoju rakavih matičnih celic, torej matičnih celic, ki obstajajo v novotvorbi oz. tumorju. Pričakujemo, da bodo novo osvojena znanja, ki bodo usmerjena v uničevanje rakavih matičnih celic, kmalu obrodila sadove v onkologiji.

KAJ SO MATIČNE CELICE?

Matične celice so edinstvena populacija celic, ki je sposobna neštevne samopomnoževanja. Iz ene same celice se lahko razvije celotna populacija celic oz. tkivo in sposobne so diferenciacije v več različnih vrst tkiv. Predstavljajo ključno vlogo pri obnovi tkiv in v ravnovesju organizma. Ločimo embrionalni tip matičnih celic ter somatski oz. odrasli tip (1). Iz embrionalne matične celice se lahko z asimetrično delitvijo razvijejo vse druge celice tkiva. Iz ene matične celice torej nastane druga, ki je prvi drugačna, asimetrična. Celice so vedno bolj specializirane in lahko sestavljajo organ in na koncu celoten organizem. S simetrično delitvijo pa nastaja zaloga matičnih celic (2, 4). Med somatske pa uvrščamo nevronske, mezenhimske, hematopoetske, epiteljske in druge tipe (1). Najdemo jih v tkivih odraslih osebkov (3, 5). Hematopoetske matične celice se že vrsto let uporabljajo v terapijah pri hematopoetskih motnjah in po zdravljenju s kemoterapijo, ki toksično deluje na kostni mozeg (1). Nedavno je bilo odkrito, da ima ena vrsta matičnih celic (hematopoetska) razširjeno možnost diferenciacije in se lahko razvije tudi v drugo vrsto tkiva (6). Domnevajo, da ima tudi tumorsko tkivo svojo populacijo matičnih celic. Imenujemo jih rakave matične celice in sodelujejo v razvoju novotvorb ter njihovi obnovi in napredovanju bolezni (3, 5).

Matične celice imajo zaradi svoje zmožnosti diferenciacije in samoobnove tkiv tudi imunosupresivne, protitumorske in migracijske sposobnosti. Na svoji površini izražajo rastne faktorje in citokine, s katerimi regulirajo celično smrt in celičen imunski odziv organizma. Zaradi tega se lahko izognejo obrambnemu sistemu in delujejo kot celični prenašalni elementi. Lahko tudi fizično delujejo na tumorske celice, spreminjajo njihov fenotip in izločajo protitumorske faktorje (1).

- **Tumorske matične celice**

Tumor ni neorganizirana masa, temveč ga sestavljajo različni hierarhično razdeljeni predeli oz. niše tumorja (2). Rakave matične celice predstavljajo manjši del celic tumorja, vendar so odgovorne za rast vseh celic tumorja. Ob terapiji se velikost tumorja zmanjša, vendar se zaradi teh celic ponovno obnovi ali pa zaseva iz mesta primarnega tumorja na drugo mesto v telesu. Ni pa jasno, katera je ta celica, ki povzroči razvoj tumorja in kako jo prepoznati. Prav tako ni poznan njen izvor (3,4). Lastnosti matične celice lahko zaradi mutacij pridobijo primarne celice na mestu tumorja, lahko pa to postanejo matične celice ali različno diferencirane matične celice, ki se navadno nahajajo v tkivih. Nekatere imajo tudi zmožnost zasevanja. Prav zaradi lastnosti diferenciacije, ki jo imajo matične celice, se tako lahko naselijo v različnih tkivih oz. organih po telesu. Dokazali so namreč, da kar nekaj celic zasevkov izraža fenotip z lastnostmi matičnih

celic (2,7). Dolgo so menili, da je za uspešno zdravljenje raka potrebno ciljati na vse celice raka, sodobnejša teorija pa sloni na teoriji, da za njegov obstanek in rast niso odgovorne vse, temveč le rakave matične celice (2, 5). Teoretično bi lahko le z identifikacijo teh celic in njihovim uničenjem odpravili in ozdravili raka. Sliši se lahko in logično, ampak je te celice težko prepoznati, saj ne poznamo enotnih specifičnih markerjev, ki bi jih imele matične celice na površini (npr. faktor pospešene proliferacije celice – tirozin kinaza), zato jih protitumorska sredstva težko zaznajo in uničijo. Večinoma so torej “skrite”. Nekatere specifične biomarkerje še vedno izražajo, zato so današnje raziskave namenjene prepoznavanju le-teh (Thy-1, c-kit, interleukin-3,...) (3,4). Proučevali so tudi celice osteosarkoma psa. Želeli so dokazati, da so prisotne tudi matične celice in odkrili zmožnost samopomnoževanja in nekatere gene embrionalnih matičnih celic (Oct4, Nanog, STAT3), s pomočjo katerih bi si lahko pomagali pri zdravljenju te bolezni. Potrebne so nadaljnje raziskave, s katerimi učinkovinami in kako (glede na veliko zmožnost samoobnove celice) nanje delovati (8). Potrjeno je že bilo, da se nekatere levkemije razvijejo prav s tarčno mutacijo na hematopoetskih matičnih celicah (ločimo dolgo- in kratkožive, več mutacij najdemo na dolgoživih). Nekatere raziskave so usmerjene na določanje mehanizma samoobnove in samopomnoževanja matičnih celic. Če bi zavrla ta fenomen in ugotovili regulacijo pomnoževanja, bi zaustavili rast tumorja (6).

UPORABA MATIČNIH CELIC V TERAPIJI RAKA

Opisanih je nekaj mehanizmov delovanja matičnih celic v terapiji raka, ki v prihodnosti obetajo veliko, vendar bo potrebnih še veliko raziskav (1). Najbolj primerne bi bile embrionalne matične celice, predvsem zaradi njihove visoke sposobnosti razmnoževanja, vendar obstajajo nekateri etični zadržki - med odvzemom lahko poškodujemo zarodek, ugotovili pa so tudi večjo možnost razvoja novih tumorjev. Zaradi lažje dostopnosti (kostni mozeg, maščobno tkivo, periferna kri) se zato v raziskavah pogosteje uporablja mezenhimske in hematopoetske tipe matičnih celic (3,5).

- **Matične celice kot prenašalni mehanizem**

Matične celice (predvsem nevronske in mezenhimske tipe) lahko delujejo kot encim v delovanju/pretvorbi zdravila ali kot nanodelec oz. prenašalec onkolitičnega virusa ali zaviralne snovi rasti celic na mesto tumorja (1). Nekatera protitumorska zdravila imajo veliko toksičnih učinkov na organizem in kratke razpolovne dobe. Raziskovalci matičnih celic se še vedno ukvarjajo z razvojem populacij celic, ki se ne bi razvijala v netarčnih tkivih in bi se znala izogniti detekciji imunskega sistema. (3).

Nevronske ali mezenhimske matične celice lahko pomnožimo in razvijemo tako, da locirajo mesto tumorja oz. tumorskih celic v organizmu in izražajo encime, ki sodelujejo v pretvorbi zdravila iz netoksičnega v citotoksični produkt. Tako lahko natančno nadziramo količino, čas in kraj delovanja zdravila v organizmu. V humani medicini je že bilo opravljenih kar nekaj kliničnih študij, predvsem v terapiji glioma. Matične celice služijo tudi kot rezervoar izločanja protitumorskih faktorjev. Tako se izognemo neželenim stranskim učinkom zdravila zaradi toksičnosti visokih odmerkov in povečamo čas delovanja navadno kratke razpolovne dobe zdravila (1).

Matične celice služijo kot prenašalci proteinov, ki zavirajo celično rast. Raziskave, opravljene na miših, so pokazale zmanjšano rast primarnih tumorjev mlečne žleze in pojavnost zasevkov na pljučih in jetrih. Prav tako je bilo dokazano boljše delovanje onkolitičnih virusov na

tumorske celice ob uporabi matičnih celic kot prenašalcev. Prenasajo tudi nanodelce, s pomočjo katerih dostavljamo visoke odmerke kemoterapevtikov na mesto delovanja - tumorsko celico. Prenasalne matične celice zmanjšajo neenakomerno razporeditev nanodelcev v tumorju in povečajo učinkovitost v delovanju na tumorske celice mikrometastaz (1).

Matične celice imajo sposobnost prepoznati tumorske matične celice, lahko zavrejo njihov razvoj, preprečujejo angiogenezo in zasevanje ter zmanjšajo vnetje in apoptozo okolnega tkiva, lahko pa povzročijo celično smrt tumorskih matičnih celic (1).

- **Regeneracija celic**

Matične celice uporabljamo kot pomoč pri obnovi prizadetih celic in tkiv med kemoterapijo in obsevanjem, pa tudi po kirurškem zdravljenju novotvorb. Veliko se uporablja hematopoetske matične celice, ki pomagajo pri obnovi kostnega mozga in krvnih celic (1). Obnova kostnega mozga je po kemoterapiji (zaradi zaviralnih faktorjev in faktorjev celične smrti) dolgotrajna, zato jo pospešimo s pomočjo aplikacije matičnih celic (3).

Zaradi velike zmožnosti diferenciacije hematopoetskih matičnih celic v različne druge tipe celic se jih uporablja tudi pri kostnih tumorjih z namenom obnove tkiva. Spodbujajo regeneracijo osteoblastov (3).

- **Imunoterapija**

Hematopoetski tip matičnih celic ima imunsko pogojeno protitumorsko vlogo pri zdravljenju nekaterih hematoloških malignih tumorjev. Opisan je mehanizem diferenciacije matične celice v specifične limfocite T, vendar varnost delovanja zaradi pomanjkanja raziskav še ni potrjena in se v kliniki še ne uporablja (1).

- **Razvoj protitumorskih zdravil**

Končno nam matične celice pomagajo pri raziskovanju delovanja nekaterih snovi na tumorske celice v raziskavah. Običajno se poskuse izvaja na miših in ostalih laboratorijskih živalih, ki ne nujno enako reagirajo na zdravljenje kot psi, mačke ali človek. V laboratoriju (*in vitro*) lahko razvijemo populacijo matičnih celic oz. zeleno diferencirano populacijo tkiva osebka specifične vrste in proučujemo učinke. Prav tako s pomočjo pomnoževanja hepatocitov opazujemo toksične vplive zdravila na jetra (1).

ZAKLJUČEK

Tehnologije zdravljenja raka z matičnimi celicami odpirajo nova vrata v boju proti tej pogosti bolezni tako pri ljudeh, kot tudi pri živalih. Matične celice nam lahko služijo kot pomoč pri delovanju zavirajočih snovi na rakave celice in sodelujejo pri obnovi tkiva, ki jih povzroči novotvorba sama, ali uporabljene kemoterapije, radioterapije in kirurške terapije. Teorija o obstoju populacije rakavih matičnih celic v novotvorbi je sprožila številne raziskave, v katerih želijo odkriti načine, s katerimi bi jih lahko ustavili in tako omejili ali celo pozdravili raka. Še veliko je neznanega, predstavlja pa možnost, da bi lahko v nekaj letih zoper to bolezen našli učinkovito orožje.

VIRI IN LITERATURA

1. Zhang Cl, Huang T, Wu BL et al. Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenge. *Impact journals; Oncotarget*. 2017:75756-66.
2. Lah Turnšek T. Rak in matične celice. *Gea*. 2011:24-7.
3. Sagar S, Chaib B, Sales K, et al. Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: a review. *Cancer cell international*. 2007.
4. Pang LY, Argyle D. Cancer stem cells and telomerase as potential biomarkers in veterinary oncology. *The veterinary journal*. 2010:15-22.
5. Pang Ly, Argyle D. The evolving cancer stem cell paradigm: Implications in veterinary oncology. *The veterinary journal*. 2015:154-60.
6. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Insight review articles*. 2001:105-11.
7. Shiozawa Y, Biao N, Pienta KJ, et al. Cancer stem cells and their role in metastasis. *Pharmacology and therapeutics*. 2013: 285-93.
8. Wilson H, Huelsmeyer M, Chun R, et al. Isolation and characterization of cancer stem cells in canine osteosarcoma. *The veterinary journal*. 2008:69-75.