

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК В ТКАНИ ОПУХОЛИ И ПЕРИТУМОРАЛЬНОЙ ЗОНЕ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Л. И. Белякова[✉], А. Н. Шевченко, А. Б. Сагакянц, Е. С. Бондаренко, О. Г. Шульгина,
Е. П. Ульянова, Е. В. Филатова, И. А. Хомутенко

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ drlbelyakova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить содержание опухолевых клеток с фенотипом стволовых (ОСК) в ткани опухоли и перитуморальной зоне при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря (МНИРМП).

Материалы и методы. Исследованы фрагменты опухолевой ткани (ОП) и ткани перитуморальной зоны (ПЗ) 7 пациентов с впервые выявленным мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря (МНИРМП) после проведения оперативного вмешательства в объеме трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР). В образцах тканей, которые использовались для получения клеточной суспензии ОП и ПЗ с помощью аппарата BD Medimachine (BD, USA), с использованием моноклональных антител CD45-APC-Cy7, CD44-FITC, CD133-PE, CD24-PE (BD, USA), осуществляли определение фенотипических характеристик клеток на проточном цитометре FACS Cantoll (BD, USA). В анализируемых образцах определяли процентное содержание клеток с фенотипом стволовых: CD45-CD44⁺CD24⁺, CD45-CD44⁺, CD45-CD133⁺, CD45-CD44⁺CD133⁺. Наличие достоверности различий в группах оценивали при помощи программного пакета Statistica 13, различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$. Расчёт процентного содержания клеток соответствующего фенотипа производился относительно общего числа клеток.

Результаты. Относительное содержание клеток, имеющих фенотипические маркеры ОСК такие как CD24, CD44, в ОП были на 77 % и 58 % больше, чем в ПЗ, соответственно $18,3 \pm 3,5$ против $4,3 \pm 2,1$, $p \leq 0,044$ $15,5 \pm 5,3$ против $6,5 \pm 0,8$, $p \leq 0,043$. Количество CD133⁺ – клеток оказалось больше на 83 % в ПЗ по сравнению с ОП – $41,6 \pm 12,1$ против $22,7 \pm 7,6$, $p \leq 0,047$.

Заключение. Изучение опухолевых стволовых клеток в настоящее время является перспективным направлением для изучения развития злокачественного процесса и может быть использовано для предикции и оценки характера дальнейшего развития рецидива и/или прогрессирования заболевания, а также, в дальнейшем, для применения различных подходов терапии, которые будут направлены на устранение клеток с фенотипом стволовых и блокирования путей, которые приводят к возникновению и поддержанию данной популяции клеток у больных с МНИРМП.

Ключевые слова:

мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, опухолевые стволовые клетки, перитуморальная зона

Для корреспонденции:

Белякова Любовь Игоревна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: drlbelyakova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>

SPIN: 3382-8559, AuthorID: 1080471

ResearcherID: AAH-7729-2020

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Белякова Л. И., Шевченко А. Н., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Шульгина О. Г., Ульянова Е. П., Филатова Е. В., Хомутенко И. А. Относительное содержание опухолевых стволовых клеток в ткани опухоли и перитуморальной зоне мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-1>.

Статья поступила в редакцию 27.07.2021; одобрена после рецензирования 18.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Белякова Л. И., Шевченко А. Н., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Шульгина О. Г., Ульянова Е. П., Филатова Е. В., Хомутенко И. А., 2022

THE NUMBER OF CANCER STEM CELLS IN THE TUMOR TISSUE AND PERIFOCAL TISSUE OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

L. I. Belyakova[✉], A. N. Shevchenko, A. B. Sagakyants, E. S. Bondarenko, O. G. Shulgina, E. P. Ulyanova, E. V. Filatova, I. A. Khomutenko

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

[✉] drlbelyakova@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Determine the content of cancer stem cells (CSCs) in the tumor tissue (TT) and perifocal tissues (PT) in muscle-non-invasive bladder cancer.

Materials and methods. We've examined fragments of TT and PT of 7 muscle-non-invasive bladder cancer (NMIBC) after surgical intervention – transurethral resection of the urinary bladder (TUR). In tissue samples that were used to obtain cell suspension of TT and PT using the BD Medimachine apparatus (BD, USA) was treated with monoclonal antibodies CD45-APC-Cy7, CD44-FITC, CD133-PE, CD24-PE (BD, USA) and were assessed on flow cytometer FACS Cantoll (BD, USA). The percentage of cells with CSC phenotypic markers was determined in the analysis sample: CD45-CD44⁺CD24⁺, CD45-CD44⁺, CD45-CD24⁺, CD45-CD133⁺, CD45-CD44⁺CD133⁺. The presence of significant differences in the groups was evaluated using the STATISTICA 13 software package and the differences between the samples were considered significant at $p < 0.05$. The percentage of cells of the corresponding phenotype was calculated relative to the total number of cells. The percentage of cells with the corresponding phenotype was calculated relative to the total number of cells.

Results. The relative numbers of cells with CSC phenotypic markers, such as CD24, CD44, were 77 % and 58 % higher in TT than in PT: 18.3 ± 3.5 vs. 4.3 ± 2.1 , $p \leq 0.044$ and 15.5 ± 5.3 vs. 6.5 ± 0.8 , $p \leq 0.043$, respectively. The number of CD133⁺ cells was 83 % higher in PT compared to TT – 41.6 ± 12.1 vs. 22.7 ± 7.6 , $p \leq 0.047$.

Conclusion. The study of CSCs is a promising direction for the study of oncogenesis and can be used to assess the nature of the further development of relapse and / or progression of the disease, as well as various therapeutic approaches that are aimed at eliminating with CSC phenotypic markers and blocking the pathways leading to the emergence and maintenance of this cell population in patients with NMIBC.

Keywords:

non-muscle-invasive bladder cancer, cancer stem cells, perifocal tissues

For correspondence:

Lyubov I. Belyakova – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: drlbelyakova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>

SPIN: 3382-8559, AuthorID: 1080471

ResearcherID: AAH-7729-2020

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Belyakova L. I., Shevchenko A. N., Sagakyants A. B., Bondarenko E. S., Shulgina O. G., Ulyanova E. P., Filatova E. V., Khomutenko I. A. The number of cancer stem cells in the tumor tissue and perifocal tissue of non-muscle invasive bladder cancer. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1): 6-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-1>.

The article was submitted 27.07.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 14.03.2022.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из главных проблем в структуре общей онкоурологической заболеваемости и составляет 4,6 %, уступая злокачественным образованиям почки [1; 2]. Без соответствующей и своевременной помощи данная злокачественная патология (ЗНО) может привести к тяжелой инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни больных. Ежегодно в мире регистрируют около 400 тыс. новых случаев заболевания [3]. РМП находится на 7-ом месте в структуре онкологической заболеваемости у мужчин и на 17-ом месте у женщин в мире [2]. В структуре общей (оба пола) онкологической заболеваемости в России РМП занимает 13-е место (2,7 %), у мужчин данная патология занимает 9-е место (4,6 %), и 16-е у женщин, тем самым формирует довольно значимую по удельному весу группу злокачественных новообразований органов мочеполовой системы, составляя 25,1 % всех ЗНО. Средний возраст заболевших в России мужчин – 66,7 лет, женщин – 68,8 лет. [4]. В Южном федеральном округе в 2020 г. были поставлены на учет 1594 человек с впервые диагностированным РМП, в Ростовской области – 389 человек [5].

Мышечно-неинвазивный РМП (МНИРМП) на стадиях Ta, T1, карциномы *in situ* (CIS) по классификации TNM составляет около 70 % случаев [2], мышечно-инвазивный РМП (МИРМП), а также метастатические формы – около 30 % [6]. Метастатическая форма отличается довольно агрессивным течением и высокой смертностью. Показатель 5-летней выживаемости для пациентов с метастатическим РМП составляет менее 6 % [7].

В настоящее время методы лечения и прогнозирование дальнейшего течения РМП основываются на классификации TNM и для МНИРМП на группах прогноза, учитывая ряд факторов. Несмотря на это, отдаленные результаты лечения больных, отно-

сящихся к одним и тем же классификационным группам и получающих идентичное лечение, могут значительно разниться. В связи с этим, для полноценного прогнозирования течения РМП необходимо не только определить гистологическую структуру опухоли, степень ее дифференцировки, а также следует учитывать влияние индивидуальных факторов, которые определяют клиническое поведение и биологическую агрессивность опухоли [8].

Под действием канцерогенов в эпителии мочевого пузыря повышается вероятность изменения функционального состояния гетерогенной клеточной популяции, нарушаются механизмы контроля клеточного цикла, возникают различные мутации, что приводит к изменению процессов пролиферации и дифференцировки клеток. Исследования на трансгенных мышах показали, что эпителиальные стволовые клетки с мутациями HRAS или FGFR3 могут трансформироваться в опухолевые стволовые клетки рака мочевого пузыря, которые развиваются в МНИРМП (локальные мутации в 12, 13 или 61 кодонах онкогена HRAS1 [9], активирующая локальная мутация в 7 и 10 экзонах гена рецептора фактора роста фибробластов 3 [10], миссенс-мутации PIK3CA [11]), тогда как стволовые клетки с мутациями гена p53/Rb/PTEN трансформируются в опухолевые стволовые клетки уротелия, которые вызывают МИРМП (делеция хромосомы 9p21 и др.) [9; 12]. Характерными чертами МНИРМП являются активирующие мутации и гиперэкспрессия протоонкогенов (FGFR3, HRAS, и др.), которые в большинстве случаев являются приобретенными генными аномалиями [9].

В настоящее время основным методом постановки диагноза МНИРМП является гистологический анализ материала, полученного после трансуретральной резекции мочевого пузыря, с помощью которого возможно определить глубину инвазии

Таблица 1. Характеристики биомаркеров рака мочевого пузыря при исследовании мочи

Маркер	Чувствительность, %	Специфичность, %
UroVysion	71	66
ВТА-тест (Bladder Tumor Antigen)	64 для G ₁ , 92 для G ₃	90
Определение уровня цитокератина 19 (CYFRA 21-1)	55,7 для G ₁ , 91,9 для G ₃	85,5
NMP22	55,7	85,7
Тест ImmunoCyt/uCyt+	79,3 для G ₁ , 92,1 для G ₃	80 для G ₁ , 92 для G ₃

и степень дифференцировки опухоли [13].

В последнее время остро встает вопрос о ранней предикции и превенции развития РМП, от чего зависит течение заболевания и его исход, а также возможность своевременного оказания квалифицированной помощи.

Диагностический спектр биомаркеров РМП многообразен, однако точность методик и их прогностическая ценность недостаточно высоки и имеют ограниченное применение в клинике, как видно из таблицы 1, где представлены некоторые маркеры для диагностики РМП и их основные характеристики, согласно различным исследованиям, опубликованным на данный момент [14].

В последнее время активно изучается роль опухолевых стволовых клеток (ОСК) в диагностике и оценке эффективности лечения онкологических заболеваний. ОСК (CSC—Cancer Stem Cells) – специфическая опухолевая клетка, которая характеризуется способностью к асимметричному делению, самообновлению *in vivo*, обуславливает рост опухоли, идентичной исходной. Отличительной чертой ОСК является их повышенная устойчивость к противоопухолевым воздействиям. Известно, что противоопухолевые препараты направлены на устранение большей части опухолевых масс, чувствительных к противоопухолевому агенту, однако доказано, что в организме остается ядро клеток в виде ОСК, которые, в свою очередь, могут обладать способностью к восстановлению, пролиферации и прогрессированию заболевания [15]. В связи с этим, идентификация ОСК является важным аспектом в оценке эффективности используемых методов лечения онкопатологии.

Несмотря на накопленные к настоящему времени экспериментальные и теоретические данные, многие биологические свойства ОСК, их вовлеченность в патологический процесс и влияние на процессы рецидивирования, прогрессирования остаются мало изученными.

Цель исследования: определение содержания опухолевых клеток с фенотипом стволовых в ткани опухоли и перитуморальной зоне при мышечно-неинвазивном РМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы фрагменты опухолевой ткани (ОП) и ткани перитуморальной зоны (ПЗ) 7 пациентов с впервые выявленным мышечно-неинвазивным

раком мочевого пузыря (МНИРМП), все пациенты дали письменное согласие на передачу биологического материала и обработку персональных данных. По гистологической структуре: папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (low-grade). У 2-х человек опухоль локализуется по задней стенке мочевого пузыря, у 5-х человек опухоль локализуется на боковых стенках мочевого пузыря. 5 пациентов имели 1–2 опухоли в мочевом пузыре, у 2-х пациентов опухоль имела многофокусный характер. У 1-го пациента в анамнезе выявлено ЗНО другой локализации (ЗНО предстательной железы). 1 пациент имеет в анамнезе хронический вирусный гепатит С и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) ст. III. 1 пациент – реконвалесцент пневмонии COVID-19.

Всем пациентам выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР), при которой проводился забор материала: фрагмент опухоли (размерами до 1,5 см), фрагмент перифокальной зоны (отступив от опухоли на не менее 0,8 см, но не более 1,5 см). Полученные фрагменты тканей непосредственно после забора и доставки в лабораторию использовались для получения клеточной суспензии с помощью BD Medimachine (BD, USA). Суспензия клеток обрабатывалась панелью моноклональных антител: CD45-APC-Cy7, CD44-FITC, CD133-PE, CD24-PE в соответствии с инструкциями фирмы-производителя (BD, USA). Фенотипические характеристики клеточной суспензии с целью выявления клеток, имеющих фенотип ОСК, оценивали на проточном цитометре FACS Cantoll (BD, USA). В анализируемых образцах определяли процентное содержание клеток с фенотипом ОСК: CD45⁺CD44⁺CD24⁺, CD45⁺CD44⁺, CD45⁺CD24⁺, CD45⁺CD133⁺, CD45⁺CD44⁺CD133⁺. Рассчитывали процентное содержание клеток соответствующего фенотипа относительно общего числа клеток.

Пациенты после проведенного лечения в объеме ТУР находятся на динамическом наблюдении, продолжают получать адекватное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями АОР в объеме внутривезикулярной химиотерапии с последующим контрольным исследованием и, при необходимости (наличие рецидива или прогрессирования заболевания), решением вопроса о дальнейшей диагностике и тактике лечения.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 13 (StatSoft Inc., США). Оценивали характер распределения полученных

данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как полученные данные имели нормальное распределение, результаты представляли в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней арифметической ($M \pm s$). Для сравнения средних значений количественных показателей в группах, в случае нормального закона распределения, использовали параметрический критерий Стьюдента, в другом случае – непараметрический критерий Манна-Уитни. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование позволило выявить ряд особенностей относительного содержания и распределения опухолевых клеток с фенотипом стволовых. Следует отметить, что решающую роль в развитии рака играет окружение опухоли, т.е. те взаимодействия, образующиеся между опухолевой клеткой и разными типами окружающих клеток в перитуморальной зоне, изменения в которых могут способствовать в дальнейшем инвазии процесса. Было проанализировано количество клеток CD45⁺, в пул которых с высокой вероятностью относятся и опухолевые клетки с фенотипом стволовых. Количество CD45⁺-клеток в ОП и ПЗ значительно не отличалось, составив $61,3 \pm 5,8$ и $71,8 \pm 12,6$. Относительное содержание клеток, имеющих фенотипические

маркеры ОСК такие как CD24, CD44, в ОП были на 77 % и 58 % больше, чем в ПЗ, соответственно $18,3 \pm 3,5$ против $4,3 \pm 2,1$, $p \leq 0,044$, $15,5 \pm 5,3$ против $6,5 \pm 0,8$, $p \leq 0,043$. Количество CD133⁺ – клеток оказалось больше на 83 % в ПЗ по сравнению с ОП – $41,6 \pm 12,1$ против $22,7 \pm 7,6$, $p \leq 0,047$. В опухоли РМП содержание клеток с фенотипом CD44⁺CD24⁺ и CD44⁺CD133⁺ превышали значения в ПЗ на 80 % и 63 %, соответственно $10,3 \pm 4,9$ против $2,1 \pm 0,4$, $p \leq 0,039$, $9,0 \pm 4,5$ против $3,3 \pm 0,9$, $p \leq 0,046$.

Итак, клетки с фенотипом ОСК (CD45⁺CD44⁺CD24⁺, CD45⁺CD44⁺, CD45⁺CD44⁺CD24⁺ и CD45⁺CD44⁺CD133⁺) преобладают в ткани опухоли. В перитуморальной зоне преобладали клетки с фенотипом CD45⁺CD133⁺ (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые ОСК были выделены D. Bonnet и Y. E. Dick (1997) при остром миелолейкозе CD34⁺/CD38⁺, а в дальнейшем – в различных солидных опухолях [16].

При РМП впервые ОСК были описаны в 2009 г. K. S. Chan и соавт. обнаружено их большее содержание в МИРМП, нежели в МНИРМП [17]. Маркерами ОСК при РМП являются ряд фенотипических детерминант CD44, CD133, CD47, CD49, 67LR (67-kD рецептор ламинина), а также характерный набор цитокератинов (кератин 14, 5 и другие) [15]. Исполь-

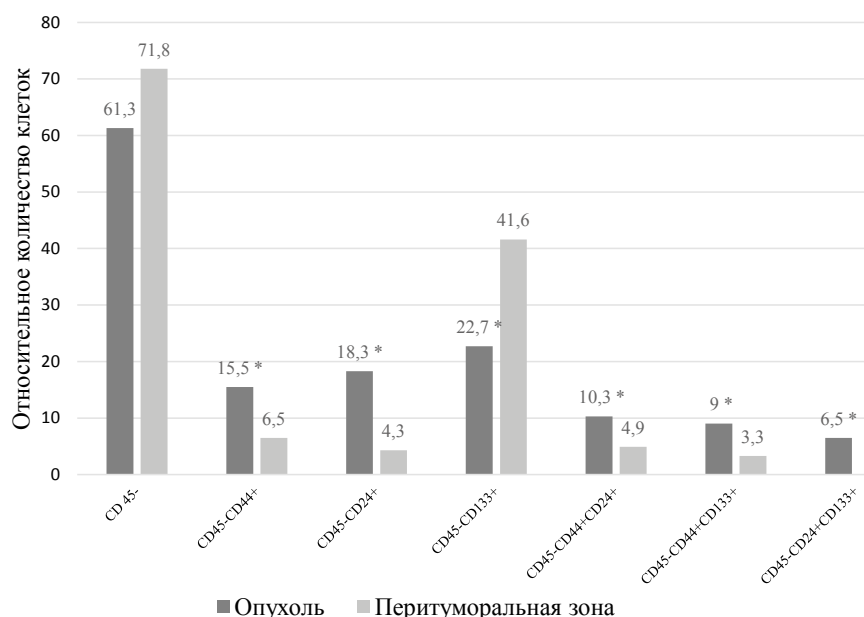


Рис. 1. Сравнительное количество ОСК в ОП и ПЗ.

зование CD133 для обнаружения ОСК при ЗНО мочевого пузыря отмечается не часто, продолжается его изучение в плане информативности при данной патологии.

На основании секвенирования 59 клеток из трех образцов рака мочевого пузыря (включая стволовые клетки РМП, не стволовые клетки РМП, эпителиальные стволовые клетки мочевого пузыря, эпителиальные не стволовые клетки мочевого пузыря) Yang et al. предположили происхождение опухолевых клеток РМП из эпителиальных стволовых клеток мочевого пузыря или эпителиальных нестволовых клеток мочевого пузыря [18]. Вероятно, уротелиальные стволовые клетки расположены в базальном клеточном слое и способны восстанавливать повреждение мочевого пузыря. На основании проведенных исследований экспериментальной модели было подтверждено происхождение МИРМП из уротелиальных стволовых клеток базального клеточного слоя. Опухолевые стволовые клетки РМП представляют собой CD44⁺CK5⁺CK20⁻, имеют фенотипические маркеры, характерные для базальных клеток [19]. CD44⁺ – клетки были выявлены в базальном слое нормального уротелия и уротелиальной карциномы, кроме того клетки промежуточного слоя также экспрессируют CD44. Показано, что вследствие мутации в гене FGFR3 происходит трансформация клеток промежуточного слоя в злокачественную папиллярную карциному низкой степени злокачественности и гиперплазию мочевого пузыря [20].

Эксперименты по отслеживанию клонов на модели опухоли мышей, которым выделенные *in vivo* клетки вводились внутрикожно, продемонстрировали, что папиллярные опухолевые клетки в основном происходят из промежуточного слоя. При исследовании более чем 300 образцов пациентов с переходно-клеточной карциномой мочевого пузыря 40 % содержали клетки CD44⁺. Гистологический анализ показал, что ксенотрансплантаты опухоли сохранили гистологию сходной с гистологией исходной опухоли пациента. Клетки с фенотипом CD44⁺ обладают высокой онкогенностью (в 200 раз выше, чем CD44⁻ опухолевых клеток РМП), и способностью к самообновлению. Частая и значительная экспрессия CD44 в нормальных тканях и опухолях противоречит представлению об относительной редкости ОСК, в связи с этим существует необходимость комбинации CD44 с другими маркерами, например, CD133 или CD24 для выявления ОСК [14].

Известно, что повышение экспрессии в клетках

опухоли CD44 обуславливает метастазирование, самоподдержание данных клеточных элементов, а также способствует формированию лекарственной резистентности на фоне устойчивости к апоптозу. В ряде исследований была выявлена корреляция между наличием CD44 и степенью распространенности РМП. Наличие CD44⁺ показало меньшую выживаемость и неполноту ответа на ранее проведенную терапию (химио и/или радиотерапию), тем самым, изменение экспрессии CD44, являющимся адгезивным белком и способствующим миграции клеток, может выступать в качестве одного из механизмов, обуславливающих процесс рецидивирования и прогрессирования РМП [21].

Резюмируя полученные данные нашей проведенной работы, мы обнаружили большее количества CD44⁺ клеток в ткани опухоли, что согласуется с данными литературы и может говорить о неблагоприятном течении заболевания, а также возможности использования данного маркера в качестве маркера предикции рецидива заболевания после проведенного комплексного лечения.

CD133 (AC133, промнин 1) является гликопротеином, который впервые был обнаружен X. Yu и соавт. в 1997 г., как белок клеточной поверхности, экспрессируемый на гематопозитических клетках-предшественниках CD34⁺ [22]. Трансплантация опухолевых стволовых клеток, экспрессирующих CD133, мышам с иммунодефицитом генерировала гистологически аналогичную опухолевую ткань с самообновлением [23]. В исследовании Huang P. и соавт. в 2013 г. было продемонстрировано, что субпопуляция CD133⁺ раковых клеток мочевого пузыря человека характеризовались активацией маркеров плюрипотентных стволовых клеток – Oct-4 и Sox-2, при этом демонстрируя более агрессивную пролиферацию по сравнению с субпопуляцией CD133⁻. Субпопуляция CD133⁺ также имела тенденцию к образованию колоний, что указывает на сильную клоногенную способность, т.е. обладают фенотипическими особенностями, связанными с ОСК [24]. Наличие CD133 на поверхности опухолевых клеток обуславливает сохранение их стволовых свойств, а также запуск процессов образования дифференцированных злокачественных клеток [25].

В нашей работе ОСК с фенотипом CD133⁺ были обнаружены в большем количестве в перитуморальной зоне. Исходя из этого, можно предположить, что данный маркер выполняет функции модулятора эффектов широкого спектра цитокинов, влияет на

активность различных мембранных рецепторов, а увеличение данного маркера может привести к структурно-функциональным изменениям клеток с увеличением вероятности их опухолевой трансформации.

В ранее опубликованных исследованиях была доказана важная роль CD24 в развитии онкогенеза и прогрессировании различных видов злокачественных новообразований, в том числе почечно-клеточного рака (ПКР), рака носоглотки, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), рака яичников, немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), рака молочной железы и других. Этот муцин-подобный белок клеточной мембраны экспрессируется во многих типах опухолевой ткани. При раке молочной железы отметили корреляцию между избыточной экспрессией CD24, распространенностью и прогрессированием заболевания [26]. Экспрессия CD24 незначительно коррелировала с лимфоваскулярной инвазией опухоли РМП, тогда как CD133 был связан с отдаленными метастазами и агрессивностью опухолевого процесса. Опухолевые клетки с фенотипом стволовых CD133⁺CD24⁺ характерны для более агрессивных форм, низко дифференцированных (highgrade) карцином мочевого пузыря высокой степени злокачественности [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на небольшом объеме выборки, можно предположить некоторые фенотипические и количественные особенности ОСК в опухолевой ткани и перитуморальной зоне при МНИРМП.

Изучение ОСК является перспективным направлением для изучения онкогенеза и при дальнейшем изучении высока вероятность использования данных маркеров для оценки характера развития рецидива и/или прогрессирования заболевания, а также для новых различных подходов терапии, направленных на устранение клеток с фенотипом ОСК за счет воздействия на поверхностные маркеры и на соответствующие сигнальные пути, которые приводят к возникновению и поддержанию данной популяции клеток. Несмотря на все имеющиеся научные работы, связанные с поиском новых эффективных методов диагностики, изучения ОСК и их влияния на процесс возникновения, метастазирования при РМП – изучены недостаточно, в связи с чем планируется дальнейшее изучение данных клеток с фенотипом стволовых.

Список источников

1. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;(1):20–23.
2. Hakenberg OW (Chair), Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. (Vice-chair) Guidelines Associate: Robinson R. EAU Guidelines on Penile Cancer. European Association of Urology, 2020. Доступно по: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>. Дата обращения: 17.01.2022.
3. Дзидзария А. Г., Павлов А. Ю., Гафанов Р. А., Фастовец С. В., Кравцов И. Б. Современные вопросы молекулярной диагностики рака мочевого пузыря. РМЖ 2019;(2):56–60.
4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадова А.О., 2021, 252 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>. Дата обращения: 17.01.2022.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 239 с.
6. Михайленко Д. С., Сергиенко С. А., Заборский И. Н., Сафиуллин К. Н., Серебряный С. А., Сафронова Н. Ю. и др. Роль молекулярно-генетических изменений в прогнозе эффективности адъювантной внутримышечной терапии немешечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Онкоурология. 2018;14(4):124–138. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-124-138>
7. Османов Ю. И., Гаилов Ж. А., Турсунов Х. З., Демяшкин Г. А., Барзак Р. И. Молекулярная характеристика уротелиальных карцином мочевого пузыря. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2019;9(2):76–82.
8. Кит О. И., Шевченко А. Н., Комарова Е. Ф., Пакус Д. И., Максимов А. Ю. Влияние сопряжения полиморфизма генов матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с активностью внеклеточного протеолиза компонентов базальной мембраны на раннее рецидивирование у больных поверхностным раком мочевого пузыря. Уральский медицинский журнал. 2015;(7(130)):73–78.

9. Михайленко Д. С., Перепечин Д. В., Ефремов Г. Д., Сивков А. В., Аполихин О. И. Определение мутаций генов FGFR3 и PIK3CA в ДНК из осадка мочи у больных раком мочевого пузыря. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;(4):38–41.
10. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 2017 Oct 19;171(3):540–556.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.007>
11. Segovia C, Martínez-Fernández M, Dueñas M, Rubio C, López-Calderón FF, Costa C, et al. Opposing roles of PIK3CA gene alterations to EZH2 signaling in non-muscle invasive bladder cancer. *Oncotarget*. 2017 Feb 7;8(6):10531–10542. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14453>
12. Сергиенко С. А., Михайленко Д. С., Сафронова Н. Ю., Ефремов Г. Д., Каприн А. Д., Алексеев Б. Я. Особенности профиля соматических мутаций и функционирования внутриклеточных сигнальных путей на различных стадиях рака мочевого пузыря и их значение для терапии. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(1):42–51. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-1-42-51>
13. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234–241. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
14. Белякова Л. И., Шевченко А. Н., Сагакянц А. Б., Филатова Е. В. Маркеры рака мочевого пузыря: их роль и прогностическая значимость (обзор литературы). Онкоурология. 2021;17(2):145–156. <https://doi.org/10.17650/17269776-2021-17-2-145-156>
15. Пучинская М. В. Маркеры опухолевых стволовых клеток и их прогностическое значение. Архив патологии 2016;78(2):47–54. <https://doi.org/10.17116/patol201678247-54>
16. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997 Jul;3(7):730–737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>
17. Chan KS, Espinosa I, Chao M, Wong D, Ailles L, Diehn M, et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 18;106(33):14016–14021. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906549106>
18. Yang Z, Li C, Fan Z, Liu H, Zhang X, Cai Z, et al. Single-cell Sequencing Reveals Variants in ARID1A, GPRC5A and MLL2 Driving Self-renewal of Human Bladder Cancer Stem Cells. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):8–12. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.025>
19. Van Batavia J, Yamany T, Molotkov A, Dan H, Mansukhani M, Batourina E, et al. Bladder cancers arise from distinct urothelial sub-populations. *Nat Cell Biol*. 2014 Oct;16(10):982–991. <https://doi.org/10.1038/ncb3038>
20. Li Y, Lin K, Yang Z, Han N, Quan X, Guo X, et al. Bladder cancer stem cells: clonal origin and therapeutic perspectives. *Oncotarget*. 2017 Sep 12;8(39):66668–66679. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19112>
21. Wu C-T, Lin W-Y, Chang Y-H, Chen W-C, Chen M-F. Impact of CD44 expression on radiation response for bladder cancer. *J Cancer*. 2017;8(7):1137–1144. <https://doi.org/10.7150/jca.18297>
22. Yu X, Lin Y, Yan X, Tian Q, Li L, Lin EH. CD133, Stem Cells, and Cancer Stem Cells: Myth or Reality? *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2011 Dec;7(4):253–259. <https://doi.org/10.1007/s11888-011-0106-1>
23. Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, et al. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2111–2120. <https://doi.org/10.1172/JCI34401>
24. Huang P, Watanabe M, Kaku H, Ueki H, Noguchi H, Sugimoto M, et al. Cancer stem cell-like characteristics of a CD133+ subpopulation in the J82 human bladder cancer cell line. *Mol Clin Oncol*. 2013 Jan;1(1):180–184. <https://doi.org/10.3892/mco.2012.29>
25. Rola RM, Sammour SA-E, Shehab ElDin ZA, Salman MI, Omran TI. Expression of CD133 and CD24 and their different phenotypes in urinary bladder carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4677–4690. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S19834>
26. Ortiz-Montero P, Liu-Bordes W-Y, Londoño-Vallejo A, Vernot J-P. CD24 expression and stem-associated features define tumor cell heterogeneity and tumorigenic capacities in a model of carcinogenesis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5767–5784. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S176654>

Информация об авторах:

Белякова Любовь Игоревна  – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7955-3473>, SPIN: 3382-8559, AuthorID: 1080471, ResearcherID: AАН-7729-2020

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearcherID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Бондаренко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Шульгина Оксана Геннадьевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6828-145X>, SPIN: 9668-3042, AuthorID: 886334

Ульянова Елена Петровна – научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-0152>, SPIN: 1243-9475, AuthorID: 759154, Scopus Author ID: 57203357998

Филатова Елена Валерьевна – к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7904-4414>, SPIN: 7517-1549, AuthorID: 794870, Scopus Author ID: 5719228349

Хомутенко Ирина Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0003-8044>, SPIN: 5401-5810, AuthorID: 73540

Вклад авторов:

Белякова Л. И. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
Шевченко А. Н. – анализ клинических данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи;
Сагакянц А. Б. – анализ полученных результатов, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи;
Бондаренко Е. С. – работа на проточном цитофлуориметре, анализ полученных результатов;
Филатова Е. В. – редактирование текста рукописи, интерпретация данных;
Шульгина О. Г. – получение клеточной суспензии, преаналитический этап исследования;
Ульянова Е. П. – получение клеточной суспензии, преаналитический этап исследования;
Хомутенко И. А. – редактирование текста рукописи, интерпретация данных.