



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Białaczkowe komórki macierzyste

Leukaemic stem cells



Maria Cioch*, Karolina Radomska

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Kierownik: Dr hab. med. Marek Hus, Lublin, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 01.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka szpikowa
- białaczkowe komórki macierzyste
- cele terapeutyczne

Keywords:

- Acute myeloid leukaemia
- Leukaemic stem cells
- Therapeutic targets

ABSTRACT

Acute myeloid leukaemia (AML) is a neoplasm originating in early haematopoietic progenitor cells. Each AML clone contains a subpopulation of leukaemic stem cells (LSCs). LSCs have the capacity to repopulate AML in NOD/SCID mice and regrow leukaemia in patients after remission period. LSCs are characterized by CD34+CD38-Lin-CD33+/-CD123+ immunophenotype. The currently available data show that LSCs play a pivotal role in drug resistance. Many studies and clinical trials are being conducted to eradicate LSCs using different forms of target therapy.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Ostre białaczki szpikowe (*Acute Myeloid Leukaemia*; AML) stanowią heterogenną grupę chorób wywodzących się z nowotworowo transformowanych komórek macierzystych, prekursorowych lub ukierunkowanych liniowo szpiku, które pod postacią komórek blastycznych naciekają szpik, krew i inne tkanki [1]. W ostatnich latach zwrócono uwagę na fakt, że w każdym przypadku AML populacja komórek białaczkowych jest zróżnicowana pod względem stopnia dojrzałości, a szczególną rolę w samoodnawianiu nowotworu odgrywają białaczkowe komórki macierzyste (*Leukaemic Stem Cells*; LSCs) [2]. U każdego chorego na AML klon białaczkowy zorganizowany jest w sposób hierarchiczny na wzór prawidłowej hematopoezy. Na szczycie tej hierarchii są LSCs, jako jedyne komórki mające zdolność utrzymania

długoterminowego wzrostu białaczki [3, 4]. Lapidot i wsp. pierwsi dokonali opisu LSCs jako komórek inicjujących rozwój białaczki po ksenogenicznym przeszczepieniu do organizmu myszy z ciężkim niedoborem odporności (SCID) [5]. Doświadczenie Lapidot i wsp. w późniejszym czasie zostało udoskonalone na modelu myszy NOD/SCID [3].

Modele udziału macierzystych komórek białaczkowych w leukemogenezie

Model hierarchiczny leukemogenezy nie jest jedynym obowiązującym. Poza nim znane są jeszcze dwa inne: najstarszy stochastyczny i najnowszy „model niszy”. Model

* Adres do korespondencji: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul Staszica 11, 20-81 Lublin, Polska. Tel.: +48 815345468.

Adres email: mariacioch@wp.pl (M. Cioch).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.002>

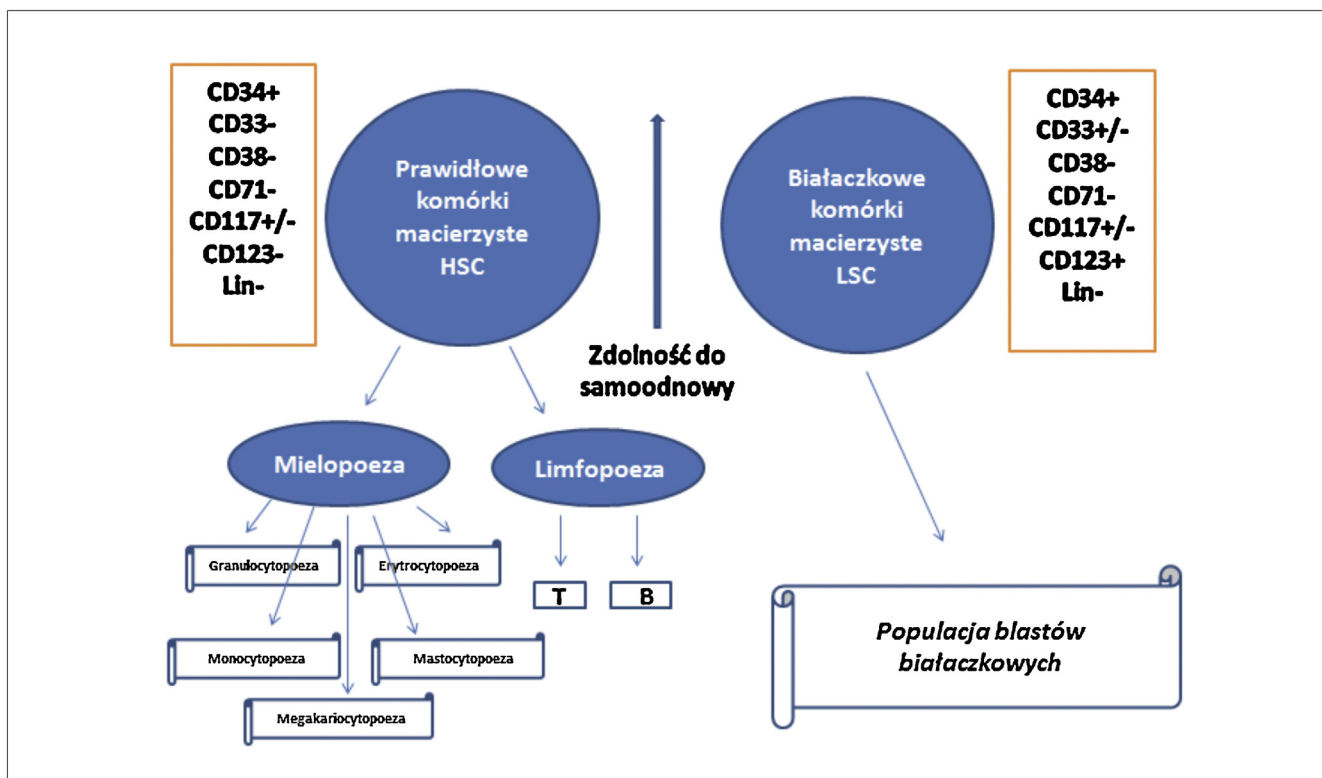
0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

hierarchiczny oparty jest na idei, że właściwości pluripotencji i dojrzałości dotyczące tej samej komórki wzajemnie się wykluczają. Białaczkowe komórki macierzyste, podobnie jak ich prawidłowe odpowiedniki, mają zdolność do samoodnowy i wielopotencjalnego rozwoju, natomiast tracą je jako dojrzałe komórki białaczkowe [3]. W stochastycznym modelu każda komórka białaczkowa ma potencjalne zdolności inicjowania leukemogenezy, a zmiana ich właściwości następuje pod wpływem czynników zewnętrznych i wewnętrznych, przyczyniających się do powstania mutacji klonalnej [6]. Ostatnio zaproponowano trzeci model leukemogenezy, zakładający, że dojrzałe komórki białaczkowe mogą „uwstecznić się” do LSCs, podtrzymując w ten sposób proliferację [4]. Zdolność do „cofania się w rozwoju” wykazywać mogą zarówno komórki szpiku, jak i zrębu, uformowane w tzw. nisze [7]. Podobnie jak w przypadku prawidłowej hematopoezy, komórki tworzące populację białaczkową znajdują się w stanie stałej fluktuacji odpowiedzialnej za zmianę fenotypu na bardziej lub mniej dojrzały.

Fenotyp macierzystych komórek białaczkowych

Fenotyp macierzystych komórek białaczkowych ustalono przez analogię do prawidłowych macierzystych komórek krwiotwórczych (Haematopoietic Stem Cells; HSCs). Za powszechny antygen LSCs, podobnie jak HSCs uważany jest antygen CD34. Wykazano jednak, że nie jest on specyficzny tylko dla HSCs i LSCs, a jego ekspresja występuje także na komórkach prekursorowych oraz komórkach endotelialnych

[2, 8]. Stąd też LCSs muszą zostać odróżnione od tych komórek przy użyciu innych markerów powierzchniowych. Od komórek endotelialnych różni je ekspresja antygenu CD45, natomiast od bardziej dojrzałych komórek szpiku LSCs różnią się brakiem specyficznych antygenów liniowych, takich jak: CD2, CD3, CD14, CD15, CD16, CD19, CD24, CD56, CD66b, CD41, glikoforyna A, jak również HLA-DR i CD38. Stąd też powszechnie akceptowanym podstawowym fenotypem LSCs jest: CD34+CD38-Lin- [2]. Komórki o takim fenotypie przeszczepione myszom NOD/SCID wywołują rozwój białaczki. Pojawiły się jednak doniesienia, że rozwój białaczki można także uzyskać, przeszczepiając komórki CD34+CD38+ [9]. Taussing i wsp. wykazali, że rozwój AML w modelu ksenogenicznym można uzyskać, wszczepiając myszom zarówno komórki CD34+CD38-, jak CD34+CD38+, z tym że dawka tych drugich komórek musi być większa [10]. Bardzo istotnym zagadnieniem jest możliwość odróżnienia, a następnie oddzielenia prawidłowych HSCs od LSCs. Jest to konieczne dla przeprowadzenia prawidłowych analiz immunologicznych i genetycznych. Poza tym znalezienie antygenów obecnych na LSCs i nieobecnych na HSCs gwarantuje powodzenie terapii celowanej ukierunkowanej na komórki białaczkowe i oszczędzającej prawidłowe komórki krwiotwórcze. Takim antygenem wydaje się być łańcuch α receptora dla interleukiny 3 (IL3) – CD123 [11]. Jest on nieobecny na HSCs, natomiast często wykrywalny na LSCs. Wykazanie ekspresji antygenu CD33 na wielu klonach LSCs, przy jego braku na HSCs, dało nadzieję na zniszczenie macierzystych komórek białaczkowych przy użyciu przeciwciała monoklonalnego anti-CD33 (Mylotarg) [6, 12, 13]. Wydaje się więc, że immunofenotyp



Ryc. 1 – Immunofenotyp krwiotwórczych i białaczkowych komórek macierzystych
 Fig. 1 – Immunophenotype of haematopoietic and leukaemic stem cells

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328287>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328287>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)