



**ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ**  
**Διατμηματικό Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών**  
**«Κλινική Φαρμακολογία και Θεραπευτική»**

**«ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΑΣ ΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ :  
ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ»**

**ΣΑΝΤΑΡΜΑΚΗ ΒΑΛΕΝΤΙΝΗ**  
**Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια**

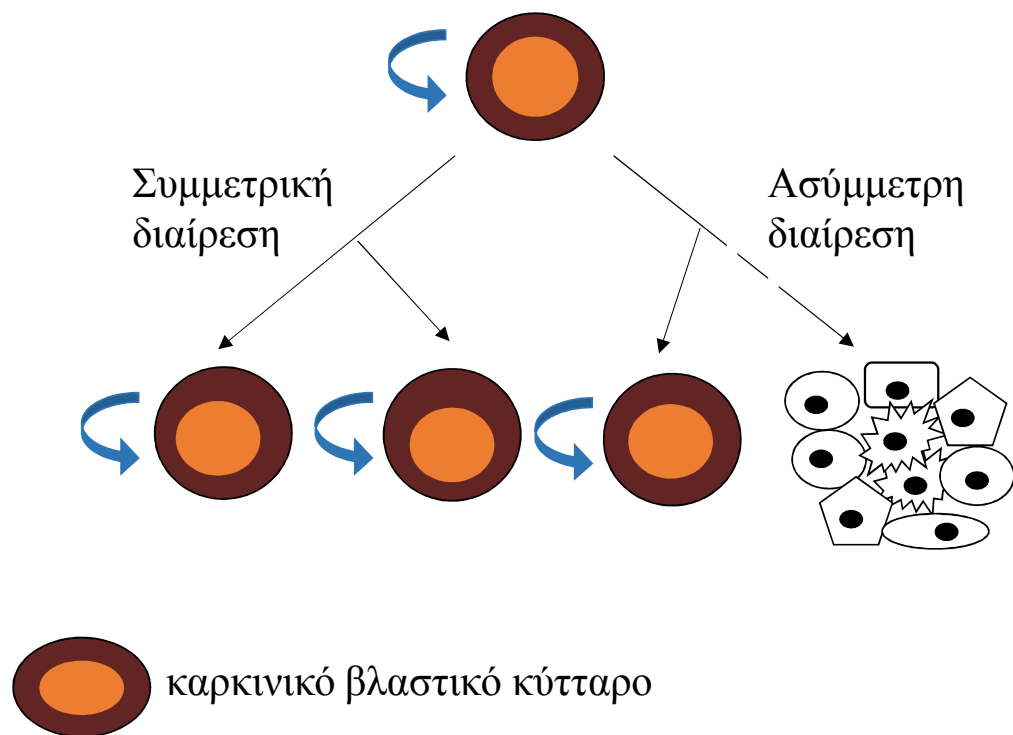
**Επιβλέπων: ΑΓΛΑΪΑ ΠΑΠΠΑ, Αναπλ. Καθηγήτρια, Τμήμα ΜΒΓ, Δ.Π.Θ.**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ, 2014**

## Η υπόθεση των καρκινικών βλαστικών κυττάρων

«Οι κακοήθεις νεοπλασίες ξεκινούν κατά τον μετασχηματισμό φυσιολογικών βλαστικών ή προγονικών κυττάρων. Τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα αποτελούν μία ανεξάντλητη πηγή αυτοσυντηρούμενων κυττάρων, με δυνατότητα αυτοανανέωσης και διατήρησης του όγκου».

# Καρκινικά βλαστικά κύτταρα



- Ολιγάριθμα, αδρανή κύτταρα (θώκος)
- Απεριόριστο δυναμικό πολλαπλασιασμού
- Πολυδύναμα κύτταρα που ακολουθούν λειτουργική και ιεραρχική οργάνωση
- Έκφραση επιφανειακών δεικτών
- Ογκογονικότητα
- Ικανότητα επιδιόρθωσης αλλοιώσεων
- Αντοχή σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες
- Μεταλλάξεις ή ↑ έκφραση των μονοπατιών Wnt, Notch, Hedgehog
- Μη ικανότητα ορθής επικοινωνίας με τον θώκο

# Σκοπός εργασίας

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση των ιδιοτήτων των καρκινικών βλαστικών κυττάρων και πως μπορούν να αξιοποιηθούν για τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη αντικαρκινικών θεραπειών. Αναλυτικότερα :

- I. Εμβρυονικά και σωματικά βλαστικά κύτταρα: κατηγορίες, εντοπισμός, ιδιότητες.
- II. Η θεωρία των καρκινικών βλαστικών κυττάρων. Επιπλέον, θα παρουσιαστούν η προέλευση, ο εντοπισμός, η απομόνωση, οι ιδιότητες και οι μοριακοί μηχανισμοί των καρκινικών βλαστικών κυττάρων.
- III. Συνθετικά μόρια (π.χ. αντισώματα) και χημικές ουσίες που υπάρχουν σε φυσικά προϊόντα (π.χ. ρεσβερατρόλη) και στοχεύουν καρκινικά βλαστικά κύτταρα. Παρουσίαση των κλινικών δοκιμών που αξιολογούν τη δράση τους.
- IV. Κριτική των παραπάνω δεδομένων και εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη θεραπευτική στρατηγική που πρέπει να ακολουθηθεί για τη στόχευση των καρκινικών βλαστικών κυττάρων.

## Υλικά και Μέθοδοι

❑ Μηχανές αναζήτησης: pubmed και medline

❑ Φράσεις-κλειδιά:

“stem cells”, “cancer stem cell hypothesis”, “cancer stem cells”, “cancer stem cell niche”, “cell surface markers”, “cancer stem cells isolation”, “cancer stem cells signaling”, “cancer progression-recurrence”, “cancer stem cell-signaling/ targeting”, “self-renewal inhibitors-cancer stem cells”, “ABC transporters/ inhibitors-cancer stem cells”, “cancer stem cells and therapeutic/clinical implications”, “clinical trials and cancer stem cells inhibitors”, “natural products target cancer stem cells”, “chemoprevention”, “epigenetic remodeling-natural products”, “cancer stem cells- phytochemicals”.

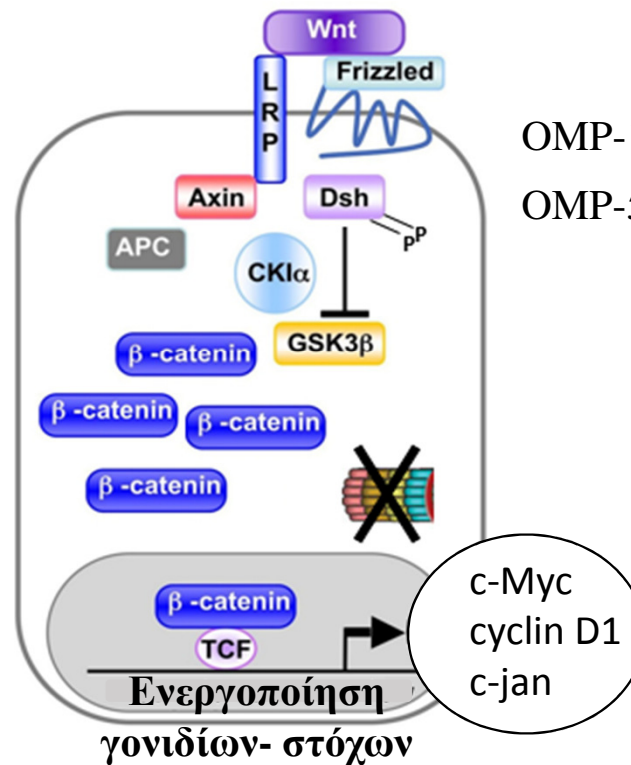
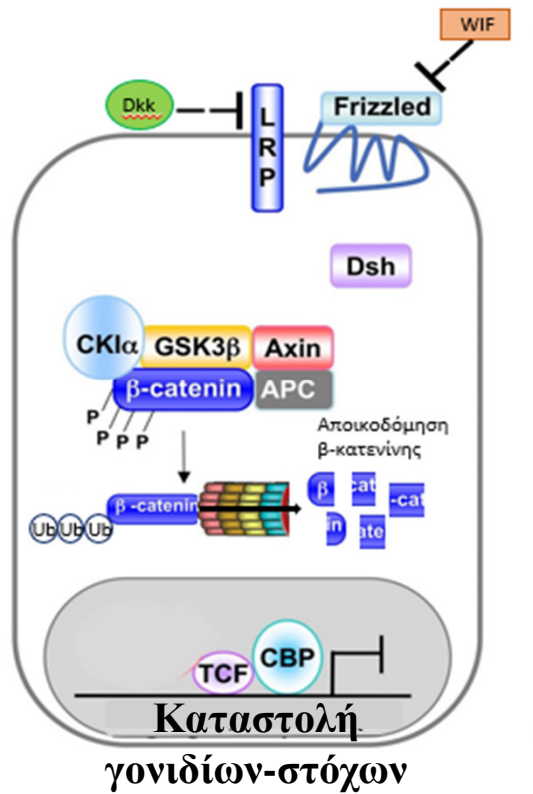
❑ Κλινικές μελέτες: clinical trials ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)),

Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των Η.Π.Α-National Cancer Institute-NCI ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)),

# Στόχευση καρκινικών βλαστικών κυττάρων

## □ Στόχευση Wnt

- Ανταγωνιστικά μόρια δέσμησης του υποδοχέα Frizzled → OMP-18R5 αντίσωμα
- Ανταγωνιστικά μόρια δέσμησης των προσδετών Wnts → OMP-54F28 αντίσωμα



OMP-18R5 4 δοκιμές (φάσης 1)  
OMP-54F28 4 δοκιμές (φάσης 1)

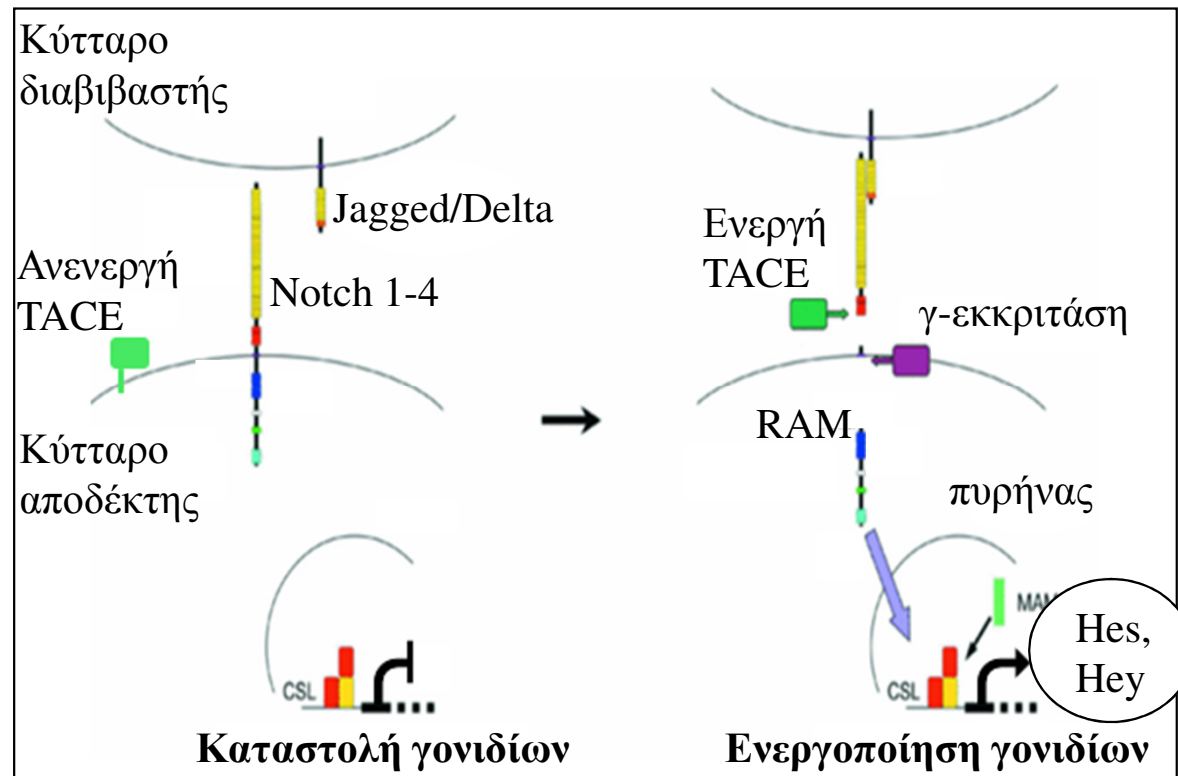
Μονοθεραπεία/  
συγχρόρηση

## ❑ Στόχευση Notch

- Εξουδετερωτικά αντισώματα
  - στόχευση εξωκυτταρικής περιοχής NRR (negative regulator region) του υποδοχέα → OMP-52M51 (Anti-Notch1)  
OMP-59R5 (Anti-Notch2/3)
  - στόχευση της επικράτειας πρόσδεσης LBD (ligand binding domain) του προσδέτη → OMP-21M18 (Anti-DLL4)

- Αναστολείς γ-εκκριτάσης → MK-0752

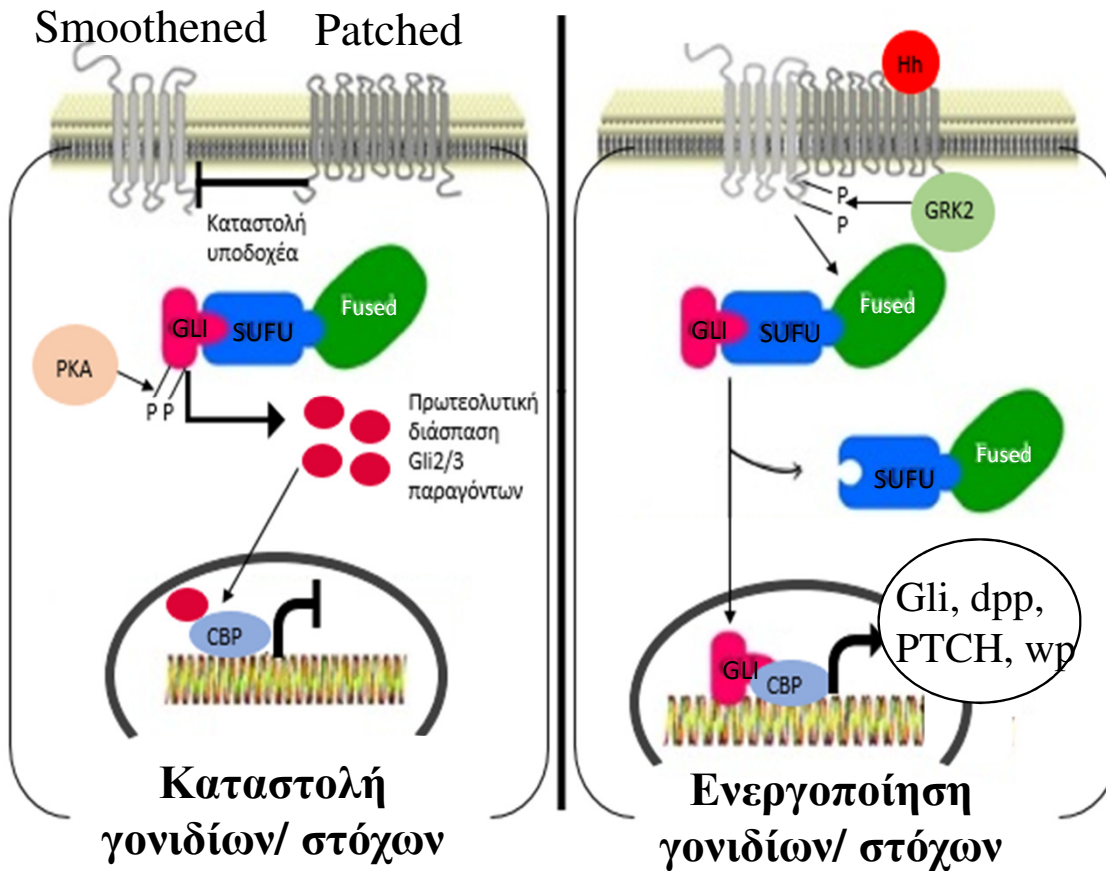
OMP-52M51	2 δοκιμές (φάσης 1)	} Μονοθεραπεία/ συγχορήγηση
OMP-59R5	3 δοκιμές (φάσης 1)	
OMP-21M18	4 δοκιμές (φάσης 1)	
MK-0752	8 δοκιμές (φάσης 1)	



## □ Στόχευση Hedgehog

- ανταγωνιστής του υποδοχέα *smoothened* → GDC-0449
- 47 δοκιμές 

{	11 φάσης 1	}	Μονοθεραπεία/ συγχορήγηση
	27 φάσης 2		





## Στόχευση ABC-μεταφορέων

ABC-μεταφορείς: διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, με ρόλο ενεργού μεταφορέα (υδρόλυση ATP)

εκροή πολλών διαλυτών μορίων (π.χ. χολικά οξέα) ή ρυθμιστικών μορίων (π.χ. στρεροειδή)

↑ έκφραση στα καρκινικά βλαστικά κύτταρα → μεταφορά κυτταροτοξικών παραγόντων →

**πολυφαρμακευτική αντίσταση**

Συγχορήγηση αναστολέων ABC-μεταφορέων και κυτταροτοξικών παραγόντων

**Σαλινομυκίνη** → αναστολέας P-gp μεταφορέα → μαζική απόπτωση λευχαιμικών βλαστικών κυττάρων

(*in vitro*)/ μη ικανότητα προσαρμογής των κυττάρων

Case report: υποχώρηση του όγκου και των μεταστάσεων σε 3 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και σε μία ασθενή με μεταστατικό καρκίνο των ωοθηκών → ήπιες παρενέργειες, όπως ταχυκαρδία, 30-60 λεπτά μετά τη χορήγηση

## Φυσικά προϊόντα και καρκινικά βλαστικά κύτταρα

Φυσικός παράγοντας	Προέλευση	Καρκινικά βλαστικά κύτταρα	Επίδραση
Κουρκουμίνη (curcumin)	Κουρκουμάς/κιτρινόριζα	μαστού	↓ Wnt, Notch, Hedgehog
		παχέος εντέρου	↓ CD133 <sup>+</sup> /CD44 <sup>+</sup> /CD166 <sup>+</sup> κύτταρα
Σουλφοραφάνη (sulphoraphane)	Μπρόκολο, κουνουπίδι, λάχανο	μαστού	↓ Wnt, Notch, Hedgehog
		παγκρέατος	↓ Hedgehog, NF-κB, απόπτωση κυττάρων
Ρεσβερατρόλη (resveratrol)	Σταφύλια, μούρα, φιστίκια, βατόμουρα, δαμάσκηνα, ευκάλυπτος, μύρτιλλα	μαστού	↓ Wnt, Notch, Hedgehog, σύνθεση λιπαρών οξέων, απόπτωση κυττάρων
		μυελοβλάστωμα	↓ πολλαπλασιασμό, ευαισθησία σε ραδιοθεραπεία
All-trans ρετινοϊκό οξύ	Βιταμίνη Α (καρότα, πάπρικα)	μαστού	↓ G0/G1 αναστολή του κυτταρικού κύκλου, κυτταρική διαφοροποίηση
Λουπεόλη (lupeol)	Μάνγκο, ελιές, σταφύλια	ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	↓ CD133 κύτταρα, ογκογονικότητα
Γκουσιπόλη (gossypol)	Βαμβακόσπορος	προστάτη	βλάβες στο DNA, απόπτωση

# Στόχευση καρκινικών βλαστικών κυττάρων



# Σύνοψη

Τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα προέχονται από τον μετασχηματισμό φυσιολογικών βλαστικών ή προγονικών κυττάρων και αποτελούν μία ανεξάντλητη πηγή αυτοσυντηρούμενων κυττάρων, με δυνατότητα αυτοανανέωσης και διατήρησης του όγκου. Είναι υπεύθυνα για την υποτροπή και τη μετάσταση κακοήθων νεοπλασιών.

Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών **προτείνεται:**

- ❑ η συγχορήγηση παραγόντων που στοχεύουν τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα με παράγοντες που στοχεύουν τα κύτταρα της καρκινικής μάζας
- ❑ η εναλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής με σκοπό την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικότητας των κυττάρων
- ❑ η αξιοποίηση φυσικών προϊόντων ως εναλλακτική στρατηγική στόχευσης καρκινικών κυττάρων, με πιθανή χημειοπροληπτική δράση

**Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!**