

## Стовбурові клітини в контексті кишкового канцерогенезу (огляд літератури)

М. А. Шишкін \*

Запорізький державний медичний університет, Україна

### Ключові слова:

стовбурові клітини, ракові стовбурові клітини, рак товстої кишки, дослідження стовбурових клітин.

Запорізький  
медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 2(137).  
С. 164-171

### \*E-mail:

shishkin.stomat@gmail.com

**Мета роботи** – проаналізувати останні відомості фахової літератури щодо стовбурових клітин загалом, інтестинальних стовбурових клітин зокрема, а також ракових стовбурових клітин у контексті кишкового канцерогенезу.

Протягом останнього десятиліття накопичено чимало даних, що підтверджують існування пулу ракових стовбурових клітин, їхнє значення в прогресуванні раку, резистентності до чинних схем лікування, а також у виникненні рецидивів. Ці клітини – невелика фракція ракових клітин, що ініціюють пухлинний ріст і спричиняють неоднорідність пухлинної тканини. Крім того, вони відрізняються значною резистентністю до впливу різних цитотоксичних факторів. Тому можливість виділення пулу ракових стовбурових клітин і подальшого таргетного впливу є вкрай важливою для забезпечення повної елімінації пухлини.

Вивчення інтестинальних стовбурових клітин завжди було в фокусі уваги дослідників біології стовбурових клітин, адже інтестинальні стовбурові клітини – приклад активної популяції клітин, що забезпечує регулярне швидке оновлення епітелію, який постійно зазнає впливу токсичних, бактеріальних та інших агресивних факторів. Відповідно, саме кишковий канцерогенез є зручною моделлю для вивчення ролі стовбурових клітин у туморогенезі.

Нині розрізняють дві основні схеми кишкового канцерогенезу, що визнають одночасно. Це так звані «bottom-up» та «top-down» напрями поширення трансформованих клітин. Першою обґрунтовано «bottom-up» схему, що, вочевидь, узгоджується із сучасними уявленнями щодо будови кишкових крипт. Деяко пізніше стали з'являтися повідомлення щодо можливості напрямку «top-down»: диференційовані клітини, розташовані в поверхневих відділах кишкових крипт, зазнаючи мутацій, можуть дедиференціюватись і повертатись до базальних відділів; можливе також патологічне підвищення рівня проліферації поверхневих епітеліоцитів, що призводить до збільшення площі люмінальної поверхні, формування заглиблень та імітації ними кишкових крипт.

У цьому огляді наведено останні дані щодо стовбурових клітин загалом, інтестинальних стовбурових клітин зокрема, а також ракових стовбурових клітин у контексті кишкового канцерогенезу. Також проаналізовано найновіші відомості фахової літератури щодо можливостей виділення пулу ракових стовбурових клітин у карциномах товстої кишки за допомогою молекулярних маркерів, пов'язані з цим труднощі та питання, що розкрито недостатньо.

**Висновки.** Не викликає сумнівів існування та значення ракових стовбурових клітин у карциномах. Доволі багато молекулярних маркерів ракових стовбурових клітин уже ідентифіковано та вивчено. Зазначимо, що певні аспекти ракових стовбурових клітин не можна оцінювати лише з одного боку, оскільки вони потребують різнобічного аналізу.

### Key words:

stem cells, cancer stem cells, colon cancer, stem cell research.

Zaporozhye  
medical journal  
2023; 25 (2), 164-171

## Stem cells in the context of colon carcinogenesis (a literature review)

M. A. Shyshkin

**Aim.** To analyze the latest literature data on stem cells in general, intestinal stem cells in particular, as well as cancer stem cells in the context of colon carcinogenesis.

Over the past decade, a significant amount of data confirming the existence of cancer stem cells, their importance in cancer progression, resistance to current treatment regimens, and the occurrence of relapses has been accumulated. These cells are a small fraction of cancer cells that initiate tumor growth and provide tumor tissue heterogeneity. In addition, these cells are distinguished by a significant resistance to effects of various cytotoxic factors. Therefore, the possibility of isolating cancer stem cells and further targeted action are highly important for enabling a complete tumor eradication.

A study on intestinal stem cells has always been in the focus of stem cell biology researchers' attention because intestinal stem cells are an example of an active cell population that provides regular rapid renewal of the epithelium, which is constantly exposed to toxic, bacterial, and other aggressive factors. Accordingly, colon carcinogenesis is a convenient model for studying the role of stem cells in tumorigenesis.

At the same time, there are two main current schemes of colon carcinogenesis, which are acknowledged – these are so-called “bottom-up” and “top-down” modes of transformed cell spreading. The “bottom-up” scheme was substantiated first, proving to be in good agreement with modern ideas about the structure of intestinal crypts. However, a little later, reports about the possibility of the “top-down” direction began to appear: differentiated cells located in the superficial parts of the intestinal crypts, undergoing mutations, could dedifferentiate and return to the basal parts; a pathological increase in the surface epithelial cells proliferation level was possible as well, leading to an increase in the luminal surface area, formation of grooves mimicking the intestinal crypts.

This review provides the latest data on stem cells in general, in particular on intestinal stem cells, as well as on cancer stem cells in the context of colon carcinogenesis. We also analyze the latest literature data on the possibility of isolating cancer stem cells in colon carcinomas using molecular markers, difficulties associated with this process, and issues that are still unresolved.

**Conclusions.** Today, there is no doubt about the existence and importance of cancer stem cells in carcinomas. Quite a lot of molecular markers of cancer stem cells have been identified and studied. It is worth noting that certain aspects of cancer stem cells can not be studied one-sidedly but require a multidimensional analysis.

Одна з найбільш характерних рис стовбурових клітин (СК) – здатність до асиметричного поділу, в результаті якого утворюється ще одна СК (ідентична материнській) і одна клітина, що буде набувати ознак диференціювання в певному напрямі [1]. Серед усіх СК принципово розрізняють тотипотентні (дочірні клітини можуть диференціюватися в напрямі будь-яких клітин тіла, включаючи оболонки ембріона та плаценту), плюрипотентні (дочірні клітини можуть диференціюватися в напрямі будь-яких клітин тіла, включаючи статеві), мультипотентні (дочірні клітини можуть диференціюватися у напрямі клітин однієї спеціалізованої тканини) й уніпотентні (їхні дочірні клітини яких можуть диференціюватися лише в напрямі одного типу клітин). Залежно від стадії розвитку організму розрізняють ембріональні СК (тоти- та плюрипотентні) та СК дорослих, які також називають соматичними СК (мульти- й уніпотентні) [2].

**Ракові стовбурові клітини (РСК)** – невелика фракція ракових клітин, що мають властивості стовбурових, зокрема здатні до асиметричного поділу. Згідно з теорією РСК, саме вони забезпечують розвиток та експансію раку аналогічно тому, як ембріональні та соматичні СК забезпечують генерацію звичайних гістологічних одиниць, тканин, органів [3]. Крім того, РСК характеризуються щонайменше двома властивостями: здатністю до самовідновлення популяції та до формування новоутворення. Асиметричний поділ забезпечує самовідновлення популяції, адже після кожного поділу РСК залишається одна нова РСК. Ці дочірні РСК, як правило, відрізняються низьким рівнем проліферації, що робить їх резистентними до широкого спектра цитотоксичних впливів (як-от до хіміотерапевтичних агентів і променевого впливу) і при цьому необмеженим потенціалом проліферації (кількості поділів). Разом це є визначальним фактором для підтримання клітинного складу популяції. Після кожного поділу РСК також формується одна клітина-попередник ракової клітини, що вже відрізняється високим рівнем проліферації; це, власне, і забезпечує ріст новоутворення. Отже, концепція РСК також є однією з інтерпретацій теорії пухлинної гетерогенності [3–5].

Перші повідомлення про ідею щодо існування РСК опубліковані майже 160 років тому [4], а наявність цих клітин вперше підтверджено в 1997 році в роботі D. Bonnet, J. E. Dick [6]. У контексті вивчення гострого мієлолейкозу дослідники здійснили низку експериментів трансплантації, що показали: лише поодинокі клітини зі значним потенціалом самовідновлення, ізольовані з матеріалу хворих на гострий мієлолейкоз, можуть ініціювати лімфопроліферативний процес у мишей породи Nude [6]. Дещо пізніше ці клітини ідентифіковані як клітини з фенотипом CD34+/CD38- (відомий фенотип гемопоетичних стовбурових клітин) [4]. Пізніше тумор-ініціювальні клітини з властивостями стовбурових виявили в низці солідних пухлин, зокрема в раку товстої кишки (РТК) [4,7–11]. Нині теорія РСК є основою розуміння біології клітин злоскісних пухлин [3].

РСК функціонують за тими самими клітинно-молекулярними механізмами, що і звичайні СК, крім системи контролю проліферації, яка, вочевидь, є дисрегульованою в РСК. Питання щодо походження РСК залишається дискусійним, але не викликає сумнівів збій у системі контролю клітинної проліферації як ініціаторна

подія. Опубліковано повідомлення щодо можливості формування РСК у результаті «злиття» ракових клітин і соматичних СК (cell-cell fusion), внаслідок перенесення генів між соматичними і раковими клітинами (gene transfer) або шляхом мутацій соматичних СК, що можуть виникати в умовах регенерації, хронічного запалення, інфекційного або токсичного впливу, збою метаболічних програм тощо [12,13].

**Інтестинальні стовбурові клітини (ІСК)** – дрібні недиференційовані клітини, що розташовані в базальних відділах кишкових крипт. Це соматичні СК, що є мультипотентними, – в процесі поділу утворюється одна дочірня СК та одна дочірня клітина, що здатна до проліферації та диференціювання в напрямі зрілого ентероциту, келихоподібної клітини або ж кишкового ендокриноциту. Процеси проліферації та диференціювання відбуваються паралельно з пересуванням дочірньої клітини, що дозріває, в напрямі поверхневих відділів кишкової крипти, а дочірня стовбурова клітина залишається в базальному відділі кишкової крипти. Зрілі диференційовані клітини знаходяться в межах верхньої третини крипти, а також на люмінальній поверхні слизової оболонки [14,15].

Вивчення кишкових крипт завжди було в фокусі уваги дослідників біології СК. Адже ІСК, вочевидь, є активною популяцією, що забезпечує регулярне швидке оновлення кишкового епітелію, який постійно зазнає токсичних, бактеріальних впливів, іноді – впливів інших агресивних зовнішніх факторів [14]. У 1974 році H. Cheng, C. P. Leblond ідентифікували ІСК в експерименті шляхом використання радіоміток Н-тимидином. Дослідники показали: саме клітини базальних відділів кишкових крипт діляться шляхом асиметричного поділу та є попередниками диференційованих клітин, що розташовані в поверхневих відділах кишкових крипт [16].

Нормальна слизова оболонка товстої кишки вкрита епітеліоцитами правильної форми, характеризується наявністю рівномірно розподілених нерозгалужених кишкових крипт [14]. Крипти в будові РТК характеризуються хаотичною архітектонікою, розгалуженістю, клітинним і ядерним поліморфізмом, виразною десмопластичною формою. Агресивні high-grade карциноми вирізняються щільними комплексами ракових клітин і залозистими структурами, що становлять менше ніж 50 % об'єму пухлинної тканини [15]. Здавалося б логічним, що туморогенез відбувається в криптах товстої кишки в напрямі «знизу вгору» (bottom-up fashion), через мутації безпосередньо СК та/або клітин-попередників, які знаходяться в процесі диференціювання [17]. Дослідження, засновані на цій концепції, розвивали теорію щодо походження аденоматозних неоплазій із базальних відділів кишкових крипт, коли трансформований епітелій поширюється в напрямках вгору і периферійно, щоб зрештою замінити нормальний епітелій [14,15,17,18].

Проте опубліковано результати досліджень, де обґрунтовано можливість напрямку «згори вниз» (top-down fashion) кишкового канцерогенезу [15,17,19–21]. Припущення ґрунтується на тому, що в різних кишкових неоплазіях, як-от поліпах, доволі часто визначають вогнищеві скупчення клітин, що активно проліферують, у поверхневих відділах утворень і на периферії. Якщо диспластичні зміни виявляють у поліпі вогнищеві, то ці

вогнища також зазвичай розташовані саме в поверхневих відділах [17]. За даними експериментальних робіт, де здійснили забарвлення радіоактивними нуклеотидами, групи клітин, що активно проліферують, візуалізовані в поверхневих відділах товстокишкових поліпів. Враховуючи звичайний 4–6-денний період міграції клітин від базальних до поверхневих відділів крипт, припустили, що ріст пухлини зумовлений патологічним збільшенням рівня проліферації поверхневого епітелію [15].

Отже, на ранніх етапах туморогенезу клітини базальних відділів крипт залишаються «нормальними», а диспластично змінені клітини визначають уже в поверхневому епітелії. Ці диспластичні клітини зазвичай характеризуються порушеннями експресії гена *APC*, роль якого в кишкового канцерогенезі вже доволі добре вивчено, а також низки інших генів, що можуть бути залучені до неопластичного процесу [17]. Також у фаховій літературі наведено гіпотезу, що визначає такий шлях: клітини базальних відділів кишкових крипт зазнають мутацій, але змінюють свій фенотип лише в процесі диференціювання і, відповідно, пересування в напрямі поверхневих відділів. Саме тому вони візуалізуються вже в поверхневих відділах новоутворень [19]. Гістологічно привертає увагу те, що в будові поліпів та інших пухлин товстої кишки зазвичай більшою є кількість отворів крипт, ніж їхніх базальних відділів. Очевидно, це пов'язано з розгалуженням. Утворення розгалужень, а отже й численних отворів крипт, пояснюється значною акумуляцією клітин поверхневого епітелію, що активно проліферують; це призводить до формування численних інвагінацій. У результаті формування інвагінацій поверхневий епітелій може локалізуватися в заглибленні, що імітує розташування диспластичних клітин у базальних відділах кишкових крипт [20]. Є припущення щодо міграції поверхневих епітеліоцитів у зворотному напрямі, тобто в напрямі базальних відділів крипт, що може відбуватися через пошкодження генетичного апарату [21].

Отже, нині є дві провідні теорії походження диспластично змінених клітин у кишкових неоплазіях – «bottom-up» та «top-down». Кожна з них обґрунтована сучасними уявленнями щодо ІСК, дисплазії та кишкового канцерогенезу. Втім, наукові дискусії продовжуються, зазвичай вважають імовірним функціонування обох шляхів [15, 17].

Нині в фокусі уваги більшості дослідників кишкового канцерогенезу перебуває саме концепція РСК як ініціаторів пухлинного росту [2–5, 7, 8, 13, 15, 17–21], оскільки виділення пулу цих клітин дає змогу не тільки обґрунтувати теоретичні основи канцерогенезу, але й розв'язати низку важливих у практичному аспекті питань. Доведено наявність достовірних кореляцій між відносною площею РСК і прогнозом виживаності хворих на рак товстої кишки [4]. Втім, теоретичне обґрунтування цих кореляцій потребує продовження досліджень залучених молекулярно-генетичних механізмів. Активно вивчають також питання щодо можливості таргетної терапії РТК, спрямованої саме на РСК, що є перспективною, зважаючи на можливість суттєвого підвищення показників виживаності хворих [2, 5, 10, 11].

Досі не встановлено стандарт виділення пулу РСК у РТК, що пов'язано з широким спектром маркерів цих клітин, які не є специфічними. По-перше, немає одного

маркера, що дав би змогу ідентифікувати тільки РСК і не визначали б в інших СК, включаючи гемопоетичні, ембріональні, мезенхімальні СК, а також у клітинах-попередниках, які лише набувають ознак диференціювання. По-друге, власне ракові клітини також можуть характеризуватися наявністю молекул, маркерних для РСК та інших СК, що пояснюють їхніми унікальними властивостями іморталізації, почасти – епітеліально-мезенхімальною трансформацією. Тому зазвичай використовують панель маркерів, що є найбільш специфічними (за даними попередніх досліджень) для РСК карциноми конкретної локалізації [3]. Експресію цих маркерів частіше за все вивчають імуногістохімічним методом та/або методом проточної цитометрії. Проточна цитометрія з використанням специфічних маркерів дає змогу не тільки візуалізувати РСК, але й фізично відокремити їх від інших клітин. Надалі ці відокремлені клітини зазвичай тестують *in vitro* або ж використовують в експерименті, зокрема вводять шляхом ін'єкцій мишам породи Nude для дослідження туморогенності [4].

Надалі наведено маркери, що найчастіше (за даними проаналізованої наукової літератури) включають у панель дослідження РСК у кишкового канцерогенезі.

**Lgr5** (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5) – найвідоміший маркер ІСК. Ген *Lgr5* є одним із таргетних генів Wnt-канонічного каскаду, відіграє ключову роль у підтриманні стовбурових властивостей клітин базальних відділів кишкових крипт. В експерименті на трансгенних мишах встановлено: експресія *Lgr5* властива клітинам базальних відділів кишкових крипт, що здатні до самовідновлення та диференціювання в напрямі зрілих ентоцитів кількох видів [22].

Раніше *Lgr5* класифікували до так званих орфанних рецепторів, тобто рецепторів, що не мають лігандів (або ці ліганди не відомі). Але нині ліганди *Lgr5* вже відомі: це R-спондини, зв'язування яких є одним зі шляхів активації Wnt-канонічного каскаду. Виходячи з того, що зв'язування цих рецепторів активує зазначений каскад, а однією з мішеней того самого каскаду є ген *Lgr5*, формується так звана схема автоматичного підсилення стовбуровості (automatic amplification circuit to maintain stemness); по суті, це замкнуте коло, що спричиняє постійний рівень високої проліферативної активності ІСК [22]. Дослідження J. Drost et al. показали, що ізольовані *Lgr5*+ клітини мають властивості стовбурових [23], а в роботі M. Matano et al. виявили навіть, що поодинокі *Lgr5*+ клітини здатні до створення кишкового органаїда в умовах 3D-культури [24].

Є чимало публікацій щодо асоціації експресії *Lgr5* із кишковим канцерогенезом [25–27]. Активація Wnt-канонічного каскаду мутаціями *APC* та/або β-катеніну зазвичай є ініціаторною подією шляху кишкового канцерогенезу, що також відомий як послідовність «аденома – карцинома». Делеції *APC* зазвичай призводять до трансформації СК і клітин-попередників. Ah-Cre+ кишкові епітеліоцити також здатні до диспластичних змін, але здебільшого вони не відбуваються. Однак спостерігають диспластичні зміни саме в *Lgr5*+ ІСК і клітинах-попередниках, що також відрізняються аномально високими показниками експресії β-катеніну. Ці *Lgr5*+ ІСК називають також активними ІСК. Вважають, що саме вони дають початок диспластично зміненим та атипичним епітеліоцитам [27].

Загалом концепція Lgr5+ IСК узгоджується з «bottom-up» теорією кишкового канцерогенезу, адже Lgr5+ клітини розташовуються тільки в базальних відділах кишкових крипт. Із цим погоджуються переважна більшість дослідників Lgr5. Втім, знайдено і контраргументи [22,25,27]. Fumagalli A. et al. обґрунтували можливість пластичності Lgr5- зрілих ентероцитів, що можуть дедиференціюватися в Lgr5+ клітини, змінювати свою локалізацію в межах крипти та бути ініціаторами пухлинного росту шляхом активації Wnt-канонічного каскаду опосередковано NF- $\kappa$ B-сигнальним каскадом. Ці дані підтримують «top-down» теорію кишкового канцерогенезу [26].

Нині немає сумнівів, що Lgr5 є маркером IСК і виконує свою роль шляхом активації Wnt-канонічного сигнального шляху [22].

**CD44** – багатфункціональний мембранний глікопротеїн, рецептор гіалуронової кислоти, остеопоніну та деяких інших молекул, що в значній кількості наявні в нішах СК [28]. Зауважимо, що саме CD44 є першою ідентифікованою маркерною молекулою PCK, зокрема йдеться про CD34+/CD38- фенотип СК лейкоїї [4]. В експериментальних роботах показано, що CD44+ клітини є тумор-ініціювальними в ксенотрансплатах: CD44+ клітини мають властивості СК, тобто кожна окрема CD44+ клітина здатна до самовідновлення та диференціювання з формуванням пухлини в ксенотрансплататі, аналогічній первинній пухлині [29].

Крім PCK, експресія CD44 також властива ембріональним СК, СК дорослих і навіть деяким клітинам-попередникам, включаючи клітини-попередники слизової товстої кишки. Є ціле сімейство молекул CD44, що включає варіантні (v) ізоформи цих молекул, які утворюються шляхом альтернативного сплайсингу [28]. Найбільш дослідженим у контексті PTK є ізоформа CD44v6, яку частіше визначають у пухлинах пізніх стадій, її експресія, що зростає, вірогідно корелює з погіршенням прогнозу. Відомо, що CD44v6 зв'язує фактор росту гепатоцитів (HGF) і судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), який є пусковим фактором активації Ras-протеїну та неангіогенезу в карциномі. Наступні альтерації внутрішньоклітинних сигнальних каскадів (активація MAPK-, Wnt- та / або PI3K/Akt-каскадів) зумовлюють реалізацію тумор-ініціювальних властивостей клітин [30].

**CD133** (молекула також відома як **промінін-1**) також є багатфункціональним трансмембранним глікопротеїном, що залучений до регулювання клітинного метаболізму, аутофагії, апоптозу, а також реалізації стовбурового фенотипу, туморогенезу, хіміє- та радіорезистентності [31].

Експресію CD133 вважають найбільш специфічним біологічним маркером PCK у карциномах товстої кишки [4]. В експерименті показано, що CD133+ клітини PTK людини здатні до ініціації пухлинного росту в організмі імунodefіцитних мишей [32]. Встановили також, що CD133+ клітини можуть становити до 2% від усіх клітин PTK і зазнають елімінації інгібітором інтерлейкіну-4. Ізольовані CD133+ клітини PTK можуть самовідновлюватися, їм властива багатолінійна диференціація [33]. В експериментальних роботах на трансгенних мишах показано: CD133+ клітини є інтестинальними стовбуровими клітинами, що трансформуються в неоплас-

тичні, набуваючи експресії мутантного  $\beta$ -катеніну [32]. У фаховій літературі наведено, що експресія CD133+ властива не лише PCK карцином товстої кишки, але і PCK карцином інших локалізацій [31,34,35].

**CD24**, також відомий як термостабільний антиген (**HAS** – hear stable antigen), – сіалоглікопротеїн, експресію якого виявляють на поверхні більшості В-лімфоцитів, а також на поверхні диференціювальних нейробластів. Відомо, що CD24 зазнає інтенсивного тканинноспецифічного глікозилування та відіграє важливу роль в адаптивній імунній відповіді, запаленні, аутоімунній патології, а також у злоскісній трансформації [36]. Експресію цього маркера виявили в деяких карциномах, включаючи PTK [37–39]. Уперше експресію CD24 визначили в карциномі молочної залози, встановили, що CD24<sup>low</sup> субпопуляція ракових клітин, які мають CD44+ та/або ESA+ фенотип, характеризується вищим туморогенним потенціалом порівняно з CD24+ клітинними субпопуляціями [37]. Пізніше CD24+ фенотип визнано маркером PCK раку яєчників і раку підшлункової залози [38,39].

Щодо PTK у низці досліджень встановили кореляції між експресією CD24 і ступенем диференціювання пухлини (з більшою експресією прямо корелює нижчий ступень диференціювання, переважно низько- та недиференційовані пухлини PTK характеризуються значущими показниками експресії маркера). Багато дослідників пропонують його як маркер PCK для карцином товстої кишки [4,7,15,36,37]. Сучасні відомості свідчать, що CD24 відіграє різну роль у карциномах різних локалізацій і різного гістологічного типу. Втім, більшість питань щодо механізмів функціонування цієї молекули залишаються відкритими, і це вказує на необхідність наступних досліджень у цьому напрямі [36–39].

**CD26**, також відомий як **дипептидилпептидаза-4**, – мембранний фермент, що здатний до гідролізу пептидного зв'язка С-кінця проліну [40]. Доведено, що CD26+ субпопуляція клітин PTK здатна до ініціації пухлинного росту та метастазування в печінку [4]. Також в експериментальних роботах виявлено, що пригнічення експресії CD26 у CD26+ клітинах зменшує їхні інвазивні властивості, здатність до міграції та ініціації пухлинного росту. Ця альтерація асоціювалася зі зниженням експресії маркерів епітеліально-мезенхімальної трансформації та фосфориліацію CD29, про що буде сказано далі. Зазначимо, що введення хіміотерапевтичних засобів зменшувало об'єм пухлини та водночас асоціювалось зі збільшенням субпопуляції CD26+ клітин в імунodefіцитних мишей [41,42].

Аналіз відомих фактів свідчить, що CD26 – один із маркерів PCK, експресія якого, безумовно, асоціюється з індукцією епітеліально-мезенхімальної трансформації та є максимально інформативною в колаборації з CD29. У більшості робіт, що присвячені дослідженню CD26 у PTK, показано прогностично несприятливий характер високих показників експресії [4,40–42].

**CD29**, також відомий як **інтегрин- $\beta$ 1**, – найпоширеніша субодинаця інтегринів, мембранний рецептор, що залучений до адгезії до екстрацелюлярного матриксу, зокрема колагену, фібронектину, ламінінів. Загалом інтегрини є структурним зв'язувальним міжклітинним цитоскелетом, складовими екстрацелюлярного матриксу, і водночас медіаторами трансмембранних сигнальних

систем. Інтегрини залучаються до широкого спектра клітинних процесів: диференціювання, реалізації адгезивних властивостей, проявів запалення і навіть гемостазу [43,44].

Високий рівень експресії CD29 притаманний соматичним СК різних локалізацій [44]. В товстому кишківнику експресію CD29 визначають у базальних відділах кишкових крипти, що відповідає локації СК і клітин-попередників [8]. Застосування методу умовної делеції гена (conditional gene knockout) CD29 призводить до гіперплазії та дисплазії кишкового епітелію, що асоціюється з активацією TCF4-сигнального шляху та пригніченням Hedgehog-сигнального каскаду. Ці спостереження вказують на роль CD29 як ключового регулятора проліферації епітелію слизової кишківника шляхом модуляції специфічних внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів [4]. Крім того, CD29 привертає увагу як маркер РСК, що резистентні до хіміотерапії раку молочної залози [44]. Проте клінічне значення CD29 для РТК залишається недостатньо вивченим [4].

**CD166**, також відомий як молекула адгезії активованих лейкоцитів (**ALCAM** – activated leucocyte cell adhesion molecule), – поверхневий протеїн активованих Т-клітин [45]. Відомо про можливість використання цієї молекули як маркера РСК [4]. У низці робіт показано, що CD166 – диференційний маркер, що дає змогу виділяти РСК у РТК [8,15–17,19,20]. Експресію CD166 виявляють в ІСК мишей і людини, а також в окремих клітинах аденокарциноми товстої кишки. Цікаво, що окремі імунопозитивні клітини карциноми характеризуються не тільки мембранною, але й цитоплазматичною експресією маркера [16].

У метааналізі щодо CD166 у РТК показано низьку клінічну значущість маркера [46]. Беззаперечно, потребує продовження вивчення питання щодо різних варіантів патерну імунозабарвлення CD166 у РСК карцином товстої кишки, що може висвітлити нові аспекти значущості цієї молекули.

**CD326**, або **EPCAM** (epithelial cell adhesion molecule) – молекула, що відкрита як специфічний антиген РТК у людини [4]. Цей трансмембранний глікопротеїн, що забезпечує Ca<sup>2+</sup>-незалежну міжклітинну адгезію епітеліоцитів, а також міжклітинний обмін сигналами, залучений до численних клітинних процесів, включаючи проліферацію, диференціювання, загибель клітин. Експресується кількома типами нормальних епітеліальних клітин і клітинами кількох злоякісних пухлин [47].

Численні імуногістохімічні дослідження свідчать, що помірна експресія CD326 властива кишкового епітелію, а гіперекспресію CD326 спостерігають лише при РТК [48–51]. Аналогічні дані одержали щодо інших локалізацій: зазвичай експресія в гістологічно незміненому епітелії значно нижча за таку клітинами карциноми [52–54]. Гіперекспресію CD326 у карциномах пов'язують зі специфікою адгезивних властивостей цих молекул, адже вони забезпечують адгезію шляхом формування зв'язків із такою самою молекулою на сусідній клітині, тобто відбувається зв'язування двох позаклітинних доменів однакових молекул. Такі зв'язки значно слабші за зв'язки, що формуються кадгеринами. Ба більше, відомо, що CD326 може безпосередньо сприяти роз'єднанню контактів, утворених кадгеринами, шляхом конкурентного зв'язування з а-актином [47].

Зазначимо, що в більшості досліджень вказують на експресію CD326 більш ніж 50 % клітин паренхіми РТК; це, безумовно, знижує цінність маркера в аспекті виділення пулу РСК [48–50]. При цьому РСК у РТК, безперечно, властивий CD326+ фенотип [48–50], але, зважаючи на поширеність експресії цього маркера в різних клітинних субпопуляціях, його використання може бути доцільним тільки в комбінації з іншими маркерами РСК [4]. Для карциноми підшлункової залози доведено: експресія CD326, що зростає, активує Wnt-катеніновий сигнальний каскад і навпаки [54]. Механізми функціонування цієї молекули в РТК ще досліджують [4].

**ALDH1** (Aldehyde Dehydrogenase 1) є представником сімейства ALDH – молекул, що каталізують окиснення альдегідів, включаючи ацетальдегід і ретинальдегід [55]. Детоксифікуювальну здатність ALDH1 вважають основним механізмом високої виживаності та тривалого життя СК, адже експресію цього маркера виявляють у СК багатьох типів, включаючи ембріональні, соматичні та ракові [2]. Крім того, ще однією важливою функцією ALDH1 є активація ретиноїдного сигнального шляху, що залучений до регуляції проліферації та диференціювання клітин. ALDH1 називають також «метаболічним» маркером, що пов'язано з його основними функціями, а його експресія ефективно визначається не тільки антитіло-опосередкованим методом, але й методом ферментативного аналізу [55].

Високий рівень експресії ALDH1 визнано маркерним для РСК у різних видах раку, включаючи РТК [4,7,8,15,17,56]. Доведено роль ALDH1 як промотора епітеліально-мезенхімальної трансформації ракових клітин, в процесі якої ці клітини набувають не тільки мезенхімальних ознак, але й ознак СК, що корелює з показниками прогресування раку [56]. Ще одна вкрай важлива в клінічному аспекті роль ALDH1 – молекула, що формує основу резистентності до алкілувальних хіміотерапевтичних препаратів, адже молекули ALDH1 здатні до незворотного окиснення алкільних груп [57].

У сучасній фаховій літературі щодо значення ALDH1 у кишкового канцерогенезі все ще залишається чимало невисвітлених питань і протиріч. У низці досліджень показано, що ALDH1 – незалежний прогностичний маркер для РТК, оскільки високий рівень експресії цього маркера прямо корелює з погіршенням показників виживаності хворих [56]. В інших роботах не підтверджено кореляції між рівнем експресії ALDH1 та клінічною стадією РТК [58]. Розуміння функціонування ALDH1 в умовах кишкового канцерогенезу вкрай важливе для вдосконалення діагностичних і терапевтичних заходів щодо РТК у клінічній онкології [4].

## Висновки

1. Не викликає сумнівів існування та значення ракових стовбурових клітин у карциномах. Доволі багато молекулярних маркерів ракових стовбурових клітин уже ідентифіковано та вивчено.

2. Певні аспекти ракових стовбурових клітин не можна оцінювати лише з одного боку, оскільки вони потребують різнобічного аналізу. По-перше, це питання щодо походження ракових стовбурових клітин. Беручи

до уваги відомі факти, можна стверджувати, що ці клітини можуть походити і з соматичних стовбурових клітин, і з ракових клітин, й утворюватися внаслідок «злиття» ракових клітин і соматичних стовбурових клітин. По-друге, питання щодо поширення трансформованих клітин, включаючи ракові стовбурові клітини, в слизовій оболонці товстої кишки, нині має дві відповіді: «bottom-up» і «top-down» схеми пересування в межах кишкової крипти. Обидва механізми загально визнані й обґрунтовані. По-третє, досі немає єдиного універсального маркера, специфічного саме для ракових стовбурових клітин, і тим більше однієї специфічної локалізації.

З. Для розв'язання теоретичних і практичних питань дослідники та лікарі зазвичай використовують панель маркерів та аналізують сукупність отриманих показників. Втім, низка питань залишається невирішеною. Нові дослідження в цьому напрямі сприятимуть вдосконаленню наявних схем діагностики та лікування раку товстої кишки, а також карцином інших локалізацій.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 14.02.2023

Прийнято до друку / Accepted: 20.02.2023

#### Відомості про автора:

Шишкін М. А., д-р мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8979-8463](https://orcid.org/0000-0002-8979-8463)

#### Information about the author:

Shyshkin M. A., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Stem cells: past, present, and future / W. Zakrzewski, M. Dobrzyński, M. Szymonowicz, Z. Rybak. *Stem cell research & therapy*. 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
- [2] Differences and similarities between cancer and somatic stem cells: therapeutic implications / F. Rossi et al. *Stem cell research & therapy*. 2020. Vol. 11, Iss. 1. P. 489. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02018-6>
- [3] Battle E., Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nature medicine*. 2017. Vol. 23, Iss. 10. P. 1124-1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
- [4] Multifaceted Interpretation of Colon Cancer Stem Cells / Y. Hatano et al. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, Iss. 7. P. 1446. <https://doi.org/10.3390/ijms18071446>
- [5] Cancer Stem Cells and Targeting Strategies / L. Barbato, M. Bocchetti, A. Di Biase, T. Regad. *Cells*. 2019. Vol. 8, Iss. 8. P. 926. <https://doi.org/10.3390/cells8080926>
- [6] Bonnet D., Dick J. E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature medicine*. 1997. Vol. 3, Iss. 7. P. 730-737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>
- [7] Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment / Z. Jahanafrooz et al. *Journal of cellular physiology*. 2020. Vol. 235, Iss. 5. P. 4153-4166. <https://doi.org/10.1002/jcp.29337>
- [8] Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer / H. Taniguchi et al. *Cancer science*. 2016. Vol. 107, Iss. 11. P. 1556-1562. <https://doi.org/10.1111/cas.13069>
- [9] Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells / N. Oue et al. *International journal of clinical oncology*. 2019. Vol. 24, Iss. 7. P. 771-778. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01443-9>
- [10] Heng W. S., Gossens R., Kruijff, F. Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochemical pharmacology*. 2020. Vol. 160. P. 121-133. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.12.010>
- [11] Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications / R. Butti et al. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2019. Vol. 107. P. 38-52. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.12.001>
- [12] Rycak K., Tang D. G. Cell-of-Origin of Cancer versus Cancer Stem Cells: Assays and Interpretations. *Cancer research*. 2015. Vol. 75, Iss. 19. P. 4003-4011. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0798>
- [13] Nimmakayala R. K., Batra S. K., Ponnusamy M. P. Unraveling the journey of cancer stem cells from origin to metastasis. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*. 2020. Vol. 1871, Iss. 1. P. 50-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.10.006>
- [14] Gehart H., Clevers H. Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2019. Vol. 16, Iss. 1. P. 19-34. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0081-y>
- [15] Cancer stem cells in colorectal cancer: a review / M. J. Munro et al. *Journal of clinical pathology*. 2018. Vol. 71, Iss. 2. P. 110-116. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204739>
- [16] Cheng, H., & Leblond, C. P. (1974). Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types. *The American journal of anatomy*, 141(4), 537-561. <https://doi.org/10.1002/aja.1001410407>
- [17] Human colorectal cancer initiation is bidirectional, and cell growth, metabolic genes and transporter genes are early drivers of tumorigenesis / Y. Hong et al. *Cancer letters*. 2018. Vol. 431. P. 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.005>
- [18] Field cancerisation in colorectal cancer: a new frontier or pastures past? / A. Patel et al. *World journal of gastroenterology*. 2015. Vol. 21, Iss. 13. P. 3763-3772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3763>
- [19] Sphyrin N., Hodder M. C., Sansom O. J. Subversion of Niche-Signalling Pathways in Colorectal Cancer: What Makes and Breaks the Intestinal Stem Cell. *Cancers*. 2021. Vol. 13, Iss. 5. P. 1000. <https://doi.org/10.3390/cancers13051000>
- [20] Portrait of Cancer Stem Cells on Colorectal Cancer: Molecular Biomarkers, Signaling Pathways and miRNAome / A. Angius et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, Iss. 4. P. 1603. <https://doi.org/10.3390/ijms22041603>
- [21] Alison M. R. The cellular origins of cancer with particular reference to the gastrointestinal tract. *International journal of experimental pathology*. 2020. Vol. 101, Iss. 5. P. 132-151. <https://doi.org/10.1111/iep.12364>
- [22] Leung C., Tan S. H., Barker N. Recent Advances in Lgr5<sup>+</sup> Stem Cell Research. *Trends in cell biology*. 2018. Vol. 28, Iss. 5. P. 380-391. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.01.010>
- [23] Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells / J. Drost et al. *Nature*. 2015. Vol. 521, Iss. 7550. P. 43-47. <https://doi.org/10.1038/nature14415>
- [24] Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids / M. Matano et al. *Nature medicine*. 2015. Vol. 21, Iss. 3. P. 256-262. <https://doi.org/10.1038/nm.3802>
- [25] Visualization and targeting of LGR5<sup>+</sup> human colon cancer stem cells / M. Shimokawa et al. *Nature*. 2017. Vol. 545, Iss. 7653. P. 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature22081>
- [26] Plasticity of Lgr5-Negative Cancer Cells Drives Metastasis in Colorectal Cancer / A. Fumagalli et al. *Cell stem cell*. 2020. Vol. 26, Iss. 4. P. 569-578.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.02.008>
- [27] A distinct role for Lgr5<sup>+</sup> stem cells in primary and metastatic colon cancer / F. De Sousa e Melo et al. *Nature*. 2017. Vol. 543, Iss. 7647. P. 676-680. <https://doi.org/10.1038/nature21713>
- [28] Evaluation of the role of CD44 as a cancer stem cell marker in colorectal carcinoma: immunohistochemical study / C. Chen, S. Zhao, A. Karnad, J. W. Freeman. *Journal of hematology & oncology*. 2018. Vol. 11, Iss. 1. P. 64. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0605-5>
- [29] Evaluation of the role of CD44 as a cancer stem cell marker in colorectal carcinoma: immunohistochemical study / N. S. Holah et al. *Menoufia Medical Journal*. 2017. Vol. 30, Iss. 1. P. 174-183. [https://doi.org/10.4103/mmj.mmj\\_151\\_16](https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_151_16)
- [30] The Role of CD44 and Cancer Stem Cells / L. Wang, X. Zuo, K. Xie et al. *Methods Mol Biol*. 2018. Vol. 1692. P. 31-42. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7401-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7401-6_3)
- [31] Barzegar Behrooz A., Syahir A., Ahmad, S. CD133: beyond a cancer stem cell biomarker. *Journal of drug targeting*. 2019. Vol. 27, Iss. 3. P. 257-269. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2018.1479756>
- [32] Potential mechanisms of CD133 in cancer stem cells / J. W. Jang et al. *Life sciences*. 2017. Vol. 184. P. 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.07.008>
- [33] Liou G. Y. CD133 as a regulator of cancer metastasis through the cancer stem cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2019. Vol. 106. P. 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.10.013>

- [34] Prabavathy D., Ramadoss N. Heterogeneity of Small Cell Lung Cancer Stem Cells. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019. Vol. 1139. P. 41-57. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-14366-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14366-4_3)
- [35] Characteristics of CD133-Sustained Chemosensitive Cancer Stem-Like Cells in Human Ovarian Carcinoma / C. L. Liu et al. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, Iss. 18. P. 6467. <https://doi.org/10.3390/ijms21186467>
- [36] Novel insights into the function of CD24: A driving force in cancer / P. Altevogt, M. Sammar, L. Hüser, G. Kristiansen. *International journal of cancer*. 2021. Vol. 148, Iss. 3. P. 546-559. <https://doi.org/10.1002/ijc.33249>
- [37] Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis / W. Li et al. *Scientific reports*. 2017. Vol. 7, Iss. 1. P. 13856. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14364-2>
- [38] Overview of CD24 as a new molecular marker in ovarian cancer / V. Tahriz et al. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234, Iss. 3. P. 2134-2142. <https://doi.org/10.1002/jcp.27581>
- [39] Pancreatic cancer stem cells: features and detection methods / T. Ishiwata et al. *Pathology oncology research : POR*. 2018. Vol. 24, Iss. 4. P. 797-805. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0420-x>
- [40] CD26/DPP4 – a potential biomarker and target for cancer therapy / N. Enz, G. Vlieghe, I. De Meester, W. Jungraithmayr. *Pharmacology & therapeutics*. 2019. Vol. 198. P. 135-59. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.015>
- [41] Apigenin upregulation of CD26/DPP4 on colon epithelial cells requires inhibition of casein kinase 2 / É. C. Lefort, B. Diaconu, V. L. Bentley, J. Blay. *Food science & nutrition*. 2020. Vol. 8, Iss. 10. P. 5321-5329. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1823>
- [42] DPP4V/CD26: a tumor suppressor or a marker of malignancy? / A. Beckenkamp, S. Davies, J. B. Willig, A. Buffon. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 37, Iss. 6. P. 7059-7073. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5005-2>
- [43] Hamidi H., Pietilä M., Ivaska J. The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting. *British journal of cancer*. 2016. Vol. 115, Iss. 9. P. 1017-1023. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.312>
- [44] Hamidi H., Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nature reviews*. 2018. Vol. 18, Iss. 9. P. 533-548. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0038-z>
- [45] ALCAM (CD166) as a gene expression marker for human mesenchymal stromal cell characterisation / B. Brinkhof et al. *Gene*. X. 2020. Vol. 5. P. 100031. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.100031>
- [46] Clinicopathological, prognostic and predictive value of CD166 expression in colorectal cancer: a meta-analysis / S. Han et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, Iss. 38. P. 64373-64384. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17442>
- [47] Keller L., Werner S., Pantel K. Biology and clinical relevance of EpCAM. *Cell stress*. 2019. Vol. 3, Iss. 6. P. 165-180. <https://doi.org/10.15698/cst2019.06.188>
- [48] Boesch M., Spizzo G., Seeber A. Concise Review: Aggressive Colorectal Cancer: Role of Epithelial Cell Adhesion Molecule in Cancer Stem Cells and Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Stem cells translational medicine*. 2018. Vol. 7, Iss. 6. P. 495-501. <https://doi.org/10.1002/sc tm.17-0289>
- [49] Chai X. B., Song R. F., Xu F. Expression changes in epithelial cell adhesion molecule during colorectal cancer tumorigenesis. *Genetics and molecular research : GMR*. 2015. Vol. 14, Iss. 3. P. 7624-7629. <https://doi.org/10.4238/2015.July.13.6>
- [50] Is Ep-CAM Expression a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Colorectal Cancer? A Systematic Meta-Analysis / S. Han et al. *EBioMedicine*. 2017. Vol. 20. P. 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.025>
- [51] The molecular basis of EPCAM expression loss in Lynch syndrome-associated tumors / C. Huth et al. *Modern pathology*. 2012. Vol. 25, Iss. 6. P. 911-916. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.30>
- [52] Prognostic value of the expression of epithelial cell adhesion molecules in head and neck squamous cell carcinoma treated by definitive radiotherapy / N. Murakami et al. *Journal of radiation research*. 2019. Vol. 60, Iss. 6. P. 803-811. <https://doi.org/10.1093/jrr/trz053>
- [53] Relationship between epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) over-expression and gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis / M. Dai et al. *PloS one*. 2017. Vol. 12, Iss. 4. P. e0175357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175357>
- [54] Markers of pancreatic cancer stem cells and their clinical and therapeutic implications / A. Gzil et al. *Molecular biology reports*. 2019. Vol. 46, Iss. 6. P. 6629-6645. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05058-1>
- [55] Vassalli G. Aldehyde Dehydrogenases: Not Just Markers, but Functional Regulators of Stem Cells. *Stem cells international*. 2019. P. 3904645. <https://doi.org/10.1155/2019/3904645>
- [56] Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker ALDH1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Chen et al. *PloS one*. 2015. Vol. 10, Iss. 12. P. e0145164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145164>
- [57] Acetaldehyde and retinaldehyde-metabolizing enzymes in colon and pancreatic cancers / S. Singh et al. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015. Vol. 815. P. 281-294. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8_16)
- [58] Mahmood N. A., Abdulghany Z. S., Al-Sudani I. M. Expression of Aldehyde Dehydrogenase (ALDH1) and ATP Binding Cassette Transporter G2 (ABCG2) in Iraqi Patients with Colon Cancer and the Relation with Clinicopathological Features. *International journal of molecular and cellular medicine*. Vol. 7, Iss. 4. P. 234-240. <https://doi.org/10.22088/IJMCM.BUMS.7.4.234>

## References

- [1] Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem cell research & therapy*, 10(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
- [2] Rossi, F., Noren, H., Jove, R., Beljanski, V., & Grinnemo, K. H. (2020). Differences and similarities between cancer and somatic stem cells: therapeutic implications. *Stem cell research & therapy*, 11(1), 489. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02018-6>
- [3] Battle, E., & Clevers, H. (2017). Cancer stem cells revisited. *Nature medicine*, 23(10), 1124-1134. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
- [4] Hatano, Y., Fukuda, S., Hisamatsu, K., Hirata, A., Hara, A., & Tomita, H. (2017). Multifaceted Interpretation of Colon Cancer Stem Cells. *International journal of molecular sciences*, 18(7), 1446. <https://doi.org/10.3390/ijms18071446>
- [5] Barbato, L., Bocchetti, M., Di Biase, A., & Regad, T. (2019). Cancer Stem Cells and Targeting Strategies. *Cells*, 8(8), 926. <https://doi.org/10.3390/cells8080926>
- [6] Bonnet, D., & Dick, J. E. (1997). Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature medicine*, 3(7), 730-737. <https://doi.org/10.1038/nm0797-730>
- [7] Jahanafrooz, Z., Mosafer, J., Akbari, M., Hashemzadeh, M., Mokhtarzadeh, A., & Baradaran, B. (2020). Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment. *Journal of cellular physiology*, 235(5), 4153-4166. <https://doi.org/10.1002/jcp.29337>
- [8] Taniguchi, H., Moriya, C., Igarashi, H., Saitoh, A., Yamamoto, H., Adachi, Y., & Imai, K. (2016). Cancer stem cells in human gastrointestinal cancer. *Cancer science*, 107(11), 1556-1562. <https://doi.org/10.1111/cas.13069>
- [9] Que, N., Sentani, K., Sakamoto, N., Uraoka, N., & Yasui, W. (2019). Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *International journal of clinical oncology*, 24(7), 771-778. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01443-9>
- [10] Heng, W. S., Gosens, R., & Kruyt, F. (2019). Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochemical pharmacology*, 160, 121-133. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.12.010>
- [11] Butti, R., Gunasekaran, V. P., Kumar, T., Banerjee, P., & Kundu, G. C. (2019). Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 107, 38-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijbc.2018.12.001>
- [12] Rycjak, K., & Tang, D. G. (2015). Cell-of-Origin of Cancer versus Cancer Stem Cells: Assays and Interpretations. *Cancer research*, 75(19), 4003-4011. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0798>
- [13] Nimmakayala, R. K., Batra, S. K., & Ponnusamy, M. P. (2019). Unraveling the journey of cancer stem cells from origin to metastasis. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer*, 1871(1), 50-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.10.006>
- [14] Gehart, H., & Clevers, H. (2019). Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(1), 19-34. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0081-y>
- [15] Munro, M. J., Wickremesekera, S. K., Peng, L., Tan, S. T., & Itinteang, T. (2018). Cancer stem cells in colorectal cancer: a review. *Journal of clinical pathology*, 71(2), 110-116. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204739>
- [16] Cheng, H., & Leblond, C. P. (1974). Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types. *The American journal of anatomy*, 141(4), 537-561. <https://doi.org/10.1002/aja.1001410407>
- [17] Hong, Y., Liew, S. C., Thean, L. F., Tang, C. L., & Cheah, P. Y. (2018). Human colorectal cancer initiation is bidirectional, and cell growth, metabolic genes and transporter genes are early drivers of tumorigenesis. *Cancer letters*, 431, 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.06.005>
- [18] Patel, A., Tripathi, G., Gopalakrishnan, K., Williams, N., & Arasaradnam, R. P. (2015). Field cancerisation in colorectal cancer: a new frontier or pastures past?. *World journal of gastroenterology*, 21(13), 3763-3772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3763>

- [19] Sphyrin, N., Hodder, M. C., & Sansom, O. J. (2021). Subversion of Niche-Signalling Pathways in Colorectal Cancer: What Makes and Breaks the Intestinal Stem Cell. *Cancers*, 13(5), 1000. <https://doi.org/10.3390/cancers13051000>
- [20] Angius, A., Scanu, A. M., Arru, C., Muroli, M. R., Rallo, V., Deiana, G., Ninniri, M. C., Carru, C., Porcu, A., Pira, G., Uva, P., Cossu-Rocca, P., & De Miglio, M. R. (2021). Portrait of Cancer Stem Cells on Colorectal Cancer: Molecular Biomarkers, Signaling Pathways and miRNAome. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1603. <https://doi.org/10.3390/ijms22041603>
- [21] Alison, M. R. (2020). The cellular origins of cancer with particular reference to the gastrointestinal tract. *International journal of experimental pathology*, 101(5), 132-151. <https://doi.org/10.1111/iep.12364>
- [22] Leung, C., Tan, S. H., & Barker, N. (2018). Recent Advances in Lgr5<sup>+</sup> Stem Cell Research. *Trends in cell biology*, 28(5), 380-391. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.01.010>
- [23] Drost, J., van Jaarsveld, R. H., Ponsioen, B., Zimmerlin, C., van Boxtel, R., Buijs, A., Sachs, N., Overmeer, R. M., Offerhaus, G. J., Begthel, H., Korving, J., van de Wetering, M., Schwank, G., Logtenberg, M., Cuppen, E., Snippert, H. J., Medema, J. P., Kops, G. J., & Clevers, H. (2015). Sequential cancer mutations in cultured human intestinal stem cells. *Nature*, 521(7550), 43-47. <https://doi.org/10.1038/nature14415>
- [24] Matano, M., Date, S., Shimokawa, M., Takano, A., Fujii, M., Ohta, Y., Watanabe, T., Kanai, T., & Sato, T. (2015). Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nature medicine*, 21(3), 256-262. <https://doi.org/10.1038/nm.3802>
- [25] Shimokawa, M., Ohta, Y., Nishikori, S., Matano, M., Takano, A., Fujii, M., Date, S., Sugimoto, S., Kanai, T., & Sato, T. (2017). Visualization and targeting of LGR5<sup>+</sup> human colon cancer stem cells. *Nature*, 545(7653), 187-192. <https://doi.org/10.1038/nature22081>
- [26] Fumagalli, A., Oost, K. C., Kester, L., Morgner, J., Bornes, L., Bruens, L., Spaargaren, L., Azkanaz, M., Schellhorst, T., Beerling, E., Heinz, M. C., Postrach, D., Seinstra, D., Sieuwerts, A. M., Martens, J., van der Elst, S., van Baalen, M., Bhowmick, D., Vrisekoop, N., Ellenbroek, S., ... van Rheenen, J. (2020). Plasticity of Lgr5-Negative Cancer Cells Drives Metastasis in Colorectal Cancer. *Cell stem cell*, 26(4), 569-578.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.02.008>
- [27] De Sousa e Melo, F., Kurtova, A. V., Harnoss, J. M., Kljavin, N., Hoek, J. D., Hung, J., Anderson, J. E., Storm, E. E., Modrusan, Z., Koepfen, H., Dijkgraaf, G. J., Piskol, R., & de Sauvage, F. J. (2017). A distinct role for Lgr5<sup>+</sup> stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature*, 543(7647), 676-680. <https://doi.org/10.1038/nature21713>
- [28] Chen, C., Zhao, S., Karnad, A., & Freeman, J. W. (2018). The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. *Journal of hematology & oncology*, 11(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0605-5>
- [29] Holah, N. S., Aiad, H. A., Asaad, N. Y., Elkhouly, E. A., & Lasheen, A. G. (2017). Evaluation of the role of CD44 as a cancer stem cell marker in colorectal carcinoma: immunohistochemical study. *Menoufia Medical Journal*, 30(1), 174. [https://doi.org/10.4103/mmj.mmj\\_151\\_16](https://doi.org/10.4103/mmj.mmj_151_16)
- [30] Wang, L., Zuo, X., Xie, K., & Wei, D. (2018). The Role of CD44 and Cancer Stem Cells. *Methods in molecular biology*, 1692, 31-42. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7401-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7401-6_3)
- [31] Barzegar Behrooz, A., Syahir, A., & Ahmad, S. (2019). CD133: beyond a cancer stem cell biomarker. *Journal of drug targeting*, 27(3), 257-269. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2018.1479756>
- [32] Jang, J. W., Song, Y., Kim, S. H., Kim, J., & Seo, H. R. (2017). Potential mechanisms of CD133 in cancer stem cells. *Life sciences*, 184, 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.07.008>
- [33] Liou, G. Y. (2019). CD133 as a regulator of cancer metastasis through the cancer stem cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 106, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.10.013>
- [34] Prabavathy, D., & Ramadoss, N. (2019). Heterogeneity of Small Cell Lung Cancer Stem Cells. *Advances in experimental medicine and biology*, 1139, 41-57. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-14366-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-14366-4_3)
- [35] Liu, C. L., Chen, Y. J., Fan, M. H., Liao, Y. J., & Mao, T. L. (2020). Characteristics of CD133-Sustained Chemoresistant Cancer Stem-Like Cells in Human Ovarian Carcinoma. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6467. <https://doi.org/10.3390/ijms21186467>
- [36] Altevogt, P., Sammar, M., Hüser, L., & Kristiansen, G. (2021). Novel insights into the function of CD24: A driving force in cancer. *International journal of cancer*, 148(3), 546-559. <https://doi.org/10.1002/ijc.33249>
- [37] Li, W., Ma, H., Zhang, J., Zhu, L., Wang, C., & Yang, Y. (2017). Unraveling the roles of CD44/CD24 and ALDH1 as cancer stem cell markers in tumorigenesis and metastasis. *Scientific reports*, 7(1), 13856. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14364-2>
- [38] Tahriz, V., Bandehpour, M., Dastmalchi, S., Ouladsahebmadarek, E., Zarredar, H., & Eyvazi, S. (2019). Overview of CD24 as a new molecular marker in ovarian cancer. *Journal of cellular physiology*, 234(3), 2134-2142. <https://doi.org/10.1002/jcp.27581>
- [39] Ishiwata, T., Matsuda, Y., Yoshimura, H., Sasaki, N., Ishiwata, S., Ishikawa, N., Takubo, K., Arai, T., & Aida, J. (2018). Pancreatic cancer stem cells: features and detection methods. *Pathology oncology research : POR*, 24(4), 797-805. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0420-x>
- [40] Enz, N., Vliegen, G., De Meester, I., & Jungraithmayr, W. (2019). CD26/ DPP4 – a potential biomarker and target for cancer therapy. *Pharmacology & therapeutics*, 198, 135-159. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.015>
- [41] Lefort, É. C., Diaconu, B., Bentley, V. L., & Blay, J. (2020). Apigenin upregulation of CD26/DPP4V on colon epithelial cells requires inhibition of casein kinase 2. *Food science & nutrition*, 8(10), 5321-5329. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1823>
- [42] Beckenkamp, A., Davies, S., Willig, J. B., & Buffon, A. (2016). DPP4V/ CD26: a tumor suppressor or a marker of malignancy?. *Tumour biology*, 37(6), 7059-7073. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5005-2>
- [43] Hamidi, H., Pietilä, M., & Ivaska, J. (2016). The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting. *British journal of cancer*, 115(9), 1017-1023. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.312>
- [44] Hamidi, H., & Ivaska, J. (2018). Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nature reviews. Cancer*, 18(9), 533-548. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0038-z>
- [45] Brinkhof, B., Zhang, B., Cui, Z., Ye, H., & Wang, H. (2020). AL-CAM (CD166) as a gene expression marker for human mesenchymal stromal cell characterisation. *Gene*, X, 5, 100031. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.100031>
- [46] Han, S., Yang, W., Zong, S., Li, H., Liu, S., Li, W., Shi, Q., & Hou, F. (2017). Clinicopathological, prognostic and predictive value of CD166 expression in colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 8(38), 64373-64384. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17442>
- [47] Keller, L., Werner, S., & Pantel, K. (2019). Biology and clinical relevance of EpCAM. *Cell stress*, 3(6), 165-180. <https://doi.org/10.15698/cst2019.06.188>
- [48] Boesch, M., Spizzo, G., & Seeber, A. (2018). Concise Review: Aggressive Colorectal Cancer: Role of Epithelial Cell Adhesion Molecule in Cancer Stem Cells and Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Stem cells translational medicine*, 7(6), 495-501. <https://doi.org/10.1002/scmt.17-0289>
- [49] Chai, X. B., Song, R. F., & Xu, F. (2015). Expression changes in epithelial cell adhesion molecule during colorectal cancer tumorigenesis. *Genetics and molecular research : GMR*, 14(3), 7624-7629. <https://doi.org/10.4238/2015.July.13.6>
- [50] Han, S., Zong, S., Shi, Q., Li, H., Liu, S., Yang, W., Li, W., & Hou, F. (2017). Is Ep-CAM Expression a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Colorectal Cancer? A Systematic Meta-Analysis. *Ebiomedicine*, 20, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.05.025>
- [51] Huth, C., Kloor, M., Voigt, A. Y., Bozukova, G., Evers, C., Gaspar, H., Tariverdian, M., Schirmacher, P., von Knebel Doeberitz, M., & Bläker, H. (2012). The molecular basis of EPCAM expression loss in Lynch syndrome-associated tumors. *Modern pathology*, 25(6), 911-916. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.30>
- [52] Murakami, N., Mori, T., Nakamura, S., Yoshimoto, S., Honma, Y., Ueno, T., Kobayashi, K., Kashiwara, T., Takahashi, K., Inaba, K., Okuma, K., Igaki, H., Nakayama, Y., & Itami, J. (2019). Prognostic value of the expression of epithelial cell adhesion molecules in head and neck squamous cell carcinoma treated by definitive radiotherapy. *Journal of radiation research*, 60(6), 803-811. <https://doi.org/10.1093/jrr/rz053>
- [53] Dai, M., Yuan, F., Fu, C., Shen, G., Hu, S., & Shen, G. (2017). Relationship between epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) overexpression and gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 12(4), e0175357. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175357>
- [54] Gzil, A., Zarebska, I., Bursiewicz, W., Antosik, P., Grzanka, D., & Szyberg, Ł. (2019). Markers of pancreatic cancer stem cells and their clinical and therapeutic implications. *Molecular biology reports*, 46(6), 6629-6645. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05058-1>
- [55] Vassalli, G. (2019). Aldehyde Dehydrogenases: Not Just Markers, but Functional Regulators of Stem Cells. *Stem cells international*, 2019, 3904645. <https://doi.org/10.1155/2019/3904645>
- [56] Chen, J., Xia, Q., Jiang, B., Chang, W., Yuan, W., Ma, Z., Liu, Z., & Shu, X. (2015). Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker ALDH1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 10(12), e0145164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145164>
- [57] Singh, S., Arcaroli, J., Thompson, D. C., Messersmith, W., & Vasilou, V. (2015). Acetaldehyde and retinaldehyde-metabolizing enzymes in colon and pancreatic cancers. *Advances in experimental medicine and biology*, 815, 281-294. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8_16)
- [58] Mahmood, N. A., Abdulghany, Z. S., & Al-Sudani, I. M. (2018). Expression of Aldehyde Dehydrogenase (ALDH1) and ATP Binding Cassette Transporter G2 (ABCG2) in Iraqi Patients with Colon Cancer and the Relation with Clinicopathological Features. *International journal of molecular and cellular medicine*, 7(4), 234-240. <https://doi.org/10.22088/IJMCM.BUMS.7.4.234>