

**Алина Артуровна Ерохина**<sup>1✉</sup>, **Вадим Семенович Чирский**<sup>2</sup>,  
**Алексей Андреевич Сазонов**<sup>3</sup>, **Николай Анатольевич Майстренко**<sup>4</sup>

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1✉</sup> lokitrikster@yandex.ru

<sup>2</sup> v\_chirsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3215-3901>

<sup>3</sup> sazonov\_alex\_doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4726-7557>

<sup>4</sup> nik.m.47@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

## РОЛЬ СТВОЛОВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

**Аннотация.** Обзор посвящен современным представлениям о клоне стволовых клеток опухоли как об источнике формирования аденокарциномы толстой кишки и ключевом факторе ее прогрессирования, а также связи иммунофенотипа данной популяции с прогнозом заболевания. Согласно современной иерархической модели канцерогенеза, именно опухолевые стволовые клетки ответственны за инициацию, поддержание роста и распространение онкологического процесса, образуя дочерние клетки, которые составляют организованную ткань новообразования. Данная концепция предполагает, что полное уничтожение опухоли возможно только при устранении всей ее стволовоклеточной популяции. На сегодняшний день доказана роль стволовых опухолевых клеток в канцерогенезе, однако данные о связи между экспрессией их маркеров и прогнозом заболевания остаются противоречивыми. Кроме того, существуют трудности в идентификации стволовоклеточной популяции. Исходя из этого, дальнейшее изучение иммунофенотипа стволовых клеток аденокарциномы толстой кишки является не только важным направлением в уточнении механизмов канцерогенеза, но и эффективным инструментом в прогнозировании биологического поведения опухоли, что представляет большой интерес для клинической онкологии.

**Ключевые слова:** раковые стволовые клетки, колоректальный рак, прогноз, потенциал злокачественности, маркеры стволовых клеток

**Alina A. Erokhina**<sup>1✉</sup>, **Vadim S. Chirsky**<sup>2</sup>, **Alexey A. Sazonov**<sup>3</sup>, **Nikolay A. Maystrenko**<sup>4</sup>

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>1✉</sup> lokitrikster@yandex.ru

<sup>2</sup> v\_chirsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3215-3901>

<sup>3</sup> sazonov\_alex\_doc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4726-7557>

<sup>4</sup> nik.m.47@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1405-7660>

## ROLE OF STEM CELLS IN CARCINOGENESIS AND PROGRESSION OF COLON ADENOCARCINOMA

**Abstract.** The review is devoted to modern conception about a clone of cancer stem cells as a source of colon adenocarcinoma and a key factor in its progression, as well as the relationship of the immunophenotype of this population with the prognosis of the disease. According to the modern hierarchical model of carcinogenesis, cancer stem cells are responsible for the initiation, maintenance of growth and spread of the oncological process, forming daughter cells that make up the organized tissue of the neoplasm. This concept assumes that the complete destruction of a tumor is possible only if its entire stem cell population is eliminated. To date, the role of cancer stem cells in carcinogenesis has been proven, but data on the relationship between the expression of their markers and the prognosis of the disease remain controversial. In addition, there are difficulties in identifying the stem cell population. Based on this, further study of the immunophenotype of colon adenocarcinoma stem cells is not only an important direction in clarifying the mechanisms of carcinogenesis, but also an effective tool in predicting the biological behavior of a tumor, which is of great interest for clinical oncology.

**Keywords:** cancer stem cells, colorectal cancer, prognosis, malignant potential, stem cell markers

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных новообразований среди населения нашей планеты, занимая в общей структуре онкологической патологии второе место среди женщин, после карциномы молочной железы, и третье место у мужчин, уступая только раку легкого и предстательной железы [1, 2]. Немаловажно, что на протяжении последних десятилетий фиксируется

устойчивая тенденция прироста заболеваемости КРР, что связано как с увеличением потенциала диагностических возможностей, так и с возрастающим влиянием факторов риска развития данной патологии. Высокая социальная значимость рака толстой кишки подтверждается и показателями смертности. Так, в структуре мировой онкологической летальности за 2020 г. КРР занял второе место после рака

легкого [2]. Таким образом, несмотря на многообразие современных диагностических программ и методов лечения, КРР остается актуальным и социально значимым заболеванием, занимая лидирующие позиции по распространенности и смертности среди всех новообразований.

На сегодняшний день стадирование и характеристика прогноза онкологического заболевания определяется системой TNM, которая основана как на клинико-инструментальных данных, так и на результатах морфологических исследований. В процессе рутинной микроскопии КРР проводится определение таких влияющих на прогноз заболевания признаков, как глубина инвазии в стенку кишки, число пораженных лимфатических узлов, опухолевые депозиты, состояние краев резекции, наличие феномена почкования опухоли, лимфоваскулярной и периневральной инвазии, степень дифференцировки опухоли. Кроме того, для определения эффективности противоопухолевого лечения отмечают такие предиктивные факторы, как мутации в генах RAS и BRAF, статус микросателлитной нестабильности. Однако на сегодняшний день диагностическая значимость многих маркеров требует уточнения. Например, данные о связи прогноза заболевания и пролиферативной активности опухоли, определяемой с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода с антителами к белку Ki67, остаются противоречивыми [3]. Также особое внимание уделяется изучению стволовых клеток опухоли как одному из наиболее интересных и перспективных прогностических факторов, влияющих на процессы канцерогенеза и метастазирования.

Открытие стволовых клеток опухоли (cancer stem cells, CSC), впервые описанных D. Bonnet и J. E. Dick в 1997 г., послужило толчком к созданию господствующей в настоящее время иерархической модели канцерогенеза [4]. В ее основе лежит концепция о том, что только CSC способны дать начало росту опухоли как в первичном очаге, так и в метастазах. Данная теория вытеснила более раннюю стохастическую модель, которая подразумевала, что каждая клетка новообразования может дать начало опухолевому росту [5].

Следует отметить, что предпосылки к развитию теории CSC были заложены еще в трудах морфологов XIX в., в которых описывалось сходство ткани опухоли и эмбриона, а также высказывалась гипотеза о происхождении новообразований из клеток, подобных эмбриональным. Затем J. F. Cohnheim предложил теорию возникновения опухолей из эмбриональных зачатков. Однако изучение собственно CSC берет начало с 1997 г., когда D. Bonnet и J. E. Dick описали эту популяцию при остром миелоидном лейкозе. В их работе продемонстрирована способность данной клеточной популяции к самообновлению, пролиферации и дифференцировке, а также формированию опухоли, фенотипически идентичной донорской [4].

Согласно современным представлениям под CSC подразумевается клетка, обладающая способно-

стью к самоподдержанию и формированию полного пула опухолевых клеток, а также характеризующаяся экспрессией уникального набора маркеров [5]. Иерархическая модель канцерогенеза подразумевает, что в опухоли, как и в нормальной ткани, содержится относительно малая популяция недифференцированных клеток с особыми свойствами, благодаря которым осуществляется инициация, поддержание роста и распространение онкологического процесса, а также формирование дочерних клеток, составляющих организованную клеточную популяцию. Данная концепция предполагает, что тотальное уничтожение опухоли возможно только при устранении всей ее стволовой клеточной популяции [5].

Опухолевые и нормальные стволовые клетки имеют множество общих свойств: способность к неограниченному самообновлению и воссозданию полного пула, существование в особом микроокружении («клеточной нише»), а также обладание особым иммунотипом [6, 7]. Еще одним важным свойством стволовой клетки является способность как к симметричному, так и к асимметричному митозу, при котором одна из дочерних клеток остается в пуле стволовых, а другая дифференцируется в более зрелые формы [7]. Феномен асимметричного митоза необходим для поддержания постоянной клеточной массы и пополнения клеток в обновляющихся тканях, однако его молекулярные механизмы остаются на сегодняшний день до конца не изученными [8]. На примере стволовых клеток эпителия кишечной крипты прослежено, что результатом симметричного митоза может быть как образование двух стволовых клеток, так и двух клеток-прогениторов (транзиторно-амплифицирующих клеток), с их дальнейшим созреванием и миграцией к вершине крипты. Таким образом, происходит или самообновление, или дифференцировка клеток. При этом симметричное деление стволовых клеток наблюдается при неблагоприятных условиях: воспалении, травмы слизистой, формировании опухоли [7].

Помимо общих с нормальными стволовыми клетками свойств, CSC обладают способностью к миграции и инвазии, что обуславливает агрессивность опухоли. Такие особенности могут проявляться в раковых стволовых клетках как изначально, так и возникать вследствие изменений окружающей среды (при метаболическом стрессе, усилении гипоксии, в ходе лечения). На сегодняшний день отсутствуют однозначные данные о происхождении CSC. Считается, что их возможным источником являются нормальные стволовые клетки органов и тканей, в которых происходят генетические изменения, превращающие их в раковые. Данное предположение описывалось в одном из самых ранних исследований лейкозных CSC [4]. Мутации в стволовых клетках могут изменить нормальную дифференцировку, вследствие чего происходит генерация гетерогенной популяции клеток опухоли. Однако помимо мутаций важную роль отводят эпигенетическим изменениям и факторам микроокружения, которые опре-

деляют изменчивость раковых стволовых клеток в процессе развития новообразования, способствуя внутриопухолевой гетерогенности [9]. Предполагаемым источником CSC толстой кишки является стволовая клетка базального отдела кишечной крипты [7, 10].

Другое представление о происхождении CSC связано с дедифференцировкой клеток-прогениторов или дифференцированных клеток вследствие воздействия внешних факторов и возникновения мутаций, которые влияют на деление и выживаемость, а также способствуют приобретению стволовых свойств [5, 9]. На мышинных моделях продемонстрирована дедифференцировка кишечных эпителиальных клеток в стволовые клетки при запуске сигнала Wnt и воспалительного сигнального пути ядерного фактора NFκB (nuclear factor-kappa B).

Активации Wnt-сигнального пути может способствовать накопление таких мутаций, как KRAS-G12D, запускающих воспалительный сигнальный путь, совместно с утратой функции гена APC. Данный процесс является начальным этапом канцерогенеза из дифференцированных клеток. Однако нельзя исключить одновременное присутствие в опухоли как CSC, произошедших из нормальных стволовых клеток, так и из дифференцированных опухолевых клеток [5].

Феномен эпителиально-мезенхимального перехода, определяющий способности клеток к инвазии, миграции, формированию метастазов и характеризующийся приобретением эпителиальными клетками мезенхимальных свойств, также рассматривается как один из возможных механизмов формирования популяции опухолевых клеток со стволовыми свойствами [7]. Данный процесс сопровождается изменением экспрессии многих генов, отвечающих за «стволовость». Однако до конца не ясно, почему стволово-клеточная трансформация касается только некоторых клеток первичной опухоли.

Таким образом, на сегодняшний день доказана роль CSC в развитии опухоли, однако связь между иммунофенотипом и прогнозом заболевания остается до конца не изученной. Существуют трудности в однозначной идентификации стволовых клеток популяции. По данным литературы, имеется совокупность иммунофенотипических признаков «стволовости» клеток в различных новообразованиях, однако данные особенности могут варьировать на разных стадиях развития и меняться от индивида к индивиду. Предполагается, что на это влияет эпигенетическая регуляция механизмов, определяющих свойства CSC [11]. Для более точной оценки стволовых клеток популяции новообразования целесообразно использовать несколько маркеров в совокупности. Кроме того, нельзя исключить гетерогенность популяции CSC в пределах одной опухоли.

В 2007 г. С. Ginestier et al. выделили ALDH1 как один из наиболее селективных маркеров для определения CSC. На основании проведенного эксперимента они установили, что наименьшее число опухо-

левых клеток, способных вызвать развитие опухоли, явились ALDH1-позитивными [3]. ALDH1 – это фермент, который вследствие катализа окисления внутриклеточных альдегидов придает устойчивость клетки к алкилирующим агентам. По данным ряда авторов, положительная реакция с антителами к ALDH1 коррелирует с распространенностью опухоли и низкими показателями выживаемости. Вместе с тем в исследовании Г. А. Раскина продемонстрировано, что количество CSC, измеренное при помощи ИГХ-исследования с применением ALDH1, не является прогностически значимым фактором, определяющим риск прогрессирования рака толстой кишки [3].

Помимо фермента ALDH1, для ИГХ-идентификации CSC колоректальной аденокарциномы используется белок CD44 [7]. Данная молекула является адгезивным протеином, отвечающим за межклеточные взаимодействия и контакты клетки-матрикс. Влияние CD44 на прогрессию и гематогенную диссеминацию КРР неоднозначна. По некоторым данным, уменьшение экспрессии CD44 связано со снижением метастатического потенциала клеток КРР. Однако, согласно другим исследованиям, снижение уровня данного маркера способствует увеличению метастатического и миграционного потенциалов [5].

В 2007 г. группы исследователей выявили, что раковые клетки с иммунофенотипом CD133<sup>+</sup>, в отличие от CD133<sup>-</sup> клеток, обладают способностью иницировать опухолевый рост. Они пришли к выводу, что клетки КРР с иммунофенотипом CD133<sup>+</sup> могут являться стволовыми [5].

Однако в ряде исследований продемонстрировано, что экспрессия CD133 выявляется не только в стволовых клетках, но и в дифференцированном эпителии толстой кишки у человека и мышей [3].

Одним из маркеров CSC аденокарциномы толстой кишки считается рецептор к хемокинам 4-го типа CXCR4. Хемокиновые лиганды и их рецепторы играют важнейшую роль в процессе генерализации опухолей, регулируя органоселективность метастазов. По данным ряда авторов, выраженная ИГХ-реакция с антителами к CXCR4 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе рака ободочной кишки II и III стадии.

Одним из специфических маркеров стволовых клеток на сегодняшний день считается гистон H2A.Z, отражающий одно из их важнейших свойств – способность к асимметричному митозу [8]. Гистон – специальный белок, которые является базовым структурным компонентом хроматина, образуя комплекс с ДНК. Антитела к гистону H2A.Z позволяют визуализировать асимметричный тип митоза, что позволяет расценивать данный маркер как один из наиболее специфических в отношении стволовых клеток. Однако его чувствительность показывает высокую вариабельность в разных тканях, в зависимости от программы самообновления: стволовые клетки, подвергающиеся симметричному митозу, не обнаруживаются с помощью этого метода [8].

Обобщая вышеизложенное, необходимо отметить, что как нормальные, так и опухолевые стволовые клетки обладают выраженной изменчивостью, обусловленной воздействием множества факторов, влияющих в том числе на их генетические особенности. Как следствие идентификация популяции CSC аденокарциномы толстой кишки, а также изучение особенностей ее влияния на развитие неопластического процесса остается нерешенной проблемой. Таким образом, дальнейшее изучение иммунофенотипа CSC у больных КРП является не только важным направлением в уточнении механизмов канцерогенеза, но и эффективным инструментом в прогнозировании биологического поведения опухоли, что представляет большой интерес для клинической онкологии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Майстренко Н. А., Чирский В. С., Сазонов А. А., Ерохина А. А. Комплексный подход в обосновании хирургической тактики при местно-распространенных формах колоректального рака у пациентов старших возрастных групп // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2019. Т. 178, № 2. С. 38–45.
2. GLOBOCAN 2020 v. 2/0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IAR CancerBase No. 10 / J. Ferlay [et al.]. URL : <http://globocan.iarc.fr>.
3. Раскин Г. А. Клинико-морфологическая оценка прогностических и предиктивных факторов при аденокарциноме толстой кишки : дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2015. С. 192–193.
4. Bonnet D., Dick J. E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell // *Nat. Med.* 1997. Vol. 3. P. 730–737.
5. Нефедова Н. А., Мальков П. Г. Роль стволовых клеток в канцерогенезе толстой кишки // Онкологическая колопроктология. 2015. Т. 5, № 3. С. 15–24.
6. Ершов В. А. Морфогенез цервикальной неоплазии, ассоциированной с вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска : дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2020. С. 55–56.
7. Стволовые опухолевые клетки рака толстой кишки / М. Ю. Федянин, Д. Н. Хмелькова, Т. С. Серебрянская [и др.] // Злокачественные опухоли. 2015. № 4, спецвыпуск 2. С. 71–81.
8. Huh Y. H., Sherley J. L. Molecular cloaking of H2A.Z on mortal DNA chromosomes during nonrandom segregation // *Stem Cells*. 2011. Vol. 29, № 10. P. 1620–1627.
9. Воспалительное опухолевое микроокружение и пластичность опухолевой клетки в патогенезе колоректального рака / А. И. Стукань, Р. А. Мурашко, В. А. Порханов [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2021. Т. 10, № 4. С. 66–74.

ного рака / А. И. Стукань, Р. А. Мурашко, В. А. Порханов [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2021. Т. 10, № 4. С. 66–74.

10. Стволовые клетки и их физиологические эффекты / А. В. Москалев, Б. Ю. Гумилевский, А. В. Апчел [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. Т. 68, № 4. С. 172–180.

11. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details / P. Valent [et al.] // *Nat. Rev. Cancer*. 2012. Vol. 12, № 11. P. 767–775.

### REFERENCES

1. Maystrenko N. A., Chirsky V. S., Sazonov A. A., Erokhina A. A. An integrated approach to substantiate surgical tactics for locally advanced forms of colorectal cancer in patients of older age groups. *Vestnik chirurgii I. I. Grekov = Bulletin of Surgery. I. I. Grekov*. 2019;178(2):38–45. (In Russ.).
2. Ferlay J. [et al.]. GLOBOCAN 2020 v. 2/0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IAR CancerBase № 10. URL : <http://globocan.iarc.fr>.
3. Raskin G. A. Clinical and morphological evaluation of prognostic and predictive factors in colon adenocarcinoma: Dis. ... Doc. Med. Sciences. SPb. 2015:192–193. (In Russ.).
4. Bonnet D., Dick J. E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997;3:730–737.
5. Nefedova N. A., Mal'kov P. G. The role of stem cells in colon carcinogenesis. *Oncologitsheskaja coloproctologija = Oncological Coloproctology*. 2015;5(3):15–24. (In Russ.).
6. Yershov V. A. Morphogenesis of cervical neoplasia associated with human papillomaviruses of high carcinogenic risk: Dis. ...Doc. Med. Sciences. SPb. 2020:55–56. (In Russ.).
7. Fedyanin M. J. [et al.]. Colon cancer stem cells. *Zlokatshestvennie opuholi = Malignat tumors*. 2015;4(2):71–81. (In Russ.).
8. Huh Y. H., Sherley J. L. Molecular cloaking of H2A.Z on mortal DNA chromosomes during nonrandom segregation. *Stem Cells*. 2011;29(10):1620–1627.
9. Stukan' A. I. [et al.]. Inflammatory tumor microenvironment and tumor cell plasticity in the pathogenesis of colorectal cancer. *Onkologija. Journal im. Herzena = Oncology. Journal them. P.A. Herzen*. 2021;10(4):66–74. (In Russ.).
10. Moskalev A. V. [et al.]. Stem cells and their physiological effects. *Vestnik Voenno-Medicinskoj Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;4(68):172–180. (In Russ.).
11. Valent P. [et al.]. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat. Rev. Cancer*. 2012; 2(11):767–775.

### Информация об авторах

**А. А. Ерохина** – врач-патологоанатом; **В. С. Чирский** – доктор медицинских наук, профессор; **А. А. Сазонов** – доктор медицинских наук; **Н. А. Майстренко** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 13.12.2023; одобрена после рецензирования 07.02.2023; принята к публикации 17.02.2023.

### Information about the authors

**Erokhina A. A.** – pathologist; **V. S. Chirsky** – Doctor of Medical Sciences, Professor; **A. A. Sazonov** – Doctor of Medical Sciences; **N. A. Maystrenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted on 13.12.2023; approved after reviewing 07.02.2023; accepted for publication 17.02.2023.