

ЭКСПРЕССИЯ CD 133 В КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ ПОЛИПАХ

Сафиева Айнур Кямал кызы (lady_surgeon74@yahoo.com)

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

В обзоре представлена информация о колоректальных полипах, которые можно классифицировать только гистологическими исследованиями. Риск колоректального канцерогенеза может быть уменьшен посредством полипэктомии толстой кишки и тщательного динамического наблюдения за заболеванием. Для снижения вероятности малигнизации, полипы на ранней стадии развития могут быть обнаружены и удалены эндоскопически. В настоящее время обсуждается роль стволовых клеток в развитии ряда заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Исследования стволовых клеток и их метаболизма, идентификация новых поверхностных маркеров дают возможность для обнаружения и нового направления лечения неизлечимых заболеваний. В этой связи очень актуальными являются изучения важности прогностического значения предрасполагающих развитию рака стволовых клеток, а также частоты и распространенности их в колоректальных полипах.

Использование маркера CD133 при иммуногистохимическом исследовании колоректальных полипов имеет большое диагностическое и тактическое (выбор метода терапии) значение.

Ключевые слова: полипы, дисплазия, повреждение теломера, стволовые клетки, CD 133

EXPRESSION OF CD 133 IN COLORECTAL POLYPS

Aynur Kamal Safiyeva

Educational Institution "Azerbaijan Medical University", Baku, Azerbaijan

The review provides information on colorectal polyps that can only be classified by histological studies. The risk of colorectal carcinogenesis can be reduced by polypectomy of the large intestine and careful dynamic observation of the disease. To reduce the likelihood of malignancy, polyps at an early stage of development can be detected and removed endoscopically. At present, the role of stem cells in the development of a number of diseases of the organs of the gastrointestinal tract is discussed. Studies of stem cells and their metabolism, identification of new surface markers enable to discover and determine a new direction of treatment of incurable diseases. Therefore, it is topical to study the importance of the prognostic significance of stem cells predisposing cancer development, as well as their frequency and prevalence in colorectal polyps.

The use of the marker CD133 for immunohistochemical examination of colorectal polyps has a great diagnostic and tactical (choice of therapy) value.

Keywords: polyps, dysplasia, telomere damage, stem cells, CD 133

Колоректальные полипы – это аномальные образования, развивающиеся в просвете кишечника из стенок толстой и прямой кишки. Обнаруживаются последние чаще всего в возрастной группе старше 50 лет и считаются предшественниками злокачественных образований толстого кишечника [1, 12]. Т.е. при обнаружении колоректальных полипов степень риска возникновения рака намного возрастает [1, 15, 18, 13].

Так, в норме слизистая оболочка толстого кишечника заменяется каждые 4-8 дней, и если в слизистой оболочке возникает дисплазия, то уровень эпителия увеличивается в 226 раз, а количество клеток – в 370 раз. Это увеличение может быть связано не только с митотической активностью, но и с амитотическим нуклеарным

расщеплением. В возникновении колоректальных полипов немаловажную роль играют и факторы питания, окружающая среда, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, язвенный колит и болезнь Крона. Так, на фоне воспалительных заболеваний толстого кишечника происходит уменьшение клеточной пролиферации и апоптозиса, что увеличивает риск канцерогенеза [13, 8, 7].

В научных исследованиях последних лет активно обсуждается значительная роль раковых стволовых клеток в трансформировании аденоматозных полипов в злокачественные опухоли кишечника. Было обнаружено, что раковые клетки возникают за счет стволовых клеток-мутантов или в результате дифференциации крипт

эпителиальных клеток. Обновление и регенерация эпителиальных клеток также происходит за счет стволовых клеток. Согласно этой теории, аномальная дифференциация крипт в базальном слое эпителия приводит к развитию рака толстого кишечника и прямой кишки [6, 8, 16].

Воспалительные полипы называют также псевдополипами и относят к классу не-неопластических полипов. В некоторых случаях рак толстого кишечника может быть ошибочно принят за опухолевидное образование с дисплазией. Псевдополип представляется как вздутие мукозы на фоне острого воспаления слизистой оболочки толстого кишечника, а воспалительный полип является моделью хронического повреждения мукозы, чаще встречается в левом гемиколоне и является ответной реакцией на хроническое воспаление [5].

Воспалительные заболевания кишечника, включая неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, делятся на две группы. Неспецифический язвенный колит – это хроническое заболевание, характеризующееся диффузным и поверхностным воспалением слизистой оболочки кишечника, протекающее с рецидивом и ремиссией. Болезнь Крона может обнаруживаться в любом отделе ЖКТ, начиная с ротовой полости и заканчивая прямой кишкой. Повреждение при болезни Крона бывает сегментарным и повреждает всю стенку кишечника [13, 14].

При воспалительных заболеваниях кишечника полипы встречаются в 10-20% случаев, но могут быть обнаружены и при инфекционных и ишемических колитах. Эти полипы являются резидуальными слизистыми островками, в основном состоят из стромы, эпителия и воспалительных клеток.

Псевдополипы возникают в послевоспалительном восстановительном периоде. Эти образования, наблюдаемые при колитах, могут быть разных размеров и даже достигать до 1,5 см в диаметре. Псевдополипы не являются диспластическими, но их наличие увеличивает риск возникновения рака толстого кишечника и прямой кишки. Это связано с наличием зоны воспаления в виде «пучка» [13, 5].

Хотя четкая взаимосвязь между язвенным колитом и раком толстого кишечника пока не обнаружена, но в последние 8-10 лет в научной литературе встречаются упоминания о переходе его в рак толстого кишечника. Это объясняют тем, что хроническое воспаление подготавливает почву для дисплазии. В воспалительном кишечнике на начальных этапах канцерогенеза в месте произрастания опухоли происходит выброс нейтрофилов и макрофагов. Реактивный кислород и азот, выделяющийся из этих клеток, приводит к генетическому и эпигенетическому повреждению. Эти вещества ведут к нарушению алкилирования, деамидации и оксигенации в ДНК.

В стадии развития опухоли обнаруживается связь с факторами воспаления. Наиболее важную роль при этом играют такие воспалительные цитокины, как ядерный транскрипционный фактор каппа-B (NFkB) и интерлейкин-6. Поврежденный слизистый барьер и воспалительные цитокины открывают путь для NFkB и активизируют его, он же в свою очередь увеличивает синтез туморогенных протеинов, что ведет к замедлению апоптоза. Параллельно этому активированный NFkB раздражает факторы воспаления, становится причиной развития неопластической ткани. Все это приводит к ступенчатой цепи развития – от воспалительного полипа на начальных этапах к низкой дисплазии, высокой дисплазии и к колоректальному раку в последующем.

В переходе хронического воспаления в злокачественную опухоль играют роль и сопутствующие факторы. К ним относятся железодефицитная анемия, стресс и повреждение теломера. Теломером называют структуру, расположенную на кончике хромосомы. Это короткие, повторяющиеся цепи, богатые тиминном и гуанином. В каждой хромосоме насчитывается до 52 теломеров. Они являются начальной точкой дупликации хромосом. Постоянно делясь, теломеразы стволовых клеток обновляются, но на фоне супрессии в некоторых опухолях они укорачиваются. В итоге укороченные теломеразы в злокачественных клетках бесконечно делятся, становятся бессмертными и переходят в злокачественную форму [3].

Клиническая картина при наличии этих полипов различна: может быть асимптоматична, но может сопровождаться кровотечением из прямой кишки, болями в животе, поносом, ощущением образования при пальпации, частичной или полной непроходимостью кишечника и анемией. Чаще всего поражается поперечная, затем восходящая, сигмовидная, нисходящая и слепая кишка.

Псевдополипы встречаются несколько чаще при неспецифическом язвенном колите, чем при болезни Крона. Частота образования воспалительных полипов не зависит от активности и течения болезни. Воспалительные полипы образуются в основном на фоне воспаления слизистой оболочки и регенерирующей ткани. В слизистой оболочке воспалительная, грануляционная ткань представлена в виде островков и на фоне перистальтики и вытяжения слизистой оболочки выглядит как полип. На ранних стадиях болезни на фоне воспалительного процесса кишечника полипы без типичной клинической картины не подвергаются эндоскопическому вмешательству. В случае частичной или полной непроходимости или наличия полипа размерами более 1,5 см предусмотрена хирургическая резекция [9].

Эндоскопическая полипэктомия возможна только при наличии изолированных полипов.

Гигантские воспалительные полипы являются доброкачественными. Множественные псевдополипы с участками дисплазии необходимо отличать от аденокарциномы *in situ*. Т.о., гигантские полипы при радиологическом исследовании могут быть ошибочно приняты за скопления дисплазированной массы. В этих случаях на первый план выходит эндоскопическая биопсия [9].

Гистологически полипоидные аденомы выглядят как горизонтально простирающиеся в слизистую оболочку кишечника эпителиальные тубулы. Эти тубулы могут быть упорядоченными и беспорядочными. Происходит потеря формы эпителиальных клеток и уменьшение слизистого слоя. Наблюдается митоз и это *in situ* может быть принято за карциному [16].

Виллезные аденомы, в отличие от полипозных аденом, простираются вертикально в просвет кишечника. Иногда, на фоне реэпителизации, биопсия воспалительного полипа показывает нормальную кишечную слизь [5].

Как уже отмечалось, полипы толстого кишечника и прямой кишки считаются прекурсорами рака. В исследованиях последних лет активно обсуждается роль раковых стволовых клеток в переходе аденоматозных полипов в злокачественную опухоль колоректального отдела кишечника.

Согласно некоторым гипотезам, раковые клетки, так же как и нормальные клетки, возникают из стволовых клеток, обновляются и делятся на клетки разных видов. Таким образом, рост и характеристика опухоли зависит от маленькой субпопуляции стволовых клеток.

Впервые о присутствии раковых стволовых клеток в опухолях писал MacKillop в 1983 г. Он отметил, что сама опухоль происходит из маленькой группы клеток. Обычно раковые стволовые клетки отражают функции нормальных стволовых клеток. Но, в отличие от них, раковые стволовые клетки не поддаются целевой терапии, предрасположены к метастазированию и основываются на следующих характеристиках:

1. Самообновление.
2. Множественность и мультипотенция.
3. Устойчивость к радиации, химическим препаратам и апоптозису.

Чтобы целенаправленно и точно обнаружить наличие раковых стволовых клеток, необхо-

димо найти чувствительные к ним маркеры. К ним относятся потоковая цитометрия, магнитная клеточная дифференциация и FACS [9]. CD133 (проминин-1) считается чувствительным маркером для аденом и рака толстого кишечника и прямой кишки. CD133 впервые были описаны как стволовые клетки взрослого организма в 1997 г. Экспрессия гликопротеина CD133+ описана на гемопоэтических клетках, фетальной печени, костного мозга, пуповинной и периферической крови и некоторых опухолевых клетках человека. Необходимо отметить, что имеющиеся научные публикации, касающиеся CD 133, отличаются спорностью и скупостью [1].

Некоторые исследователи придают большое значение CD 133-маркеру, другие отрицают его специфическую роль в образовании колоректального рака. По исследованию некоторых ученых CD 133 положительные опухолевые клетки проявляют свою резистентность на ХЛТ. Экспрессия CD 133 чаще проявляется при раке ободочной кишки, чем при раке прямой кишки. Yasuda и соавт. отмечали прогрессивность колоректального рака с повышенной экспрессией CD 133. Кроме того, отдельная группа исследователей представляют другие чувствительные маркеры, такие как CD44, CD166, ESA, CD24 и др. В других исследованиях показано, что прекурсором гастрин, помимо CD 133, выступает еще один чувствительный маркер [9].

Значение CD 133-маркера в канцерогенезе рака толстого кишечника и прямой кишки подтверждается японскими исследователями. Этот иммуно-гистохимический анализ показывает наличие чувствительности CD133-маркера при аденомах кишечника. Впервые проведена оценка экспрессии CD 133 в клетках предопухолевых поражений толстой кишки со стороны M. Mohammadi и соавт. В основе работы лежит вероятность наличия прямого взаимоотношения между аденомой толстого кишечника и экспрессией CD133-маркера, а также может зависеть от гистологии аденомы [17].

Таким образом, применение маркера CD 133 при иммуногистохимическом исследовании откроет новый путь в исследовании и лечении колоректальных полипов, что является важным клиническим достижением современной гастроэнтерологии и колопроктологии.

References

1. Garrett, K. A. Combined Endoscopic and Laparoscopic Surgery / K. A. Garrett, S. W. Lee // Clin. Colon. Rectal. Surg. – 2015. – Vol. 28, iss. 3. – P. 140-145.
2. Marley, A. Epidemiology of colorectal cancer / A. Marley, H. Nan // J. Mol. Epidemiol. Gent. – 2016. – Vol. 7, iss. 3. – P. 105-114.
3. Blackburn, E. H. Switching and signaling at the telomere / E. H. Blackburn // Cell. – 2001. – Vol. 106, iss. 6. – P. 661-673.
4. β -catenin helices in the cytoplasm of sessile serrated

adenoma/polyps and conventional colorectal adenomas / C. A. Rubio [et al.] // Anticancer Res. 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 929-934.

5. Corley, D. A. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death / D. A. Corley, C. D. Jensen, A. R. Marks // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, № 14. – P. 1298-1306.

6. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy / S. Saigusa [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 16, iss. 12. – P. 3488-3498.

7. Deletion of the WNT target and cancer stem cell marker

CD44 in Apc (Min/+) mice attenuates intestinal tumorigenesis / J. Zeilstra [et al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, № 10. – P. 3655-3661.

8. Expression of LGR-5, MSI-1 and DCAMKL-1, putative stem cell markers, in the early phases of 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis: correlation with nuclear beta-catenin / A. P. Femia [et al.] // *BMC Cancer.* – 2013. – № 13. – P. 48.

9. Expression of gastrin precursors by CD 133-positive colorectal cancer cells is crucial for tumour growth / A. Ferrand [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1793, iss. 3. – P. 477-488.

10. Expression of Musashi-1 in human normal colon crypt cells: a possible stem cell marker of human colon epithelium / S. Nishimura [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48, iss. 8. – P. 1523-1529.

11. Expression of the stem cell marker CD133 is related to tumor development in colorectal carcinogenesis / S. Kazama [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2017. – № 40. – P. 1-5.

12. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK / B. J. Rembacken [et al.]

– *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 9211. – P. 1211-1214.

13. Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, iss. 2. – P. 87-108.

14. Laass, M. W. Diagnosis and classification of Crohns disease / M. W. Laass, D. Rogegenbuck, K. Conrad // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13, iss. 4-5. – P. 467-471.

15. Does Insulin Influence the Risk of Colon Adenomas and Colorectal cancer. A Multicenter Look at a minority population / H. A. Lopez-Morra [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2014. – Vol. 79, iss. 5. – P. 214-218.

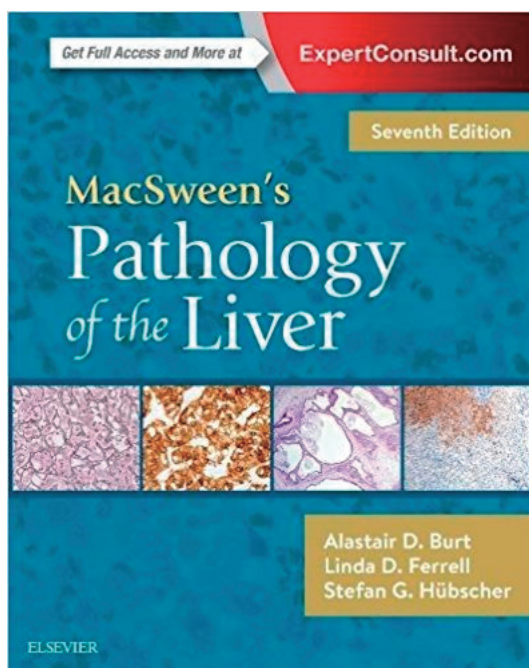
16. Immunopathology of inflammatory bowel disease / K. L. Wallace, L. B. Zheng, Y. Kanazawa, D. Q. Shinn // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, iss. 1. – P. 6-21.

17. Yang, Y. M. Current status and issues in cancer stem cell study / Y. M. Yang, J. W. Chang // *Cancer invest.* – 2008. – Vol. 26, iss. 7. – P. 741-755.

18. Yashiro, M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer / M. Yashiro // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, iss. 44. – P. 16389-16397.

Поступила: 16.11.2016

Принята к печати: 30.12.2016



Burt, Alastair D. MacSween's pathology of the liver / Alastair D. Burt, Linda D. Ferrell, Stefan G. Hübscher. – 7th ed. – [London] : Churchill Livingstone Elsevier, 2017. – 1056 p. – ISBN 978-0-323-50869-8.

Since its first publication more than 35 years ago, MacSween's Pathology of the Liver, by Drs. Alastair D. Burt, Linda D. Ferrell, and Stefan G. Hübscher, has established itself as the definitive reference on liver pathology. The 7th Edition continues the tradition of excellence with more than 1,000 high-quality illustrations, coverage of the new and emerging diagnostic applications and techniques that pathologists must be familiar with, an up-to-date review of drug-induced injury, and much more. A must-have for every surgical pathologist, MacSween's remains the most authoritative and comprehensive book in its field.