

# Kmenové buňky a karcinom ovaria

## Charakteristika, význam a potenciální aplikace v klinické praxi

### Cancer stem cells and ovarian cancer

#### Characteristics, importance and potential applications in clinical practice

Záveský L.<sup>1</sup>, Jandáková E.<sup>2</sup>, Kohoutová M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha, přednostka doc. MUDr. M. Kohoutová, CSc.

<sup>2</sup>Ústav patologie LF MU a FN, Brno, přednostka doc. MUDr. J. Feit, CSc.

#### ABSTRACT

Ovarian cancer is the most malignant and the second most common gynecological cancer which encompasses a heterogeneous group of tumors with a different etiology. Extra-ovarian tissues may play a role in the development of ovarian cancer, despite this issue is still debated. This disease is associated with a strong chemoresistance and tendency to recurrence, and asymptomatic behaviour at early stages. Effective screening markers have not been established yet. Cancer stem cells have been postulated to play a role within tumor formation and by the establishment of chemotherapy-resistant population of malignant cells after the surgery and application of chemotherapy. These cells are multipotent cells capable of un-limited divisions and have potential to induce tumorigenesis in immune-suppressed mice. Their detailed characterization is still an open issue, however there have been identified several markers associated with ovarian cancer stem cells. The major markers of ovarian cancer stem cells identified so far are CD133, ALDH, CD44, CD117, CD24 and EpCAM. Their occurrence in primary tumors may be associated with

patients' prognosis; however there are insufficient data for definite conclusions. Dynamic processes of carcinogenesis result also in changes of cancer stem cells phenotypes based on the microenvironmental changes within the tumor. The markers may thus be acquired, or lost, as it has been proven experimentally. As regards the possibility to use targeted, specific therapy approaches, there are some promising studies, suggesting this may be a method of potential treatment. Further characterization and functional studies of cancer stem cells will be necessary for the elucidation of carcinogenesis, chemoresistance and metastases formation-associated processes. Such studies will be the basis for establishment of novel diagnostic, prognostic and therapeutic approaches for the ovarian cancer treatment. The most recent results on ovarian cancer stem cells research are presented in this paper.

#### KEYWORDS

**ovarian cancer – diagnostics – treatment – cancer stem cells – CD133 – ALDH – CD44 – CD24 – CD117 – EpCAM**

#### SOUHRN

Nejzhoubnější a druhé nejběžnější gynekologické nádorové onemocnění – karcinom ovaria – je heterogenní skupinou nádorů s rozdílnou etiologií. Přestože dosud není jednotný názor na způsob jeho vzniku, ukazuje se, že roli mohou hrát extra-ovariální tkáně. Onemocnění je provázáno silnou chemorezistencí a tendencí k recidivě, současně s často asymptomatickým průběhem onemocnění v časných fázích. Efektivní screeningové markery dosud nebyly objeveny. Při vzniku nádoru i při

ustavení chemorezistentní populace nádorových buněk v pooperačním období a po aplikaci chemoterapie hrají podle nejnovějších výzkumů roli nádorové kmenové buňky. Nádorové kmenové buňky jsou multipotentní buňky s neomezenou schopností se dělit, které mají schopnost experimentálně indukovat vznik nádorů u imunodeficientních myší. Detailní charakteristika těchto buněk je stále otevřenou záležitostí, ale již byly identifikovány jejich typické markery. Dosud identifikované hlavní markery těchto buněk jsou CD133, ALDH, CD44, CD117, CD24 a EpCAM. Zvýšený výskyt

určitých populací těchto buněk u primárních nádorů může být asociován s prognózou vývoje nemoci, ale jednoznačná interpretace neexistuje vzhledem ke stále nedostatečnému množství dat. Dynamika karcinogeneze a asociovaných procesů vede také k tomu, že kmenové buňky mohou měnit své fenotypy v závislosti na měnících se podmínkách prostředí. Kmenové buňky jsou tedy schopny uvedené markery získat nebo ztratit, jak bylo prokázáno experimentálně. Zatím omezené možnosti také existují v souvislosti s cílenou specifickou terapií proti kmenovým buňkám, ačkoli některé předběžné výsledky naznačují, že by to mohla být vhodná cesta. Další charakterizační a funkční studie

nádorových kmenových buněk budou nezbytné pro pochopení procesů spojených s karcinogenezí, chemorezistencí a tvorbou metastáz, a stanou se patrně základem nových diagnostických, prognostických a terapeutických postupů u karcinomu ovaria. V článku přinášíme přehled nejnovějších poznatků o roli nádorových kmenových buněk u karcinomu ovaria.

#### KLÍČOVÁ SLOVA

**karcinom ovaria – diagnostika – léčba – nádorové kmenové buňky – CD133 – ALDH – CD44 – CD24 – CD117 – EpCAM**

Čes. Gynek., 2013, 78, č. 2, s. 169–174

## ÚVOD

Karcinom ovaria představuje po karcinomu endometria druhé nejběžnější a současně nejzlobnější gynekologické nádorové onemocnění. Jde o heterogenní skupinu nádorů patrně rozdílné etiologie, jež jsou ve většině případů diagnostikovány v pozdních stadiích, především díky neexistujícím screeningovým markerům a často asymptomatickému průběhu onemocnění v časných stadiích. Chirurgické odstranění nádoru a aplikace kombinované adjuvantní chemoterapie (obvykle paklitaxel a karboplatina/cisplatina) vedou k pozitivní odezvě a aktuálnímu potlačení onemocnění, které je ovšem ve většině případů následováno propuknutím chemorezistentní recidivy, spojené s vysokou mortalitou pacientek.

Recentně byly publikovány přehledové práce zabývající se karcinomem ovaria z hlediska celkového přehledu, charakterizace onemocnění a faktorů asociovaných s chemorezistencí [1, 2], předoperační diagnostiky [3], diagnostické role markeru CA125 [4], potenciálního významu stanovení exprese mikroRNA pro diagnostické účely [5] a primární chirurgické léčby [6].

Význam kmenových buněk v karcinogenezi u karcinomu ovaria je předmětem mnoha nejnovějších vědeckých studií. Tyto buňky patrně přímo souvisí se vznikem karcinomu ovaria, a především se vznikem chemorezistentní populace buněk při vzniku recidivujícího a metastatického onemocnění. Jejich výzkum bude možná základem pro vývoj efektivnější léčby, nalezení dalších prognostických faktorů, popřípadě nalezení nových diagnostických nástrojů. V tomto článku se zabýváme přehledem toho nejdůležitějšího, co je o kmenových buňkách a jejich významu u karcinomu ovaria dosud známo.

## CHARAKTERISTIKA NÁDOROVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK

V rámci tumoru existují různé buněčné sub-populace, lišící se schopností růstu, přežití, metastatickým potenciálem a rezistencí k chemoterapii. Nádorové kmenové buňky tvoří jen velmi malou část maligních buněk nádoru (uvádí se typicky 0,01–1 %, ačkoli procentuální zastoupení může být mnohem vyšší), ale mají neomezenou schopnost symetrického i asymetrického buněčného dělení. Vyskytují se v klidovém nebo dělicím se stavu v závislosti na buněčném prostředí a buněčných stresech (např. chemoterapie) [7]. Jde o multipotentní buňky, které jsou schopny diferencovat se ve funkčně rozdílné buňky [8]. Experimentálně jsou schopny způsobit vznik tumoru u myši se suprimovaným imunitním systémem. Anglicky se obvykle označují cancer stem cells (CSCs), případně tumor initiating cells (TICs), cancer initiating stem cells (CICs) či tumor propagating cells (TPCs) [7, 9]. Pozornost vědeckého výzkumu přitahují především na základě předpokládané schopnosti přežít chemoterapeutický zásah a zachovat si potenciál opět indukovat tvorbu tumoru. Podle teorie nádorových kmenových buněk jsou tedy tyto buňky odpovědné nejen za vznik primárního nádoru, ale také za chemorezistenci, radiorezistenci a za schopnost vyvolat recidivu nádorového onemocnění.

V posledních letech přibývají doklady o extra-ovariálním původu různých histologických typů karcinomu ovaria (např. z fimbrií vejcovodu, z endometria či endometriózy, blíže viz [5]). Metastatický potenciál buněk karcinomu ovaria je spojován s procesy epiteliálně mezenchymální tranzice a mezenchymálně epiteliální tranzice (blíže viz [5]). Přesné souvislosti nádorových kmeno-

vých buněk a extra-ovariálního původu karcinomu ovaria však dosud nejsou známy z důvodu nedostatečné charakteristiky specifických buněčných markerů u buněk příslušných tkání.

U karcinomu ovaria byly identifikovány vlastnosti kmenových buněk u populací CD44<sup>+</sup>, CD133<sup>+</sup>, barvivo Hoechst 33342 vylučujících buněk (tzv. side population) a ALDH1A1<sup>+</sup> buněk [10]. Patrně hrají roli i další zkoumané markery s rozporuplnými výsledky v různých studiích (např. CD24, CD117) [7], ale za hlavní konzistentně exprimované markery jsou považovány především CD133 a aldehyddehydrogenáza [11]. V mnoha nejnovějších studiích se k hlavním rozlišovacím markerům přidávají i další charakteristiky z důvodu nízké vypovídací hodnoty při použití pouze jednoho nebo několika málo markerů.

### HLAVNÍ MARKERY NÁDOROVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK U KARCINOMU OVARIA

**CD133** (prominin) patří mezi nejčastěji uváděné markery. Doklady o asociaci tohoto markeru s vyšším proliferacním potenciálem byly nalezeny nejen u CD133<sup>+</sup> buněk izolovaných z primárních nádorů [12], ale také u stabilizovaných buněčných linií, kde byla nalezena vyšší schopnost iniciovat tvorbu tumorů a zvýšená rezistence k chemoterapii [13]. Přestože u buněčných linií může docházet k ovlivnění exprese experimentálními podmínkami, podobné výsledky byly zjištěny i za použití jiného experimentálního modelu. U tohoto přístupu byly aplikovány buňky z primárních ovariálních nádorů NOD/SCID imunodeficientním myším, u kterých vyvolaly tvorbu nádorů. Jejich buňky byly resuspendovány, cytometricky rozříděny a byl opět zjištěn vyšší potenciál CD133<sup>+</sup> buněk k tvorbě tumorů po aplikaci těchto buněk NOD/SCID myším [14].

Zajímavé jsou kontroverzní výsledky v případech, kdy byla sledována exprese CD133 s dalšími markery. Takto byly zjištěny rozdíly u CD133<sup>+</sup> buněk z hlediska CD117, který nebyl nalezen ve studii Curley et al. [14], na rozdíl od předchozích výzkumů [15]. CD133<sup>+</sup> buňky se mohou vyskytovat v kombinaci s ALDH (CD133<sup>+</sup>ALDH<sup>+</sup>) s vysokým potenciálem tvorby tumorů, ale také v kombinaci CD133<sup>+</sup>ALDH<sup>+</sup> s podobnými účinky. Kombinace CD133<sup>+</sup>ALDH<sup>+</sup> se však lišila účinky v závislosti na původním zdroji buněk – takové buňky izolované z primárních nádorů neměly schopnost vyvolat tvorbu nádorů u myši na rozdíl od buněk pocházejících z buněčné linie [16].

**ALDH** (aldehyddehydrogenáza) je marker zkoumaný v několika vědeckých studiích. Ukázal se její velký význam ve zvýšení tumorigenicity (50násobné) za použití buněčných linií a NCr-nu myši,

a také její zvýšená exprese v souvislosti s chemorezistencí k taxan-platinové léčbě, potvrzená experimentálně (ALDH1A1 gene silencing) [17].

Existuje studie, jejímž cílem bylo potvrzení v literatuře uváděných markerů CD24, CD44, CD117, CD133, the G subfamily of ATP-binding cassette transporters (ABCG), epithelial specific antigen (ESA) a aldehyddehydrogenázy (ALDH). Výsledkem je právě potvrzení markerů CD133 a ALDH jako markerů s vysokou tumorigenicitou. Za použití buněk z čerstvě zpracovaných primárních nádorů byly zjištěny překryvy obou markerů a také ABCG2. Např. u CD133<sup>+</sup> buněk bylo 10krát více ALDH<sup>+</sup> buněk než u CD133<sup>-</sup> buněk. Ukázalo se však, že i ALDH<sup>-</sup>, CD133<sup>-</sup> a ALDH<sup>-</sup>CD133<sup>-</sup> buňky mohou vyvolat tvorbu nádorů, ale ty byly menší než nádory vyvolané pozitivními buňkami, jež měly navíc rychlejší růst [11]. Význam CD133 a ALDH potvrzuje také další studie [16], ve které ALDH<sup>+</sup> buňky z buněčných linií tvořily nádory rychleji a větší než ALDH<sup>-</sup> buňky a vykazovaly vyšší odolnost vůči cisplatině. Byl nalezen rozdíl ve schopnosti indukovat tvorbu nádorů u myši u ALDH<sup>-</sup> buněk pocházejících z buněčné linie (viz výše) a takovýchto buněk izolovaných z primárních nádorů, které ani při dávce 50 tisíc buněk tvorbu nádorů neindukovaly. Při studiu kombinací obou markerů u buněčných linií měla kombinace ALDH<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> podobnou schopnost iniciovat tvorbu tumorů jako ALDH<sup>-</sup>CD133<sup>+</sup>. Naproti tomu, ALDH<sup>+</sup>CD133<sup>-</sup> a ALDH<sup>-</sup>CD133<sup>-</sup> buňky měly omezenou tumorigenicitu u nízkých koncentrací aplikovaných buněk. U buněk odvozených přímo z nádorů byly získány indukované nádory pouze u kombinace ALDH<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>, kombinace ALDH<sup>-</sup>CD133<sup>+</sup> ani ALDH<sup>-</sup>CD133<sup>-</sup> buněk nebyly schopny při stejných koncentracích buněk vyvolat tvorbu nádorů [16]. Navíc se ukázalo, že pacienti s ALDH<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> nádory mají zhoršenou prognózu vývoje nemoci spojenou s vyšší úmrtností [16]. Vztah ALDH1 k chemorezistenci zjistila i další práce, která dále identifikovala asociaci tohoto markeru s CD44 a potvrdila negativní vliv vyšší exprese ALDH1 na celkové přežití pacientek [18].

**CD44** (receptor pro hyaluronovou kyselinu) je dosud kontroverzní marker kmenových buněk u karcinomu ovaria, který je často uváděn společně s markerem CD117, popřípadě s markerem ALDH1 [18]. CD44 je transmembránový glykoprotein, který je zvažován v souvislosti s buněčnou adhezivitou, aktivací a migrací lymfocytů, tumorigenicitou a tvorbou metastáz [19]. CD44 se může překrývat s dalšími markery. Např. 40–80 % ALDH<sup>+</sup>, ABCG2<sup>+</sup> a CD133<sup>+</sup> buněk pocházejících z tumorů exprimovalo CD44 [11].

CD44<sup>+</sup> buňky v kombinaci s CD117<sup>+</sup> jsou uváděny ve spojitosti se schopností indukovat tvorbu nádorů a rezistencí k chemoterapii [15]. Nejnovější

experimentální studie ukázala, že mikroRNA miR-199a reguluje expresi tohoto proteinu a experimentálně došlo při umělém zvýšení exprese této mikroRNA u CD44<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup> buněk k potlačení proliferace a schopnosti invazivity a ke zvýšení chemosenzitivity k cisplatině, paclitaxelu a adriamycinu [20].

CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>EpCAM<sup>+</sup> buňky s charakteristikami kmenových buněk se ukázaly být stimulovány doxorubicinem a cisplatinou, a inhibovány MIS (Müllerian inhibiting substance) (viz dále) v jedné z nejnovějších studií [21].

Nutno podotknout, že exprese CD44 je příkladem velmi sporných výsledků především u buněčných linií, s rozdíly jak mezi různými liniemi, tak u stejných linií, ale různých výzkumných skupin [22].

**CD117** (c-kit) je samostatně zřídka studovaný marker nádorových kmenových buněk, který je rovněž markerem pro embryonální kmenové buňky, hematopoetické kmenové buňky a mezenchymální kmenové buňky. Byl identifikován u různých nádorů, kde jeho zvýšená exprese přispívá k horší prognóze pro pacienty [23].

Metodicky podobný přístup, jako byl použit ve studii [14], byl aplikován u markeru CD117. Výsledkem bylo zjištění, že CD117<sup>+</sup> buňky mají potenciál indukovat nádory u myši a tento tumorigenní potenciál byl 100násobně vyšší v porovnání s CD117<sup>-</sup> buňkami. Dalšími imunohistochemickými analýzami bylo zjištěno, že pozitivita pro expresi CD117 v nádorech je asociována s rezistencí vůči chemoterapii (platina-paclitaxel) [23]. Marker CD117 je často uváděn ve spojitosti s CD44 (např. [7, 15]).

**CD24** je mucinový glykoprotein, identifikovaný jako marker kmenových buněk u karcinomu pankreatu a jater [7], který má význam v mezibuněčných interakcích, ale jeho přesné funkce nejsou stále známy [22].

Ve dvou recentních studiích byl ukázán význam CD24 jako dalšího z markerů kmenových buněk pro karcinom ovaria. Bylo identifikováno 20 klonů, které obsahovaly buňky exprimující CD24 (0,4–69,2 %), CD117 (0,1–1 %) a CD133 (1,2–53,2 %). CD24<sup>+</sup> buňky vykazovaly znaky kmenových buněk, včetně vyšší chemorezistence (zde k cisplatině). Rovněž byla zvýšena exprese ABCG2 transportéru, který souvisí s vylučováním nejen barviva Hoechst 33342 u tzv. side populations, ale může souviset s procesy vylučování lipofilních chemoterapeutik nádorovými buňkami [24]. Aplikace 5000 CD24<sup>+</sup> buněk byla schopna vyvolat tvorbu nádorů u myši (CD24<sup>+</sup> buňky při stejné koncentraci nádory neindukovaly). CD24<sup>+</sup> buňky měly vyšší expresi (mRNA) nestinu, beta-kateninu, Bmi-1, Oct4, Oct3/4, Notch1 a Notch4, tedy genů asociovaných s kmenovými buňkami [24].

Předpokládaná prostorová heterogenita tumorů s odlišením přední zóny (vedoucí zóna s předpokládaným vyšším podílem kmenových buněk) a zadní zóny (epicentrické) se prokázala v jiné studii, kde byly produkovány buněčné linie z buněk těchto zón (F1-F3 z přední, R1-R2 z epicentrické) [25]. Inhibiční účinnost u cisplatinu byla výrazně vyšší u linií R1 a R2. U přední zóny byla kromě vyšší odolnosti vůči cisplatině nalezena také vyšší exprese CD24 a CD117 (mRNA, pomocí RT-PCR). Další cytometrická analýza zaměřená na povrchové markery u F klonů ukázala rozdíly mezi klonu a u tzv. side population (SP) vyšší zastoupení CD24<sup>+</sup>, CD117<sup>+</sup> a CD117<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup> buněčných fenotypů. Např. CD117<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup> buňky byly u SP klonů F1 a F3 zastoupeny více než trojnásobně [25].

**Epithelial cell adhesion molecule** (EpCAM, CD326) je typický epiteliální marker mnoha karcinomů (především adenokarcinomů). Jde o transmembránový glykoprotein s předpokládanou rolí v buněčné adhezi, signalizaci, migraci, proliferaci a diferenciaci [26]. U karcinomu ovaria vykazuje EpCAM zvýšenou expresi, a u kmenových buněk u buněčných linií byl nalezen ve funkčním propojení společně s markery CD24 a CD44. Navíc se ukázalo, že počty CD24<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>EpCAM<sup>+</sup> kmenových buněk rostou po aplikaci chemoterapeutik (doxorubicin, cisplatin, paclitaxel), a naopak jsou inhibovány MIS (Müllerian inhibiting substance) [27]. Toto se potvrdilo i v nejnovější studii [21].

## VÝZNAM NÁDOROVÝCH KMENOVÝCH BUNĚK PRO PROGNÓZU VÝVOJE NEMOCI

Stejně jako jsou kontroverzní data o charakteristických markerech nádorových kmenových buněk [22], často existují také rozporuplné údaje o souvislosti jejich exprese a klinického průběhu onemocnění s jasnou prognózou pro pacientky s karcinomem ovaria. Vyšší exprese ALDH tak byla asociována se zhoršenou prognózou, nebo naopak se zlepšenou prognózou [7]. Expresce CD133 v nádorových buňkách může fungovat jako samostatný negativní prognostický faktor [28], případně v kombinaci CD133<sup>+</sup>ALDH<sup>+</sup> [16]. Zhoršená prognóza byla také nalezena u pacientek s tumory v časném stadiu, které obsahovaly více než 20 % CD44<sup>+</sup> kmenových buněk [29].

## ZTRÁTA NEBO ZISK MARKERŮ

Vzhledem k dynamické povaze procesů karcinogeneze a účastnících se buněk a složek mikroprostředí tumoru dochází k selekci buněk a jejich různému funkčnímu (hierarchickému) uspořádání. Buňky různých klonů odvozených z jednoho

nádoru tak mohou mít např. různou schopnost růstu i různou fázi buněčného cyklu [24].

Kmenové buňky zřejmě hrají roli iniciátoru nádorového bujení, v dalším růstu a vývoji se neúčastní a zůstávají v klidu do okamžiku dalších podnětů, které je mohou aktivovat. Z hlediska buněk identifikovaných na základě jednoho markeru to může znamenat, že takové buňky mohou generovat buňky, jež daný marker neexprimují. Naopak buňky, které daný marker nemají, jej mohou získat. Toto bylo ukázáno např. u CD44<sup>+</sup> buněk u buněčné linie OVCAR5, které daly vzniknout buňkám s CD44<sup>+</sup> a CD44<sup>-</sup> fenotypem [22].

Takové „přepínání markerů“ a tvorba heterogenních populací s různými kombinacemi markerů z původně jasně definovaných buněk byla ukázána i u markerů ALDH a CD133, ačkoli jednoznačná interpretace těchto výsledků neexistuje. Přestože je možné, že jde o technickou chybu a kontaminaci materiálu, možné jsou i jiné výklady jako de-diferenciace buněk (viz [7]) nebo asymetrické buněčné dělení, mutace apod. Byl navržen model, který předpokládá, že existuje společná ovariální kmenová buňka, která se dělí asymetricky a dá vzniknout buď ALDH<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> (CD24<sup>+/+</sup>) časně progenitorové nádorové kmenové buňce, nebo CD44<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup> (CD24<sup>+/+</sup>) časně progenitorové buňce [7]. Každá z těchto buněk prodělá následná asymetrická dělení a vzniknou další progenitorové buňky, které jsou základem tumoru s diferencovanější histologií.

Pokud jde o dynamiku výskytu markerů kmenových buněk, lze říci, že při porovnání primárních nádorů, nádorů bezprostředně po aplikaci chemoterapie a recidivujících nádorů z hlediska CD133, ALDH1A1 a CD44 se ukázala nižší exprese u primárních vzorků, vzestup po aplikaci chemoterapie a návrat na původní hodnoty u recidivy [10]. Je možné, že právě časoprostorová funkční variabilita buněk v rámci tumoru, spojená s aktivací či inaktivací různých buněčných procesů, je zdrojem rozdílných výsledků v různých studiích.

## NÁDOROVÉ KMENOVÉ BUŇKY A NOVÉ TERAPEUTICKÉ POSTUPY

Existuje mnoho studií zaměřených na nádorové kmenové buňky z hlediska cílení specifické léčby [7]. Pro CD44, který se váže na hyaluronovou kyselinu (HA), byla použita kombinovaná aplikace *in vitro* a *in vivo* (kombinovaná chemoterapie s HA nebo HA analogy), zvyšující účinnost léčby v několika studiích [7]. Další látka, syntetický derivát daidzeinu, tj. N-t-boc-Daidzein, se ukázal účinný při aplikaci na CD44<sup>+</sup> kmenové buňky i na buňky z buněčných linií odvozených z buněk ascitu pacientek s karcinomem ovaria. V této studii došlo k inhibici růstu

uvedených buněk, aktivaci kaspázy a apoptózy (programované buněčné smrti) [30].

CD117, považovaný za onkogen, je tyrozin kináza, jejíž inhibitory byly účinné u jiných typů nádorů, ale u karcinomu ovaria selhaly (např. Imatinib). Cílení na CD133<sup>+</sup> buňky je komplikované, neboť tento marker je exprimován hematopoetickými kmenovými buňkami. ALDH inhibitory jsou účinné u několika typů nádorů (např. karcinom prsu a prostaty) a předběžné výsledky *in vitro* ukazují účinnost u kmenových buněk ovariálního karcinomu (Disulfiram) [7].

Vzhledem k rozporuplnosti výsledků studií zaměřených na identifikaci jednoznačných markerů nádorových kmenových buněk a chybějících informací o jejich fungování je zřejmě předčasné na jejich základě v nejbližší době očekávat zavedení účinné léčby.

## BUDOUCNOST VÝZKUMU KMENOVÝCH BUŇEK

Pro identifikaci procesů spojených s ovariální karcinogenezí, včetně mechanismů vzniku chemo/radiorezistence a tvorby metastáz, bude výzkum nádorových kmenových buněk nezbytným základem. Dosavadní výsledky nejsou jednoznačné a trpí značnými metodickými problémy. Mnoho studií však ukazuje velký potenciál tohoto typu výzkumu pro efektivnější boj s nádorovými onemocněními.

## Poděkování Vznik tohoto článku byl podpořen projektem PRVOUK-P27/LF1/1.

## LITERATURA

1. Závěský, L., Jančárková, N., Kohoutová, M. Ovarian cancer: Origin and factors involved in carcinogenesis with potential use in diagnosis, treatment and prognosis of the disease. *Neoplasma*, 2011, 58, p. 457–468.
2. Závěský, L. Karcinom ovaria – na cestě k lepší diagnostice a léčbě. *Inter Med*, 2011, 13, 12, s. 490–492.
3. Fischerová, D., Zikán, M., Pinkavová, I., et al. Předoperační diagnostika ovariálních nádorů. *Onkologie*, 2012, 6, 2, s. 59–64.
4. Závěský, L. CA125/MUC16 jako diagnostický a prognostický marker pro karcinom ovaria. *Onkologie*, 2012, 6, 2, s. 65–67.
5. Závěský, L., Jandáková, E., Kohoutová, M. MikroRNA a jejich potenciál v diagnostice karcinomu ovaria. Současný stav a možná budoucnost. *Prakt Gyn*, 2012, 16, 2–4, s. 59–65.
6. Klát, J. Primární chirurgická léčba karcinomu ovaria. *Onkologie*, 2012, 6, 2, s. 71–73.
7. Burgos-Ojeda, D., Rueda, BR., Buckanovich, RJ. Ovarian cancer stem cell markers: Prognostic and therapeutic implications. *Cancer Lett*, 2012, 322, p. 1–7.

8. **Choi, YP., Shim, HS., Gao, MQ., et al.** Molecular portraits of intratumoral heterogeneity in human ovarian cancer. *Cancer Lett*, 2011, 307, p. 62–71.
9. **Medema, JP., Vermeulen, L.** Microenvironmental regulation of stem cells in intestinal homeostasis and cancer. *Nature*, 2011, 474, p. 318–326.
10. **Steg, AD., Bevis, KS., Katre, AA., et al.** Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18, p. 869–881.
11. **Kryczek, I., Liu, SL., Roh, M., et al.** Expression of aldehyde dehydrogenase and CD133 defines ovarian cancer stem cells. *Int J Cancer*, 2012, 130, p. 29–39.
12. **Ferrandina, G., Bonanno, G., Pierelli, L., et al.** Expression of CD133-1 and CD133-2 in ovarian cancer. *Int J Gyn Cancer*, 2008, 18, p. 506–514.
13. **Baba, T., Convery, PA., Matsumura, N., et al.** Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133+ovarian cancer cells. *Oncogene*, 2009, 28, p. 209–218.
14. **Curley, MD., Therrien, VA., Cummings, CL., et al.** CD133 Expression Defines a Tumor Initiating Cell Population in Primary Human Ovarian Cancer. *Stem Cells*, 2009, 27, p. 2875–2883.
15. **Zhang, S., Balch, C., Chan, MW., et al.** Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res*, 2008, 68, p. 4311–4320.
16. **Silva, IA., Bai, SM., McLean, K., et al.** Aldehyde dehydrogenase in combination with CD133 defines angiogenic ovarian cancer stem cells that portend poor patient survival. *Cancer Res*, 2011, 71, p. 3991–4001.
17. **Landen, CN., Goodman, B., Katre, AA., et al.** Targeting aldehyde dehydrogenase cancer stem cells in ovarian cancer. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9, p. 3186–3199.
18. **Wang, YC., Yo, YT., Lee, HY., et al.** ALDH1-Bright epithelial ovarian cancer cells are associated with CD44 expression, drug resistance, and poor clinical outcome. *Am J Pathol*, 2012, 180, p. 1159–1169.
19. **Hou, NY., Yang, K., Chen, T., et al.** CD133(+)/CD44(+) subgroups may be human small intestinal stem cells. *Mol Biol Rep*, 2011, 38, p. 997–1004.
20. **Cheng, WW., Liu, T., Wan, XP., et al.** MicroRNA-199a targets CD44 to suppress the tumorigenicity and multidrug resistance of ovarian cancer-initiating cells. *FEBS J*, 2012, 279, p. 2047–2059.
21. **Meirelles, K., Benedict, LA., Dombkowski, D., et al.** Human ovarian cancer stem/progenitor cells are stimulated by doxorubicin but inhibited by Mullerian inhibiting substance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109, p. 2358–2363.
22. **Jaggupilli, A., Elkord, E.** Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers: an enduring ambiguity. *Clin Dev Immunol*, 2012, Article ID 708036.
23. **Luo, LJ., Zeng, JF., Liang, B., et al.** Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp Mol Pathol*, 2011, 91, p. 596–602.
24. **Gao, MQ., Choi, YP., Kang, S., et al.** CD24(+) cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. *Oncogene*, 2010, 29, p. 2672–2680.
25. **Choi, YP., Shim, HS., Gao, MQ., et al.** Molecular portraits of intratumoral heterogeneity in human ovarian cancer. *Cancer Lett*, 2011, 307, p. 62–71.
26. **Patriarca, C., Macchi, RM., Marschner, AK., Mellstedt, H.** Epithelial cell adhesion molecule expression (CD326) in cancer: a short review. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38, p. 68–75.
27. **Wei, XL., Dombkowski, D., Meirelles, K., et al.** Müllerian inhibiting substance preferentially inhibits stem/progenitors in human ovarian cancer cell lines compared with chemotherapeutics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107, p. 18874–18879.
28. **Zhang, J., Guo, XQ., Chang, DY., et al.** CD133 expression associated with poor prognosis in ovarian cancer. *Mod Pathol*, 2012, 25, p. 456–464.
29. **Steffensen, KD., Alvero, AB., Yang, Y., et al.** Prevalence of epithelial ovarian cancer stem cells correlates with recurrence in early-stage ovarian cancer. *J Oncol*, 2011, 2011, 620523.
30. **Green, JM., Alvero, AB., Kohen, F., Mor, G.** 7-(O)-Carboxymethyl daidzein conjugated to N-t-Boc-hexylenediamine A novel compound capable of inducing cell death in epithelial ovarian cancer stem cells. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8, p. 1747–1753.

**RNDr. Luděk Závěský, Ph.D.**  
 Ústav biologie a lékařské genetiky  
 1. LF UK a VFN  
 Albertov 4  
 128 00 Praha 2  
 e-mail: ludek.zavesky@vfn.cz