

©Borgis

\*Tomasz Drewa<sup>1,2</sup>, Piotr L. Chłosta<sup>3</sup>

## Macierzyste komórki nowotworowe raka stercza. Potencjalne nowe kierunki w leczeniu chorych z procesem rozsiałym oraz implikacje dotyczące raka miejscowo zaawansowanego

## Prostate cancer stem cells. Potential new directions for the treatment of disseminated disease and implications related to locally advanced prostate cancer

<sup>1</sup>Kliniczny Oddział Urologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Bydgoszcz

Ordynator Oddziału: dr med. Jerzy Siekiera

<sup>2</sup>Zakład Inżynierii Tkanekowej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Kierownik Zakładu: prof. UMK dr hab. med. Tomasz Drewa, FEBU

<sup>3</sup>Kliniczny Dział Urologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

Kierownik: prof. UJK dr hab. med. Piotr L. Chłosta, FEBU

### Streszczenie

Koncepcje dotyczące istnienia, roli i znaczenia komórek macierzystych rozwijały się w dziedzinie onkologii. Hipoteza, iż rak powstaje w wyniku zaburzeń różnicowania komórek macierzystych nabłonków jest spójna z obserwacjami klinicznymi dotyczącymi rozwoju stanów przedrakowych. Różne nabłonki mają wiele elementów wspólnych, takich jak morfologia i charakter wzrostu komórek w warunkach *in vitro*, obecność podobnych enzymów oraz ekspresję podobnych antygenów. Zdolność do regeneracji i nowotworzenia oraz udział w tych procesach komórek macierzystych są elementami wspólnymi odpowiedzialnymi za zjawiska prawidłowe i patologiczne w obrębie nabłonków wyściełających kanaliki stercza.

Koncepcję, iż nowotworowe komórki macierzyste raka stercza mogą mieć kluczowe znaczenie dla leczenia raka stercza przedstawiono w niniejszej pracy. Ostatnie badania dowodzą obecności komórek macierzystych w wycinkach histopatologicznych zawierających tkanki raka stercza. Właściwości macierzystych komórek nowotworowych wiążą się bezpośrednio z niepowodzeniami leczenia systemowego raka stercza. Praca ta równolegle przedstawia aspekty dotyczące leczenia raka rozsiałego, jak i definiowania raka miejscowo zaawansowanego. Leczenie hormonalne raka stercza nie przynosi efektów w postaci przedłużenia przeżycia, a wiąże się często z pojawianiem się objawów ubocznych, które znacznie obniżają jakość życia. Koncepcja raka stercza jako choroby, której podstawą rozwoju jest proliferacja i następczy rozsiew nowotworowych komórek macierzystych powinna całkowicie zmienić podejście do problemu leczenia pacjentów z rozsiałym rakiem stercza.

Słowa kluczowe: rak stercza, macierzyste komórki nowotworowe, rozsiały rak stercza, miejscowo zaawansowany rak stercza

### Summary

Concepts of the existence, role and meaning of cancer stem cells were developed in oncology. Hypothesis, that cancers develop as a results of differentiation disorders within the epithelial stem cells is cohesive with the clinical observations related to precancerous conditions. Different epithelial tissues have many similar features, like morphology and *in vitro* growth, the presence of similar enzymes and antigen profile. The ability for regeneration and carcinogenesis and stem cell crucial role within these processes are the common elements responsible for normal and pathological phenomena within the epithelium lining prostate ducts.

The concept that the prostate cancer stem cells have a crucial meaning for management of prostate cancer was presented in this review paper. The latest reports confirmed that neoplastic stem cells are present within the prostate cancer specimens. The character of neoplastic stem cells are probably directly connected with failure of prostate cancer treatment. This paper is dealing simultaneously with to problematic issues like treatment of disseminated prostate cancer and definition of locally advanced disease. Many adverse effects associated with decreasing quality of life

following hormonal treatment are observed whereas there are no increasing of lifespan when hormonal treatment of the prostate cancer was introduced. The concept that the prostate cancer is a disease of proliferating and spread of stem cells has to change the management of patients with disseminated prostate cancer.

Key words: prostate cancer, cancer stem cells, disseminated prostate cancer, locally advanced prostate cancer

## KOMÓRKI MACIERZYSTE I PROGENITOROWE NABŁONKÓW

Nowoczesne koncepcje dotyczące istnienia, roli i znaczenia nabłonkowych komórek macierzystych rozwijały się dzięki metodom stosowanym w pierwotnych hodowlach komórek, czyli hodowlach komórek powstałych bezpośrednio z pobranego wycinka tkankowego – eksplantatu (1, 2). Z kolei doświadczenia, które zapoczątkowały badania nad komórkami macierzystymi (komórkami pnia, *stem cells*) dotyczyły izolacji i przeszczepiania komórek szpiku kostnego pod torbę śledziony oraz zachowania się komórek prawidłowych i nowotworowych w hodowlach *in vitro*. Wprowadzenie pojęcia „komórka pnia” upowszechniło się dzięki pracom rozpoczętym w połowie XX wieku. Należy jednak z całym naciskiem podkreślić, iż pojęcie „komórka pnia” czy „komórka macierzysta” początkowo nie miało tak uniwersalnego i szerokiego znaczenia jak obecnie jest przypisywane komórkom macierzystym (3-14).

Rzeczywisty rozwój metod hodowli *in vitro* komórek nabłonkowych związany jest z pionierskimi pracami, w których określono warunki niezbędne dla prawidłowego wzrostu komórek. Zasady prowadzenia hodowli komórek nabłonkowych stercza, pęcherza moczowego i naskórka przedstawione w tych pracach obowiązują do dzisiaj (15-18). Istnieją podobieństwa między metodami prowadzenia hodowli pierwotnych różnych nabłonków. Badania dotyczące komórek macierzystych w tkankach nabłonkowych związane są z obserwacjami charakteru wzrostu komórek *in vitro*. Opisano kolonie komórek o dużym oraz małym potencjale proliferacyjnym, których występowanie wiązano z obecnością bądź brakiem komórek macierzystych (19). Krokiem milowym w zrozumieniu fizjologii macierzystych komórek nabłonkowych było odkrycie, a następnie wyhodowanie naskórka z komórek macierzystych mieszków włosowych (20-22). Stwierdzenie w warstwie podstawnej nabłonka stercza białek hamujących apoptozę, odpowiedzialnych za naprawę DNA oraz aktywności telomerazy pozwoliło przypuszczać, iż w warstwie tej znajdują się komórki odpowiedzialne za odnowę prawidłowego nabłonka, jak i powstanie raka (23-25). Hipoteza, iż rak powstaje w wyniku zaburzeń różnicowania komórek macierzystych nabłonków wysunięta przez Sella i Peirce'a znajduje coraz więcej protagolistów (26). Założenia te są spójne z obserwacjami klinicznymi dotyczącymi rozwoju stanów przednowotworowych, takich jak wysokiego stopnia śródnabłonkowa neoplazja stercza (HGPN – *High Grade Prostate Intraepithelial Neoplasia* (27).

W latach 90. komórki macierzyste definiowano przy pomocy wielu różnych antygenów, których znaczenie nie do końca było poznane (28, 29). Obecność komórek macierzystych w nabłonku stercza została udowodniona dzięki odkryciu nowych białek markerowych w połączeniu z możliwościami przyżyciowego sortowania komórek (30-33). Ostatecznie wiedza na temat komórek macierzystych nabłonków została usystematyzowana i uporządkowana, choć badania dotyczące ich izolacji i charakterystyki trwają nadal (34-36).

Różne nabłonki, w tym naskórek oraz nabłonek wyścielający drogi moczowe, jak i nabłonek wydzielniczy stercza mają wiele elementów wspólnych, takich jak morfologia i charakter wzrostu komórek w warunkach *in vitro* (15, 16, 18, 19, 37-39). W naskórku i nabłonku stercza stwierdza się obecność podobnych enzymów, a komórki macierzyste naskórka, mieszków włosowych, nabłonka pęcherza i stercza wykazują ekspresję podobnych antygenów (34, 40-44). Elementami wspólnymi charakterystycznymi dla nabłonków są obecność komórek macierzystych w pierwotnych hodowlach oraz podobne nisze komórek macierzystych *in vivo* (29, 34, 45-48). Wyrazem podobieństw między różnymi nabłonkami są zjawiska znane z patologii człowieka, takie jak różne, zmiany histologiczne w obrębie jednego narządu, np. urotelialny rak stercza. Innym przykładem jest metaplasja płaskonabłonkowa w pęcherzu moczowym (49, 50).

Przedstawione dowody potwierdzają, iż komórki macierzyste są elementem odpowiedzialnym za zjawiska prawidłowe i patologiczne w obrębie nabłonków.

## KLASYFIKACJA KOMÓREK MACIERZYSTYCH – PROBLEM OTWARTY W NAUCE

Postęp w badaniach dotyczących komórek macierzystych spowodował, iż wiąże się z nimi nadzieje wyleczenia wielu dotąd nieuleczalnych chorób człowieka. W związku z możliwością pokierowania różnicowaniem komórek macierzystych mogą być one potencjalnie wykorzystane w leczeniu chorób układu krwiotwórczego, chorób neurodegeneracyjnych, cukrzycy oraz prób regeneracji narządów. Komórki macierzyste mają zdolność wzbudzenia ekspresji białek w innych komórkach, mogą służyć również jako wektory cząstek do określonych miejsc organizmu. Sugeruje się również, iż komórki macierzyste mogą być celem leczenia chorób nowotworowych, szczególnie o charakterze rozsia-  
nym (46, 51-54).

**Komórki macierzyste klasyfikuje się w zależności od ich potencjału do podziału i różnicowania w inne komórki, tkanki, narządy czy wreszcie cały organizm.** Potencjał ten obejmuje zakres od totipoten-

cialności do pluripotencjalności i od multipotencjalności do unipotencjalności. Totipotencjalne komórki macierzyste posiadają zdolność różnicowania w komórki zdolne do zbudowania całego organizmu. Pluripotencjalne macierzyste komórki zarodkowe wyizolowane z węzła zarodkowego blastocysty mogą dać początek komórkom wszystkich trzech listków zarodkowych, ale nie są źródłem komórek pozazarodkowych, dlatego też nie są w stanie uformować organizmu. Komórki macierzyste wyizolowane z listków zarodkowych lub narządów z nich powstałych mają zdolność poza samoodnową do różnicowania w komórki charakterystyczne dla danego listka zarodkowego lub narządu. Te komórki nazywa się multipotencjalnymi. Komórki progenitorowe lub prekursorowe to takie, które wykazują ograniczoną zdolność do samoodnowy, a ich różnicowanie w warunkach fizjologicznych zachodzi w kierunku tylko jednego zdefiniowanego typu komórek. Są to komórki unipotencjalne. Zarówno komórki multipotencjalne jak i unipotencjalne, izolowane są z tkanek organizmów dojrzałych, dlatego też często określa się je wspólnie terminem *adult stem cells* (51). Z drugiej strony sugeruje się obecność komórek o właściwościach pluripotencjalnych w organizmach dojrzałych, a także neguje się przedstawiony powyżej hierarchiczny podział komórek macierzystych (13, 55).

Klasyfikacja komórek macierzystych jest nadal kwestią otwartą a ich zdefiniowanie będzie wymagało wielu badań.

#### KOMÓRKI MACIERZYSTE NABŁONKA STERCZA A ROZWÓJ RAKA STERCZA

Wykrywanie i leczenie raka stercza jest technologicznie bardzo zaawansowane. Wykrywanie raka stercza dzięki wprowadzeniu badań oceniających poziom białka PSA objęło szeroką część populacji mężczyzn. Leczenie raka obejmuje metody chirurgiczne, napromienianie, hormonoterapię, chemioterapię, krioterapię, leczenie przy pomocy fal radiowych, jak i ultradźwiękowych oraz różne kombinacje tych metod (56-62). Wydaje się, że tak szeroki wachlarz metod leczniczych powinien przyczynić się do znacznej poprawy wyników leczenia raka stercza. Wyraźnego trendu zwiastującego poprawę nie obserwuje się jednak w tym zakresie. Konieczna jest zmiana koncepcji postrzegania i diagnozowania rozsiaanej choroby nowotworowej (63). W pracy de Bono i wsp. wykazano, że to właśnie krążące w krwioobiegu komórki nowotworowe mają największy wpływ na przeżycie pacjentów z rakiem stercza (64).

Efekt leczenia onkologicznego będzie niezadowalający w przypadku leczenia choroby rozsiaanej metodami zarezerwowanymi do leczenia choroby miejscowej. Sytuacji nie poprawią istotnie nawet najbardziej dokładne kalkulacje na podstawie charakterystyki komórek nowotworowych, poziomu PSA, badań dodatkowych i badania fizykalnego. Te metody mają skończoną możli-

wość przewidywania co do istnienia choroby rozsiaanej. Wynik będzie pochodną matematycznych wyliczeń o określonym prawdopodobieństwie rozsiewu nowotworu (65, 66). **Nowe rozwiązania koncepcyjne dają szansę odróżnienia stadium choroby ograniczonej do narządu, którą można wyleczyć chirurgicznie od choroby rozsiaanej, którą można leczyć metodami systemowymi.**

Takim rozwiązaniem koncepcyjnym jest możliwość śledzenia wędrówki komórek odpowiedzialnych za rozsiew choroby nowotworowej. W przypadku choroby rozsiaanej komórki nowotworowe krążące w krwioobiegu powinny być jednym z celów leczenia, gdyż samo usunięcie narządu, choć równie konieczne, nie jest zabiegiem wystarczającym do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego. Lecząc radykalnie pacjenta o niskim stopniu zaawansowania raka, z reguły uzyskuje się wyleczenie, bo jest niskie prawdopodobieństwo, iż komórki nowotworowe znajdują się w krwioobiegu. Lecząc radykalnie pacjenta chorego na raka stercza o wysokim stopniu zaawansowania miejscowego, nie uzyskuje się wyleczenia, bowiem komórki nowotworowe krążą w krwioobiegu, a choroba jest rozsiaana, choć przerzutów nie można jeszcze zdiagnozować. Wyniki leczenia raka stercza potwierdzają przedstawione zależności (56, 59, 60, 67-74). Nowa koncepcja powinna stworzyć możliwości podejmowania decyzji o leczeniu pacjenta w oparciu o pewność a nie przewidywanie, tak jak to ma miejsce w przypadku pozytywnego wyniku biopsji, który świadczy o chorobie nowotworowej. Zgodnie z obecnie panującą koncepcją to komórki są najmniejszą częścią raka stercza zdolną do jego rozprzestrzeniania w organizmie. Wprowadzenie możliwości detekcji komórek nowotworowych w krwioobiegu spowodowałoby poprawę wyników leczenia. Badania dotyczące wędrówki komórek nowotworowych w organizmie przyniosą w przyszłości rozwiązania skuteczne dla leczenia pacjenta. Do podjęcia decyzji o zastosowaniu odpowiedniej metody leczenia potrzeba po pierwsze informacji o rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych, a dopiero potem o ich dokładnej charakterystyce, aktywnych szlakach metabolicznych i stopniu odróżnicowania. Dane te są niezbędne do oszacowania ryzyka rozsiewu, a co z tym idzie ryzyka zgonu pacjenta, poddanego określonej terapii. **Wstępna decyzja o podjęciu właściwego leczenia powinna opierać się na określeniu obecności komórek nowotworowych krążących w krwioobiegu, a ich charakterystyka morfologiczna powinna dać odpowiedź, jaka jest szansa wyleczenia chorego zaplanowaną metodą (75).**

Badania nad komórkami macierzystymi w tkankach prawidłowych jak i nowotworowych stwarzają szansę na uzyskanie odpowiedzi, jak należy diagnozować i leczyć raka stercza. Za rozwój raka stercza jak i powstawanie przerzutów nowotworowych w tej chorobie odpowiadają najprawdopodobniej



macierzyste komórki nowotworowe (76-84). Część gruczołowa stercza zawiera rozgałęziające się kanaliki, które mają swój początek w obrębie cewki moczowej, a kończą się gronkami. Początkowy odcinek kanalików wysłany jest nabłonkiem sterczowego odcinka cewki moczowej, który stopniowo przechodzi w nabłonek sześcienny lub kolumnowy. Nabłonek wydzielniczy stercza składa się z komórek zróżnicowanych (wydzielniczych) oraz komórek podstawnych. Komórki wydzielnicze stercza wyściełające gronka są sześciennie lub kolumnowe. Warstwa komórek podstawnych leży poniżej i trudno je nieraz odróżnić od podścieliska zbudowanego z fibroblastów i komórek mięśniowych (85). Funkcjonowanie i odnowę tkanek nabłonkowych stercza opisano, posługując się modelem jednostki strukturalno-podziałowej (**proliferation-structural unit**). Model ten funkcjonuje prawie w każdym nabłonku, wyjątkiem jest nabłonek rogówki, w którym komórki rozrodcze znajdują się na obrzeżach tkanki, choć wydaje się, że nawet rogówka zachowuje pewne cechy charakterystyczne i procesy odnowy podobne do innych tkanek nabłonkowych (77, 86). Jednostki strukturalno-podziałowe odnawiają strukturę kanalikową dzięki powolnej wymianie komórek. Zgodnie z założeniami modelu uwzględniającego obecność komórek macierzystych w nabłonku kanalików wyróżnia się komórki macierzyste, warstwę komórek silnie dzielących się i komórki prekursorowe dla komórek światła kanalików. Warstwa zrębu oraz błona podstawna utrzymują niewielką populację komórek macierzystych dla nabłonka poprzez oddziaływania parakrynnne i bezpośredni kontakt komórek macierzystych z białkami błony podstawnej budującej niszę komórek macierzystych (82, 87, 88). Unipotencjalne komórki macierzyste ulegają w obrębie nabłonka stercza najprawdopodobniej podziałom niesymetrycznym. W wyniku takiego podziału powstaje potomna unipotencjalna komórka i komórka progenitorowa szybko dzieląca się. Dzięki komórkom progenitorowym szybko dzielącym się w tkance, utrzymywana jest tylko niewielka populacja komórek macierzystych (89). W obrębie nabłonka stercza nie można wykluczyć również podziałów symetrycznych i selekcji klonalnej (90, 91). Zależności między liczbą komórek podstawnych i komórek światła kanalików mogą mieć kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania stercza. Zjawisko degeneracji i regeneracji w nabłonku wydzielniczym stercza ma istotne znaczenie dla liczebności populacji komórek silnie dzielących się. Komórki macierzyste znajdują się w odcinku proksymalnym kanalików stercza, gdzie utrzymywane są długo w stadium spoczynkowym mitozy (G0), dzięki wysokiemu poziomowi białka TGF $\beta$ , wydzielanego przez włókna mięśniowe. Wysoki poziom białka TGF $\beta$  powoduje, że komórki macierzyste nie są wrażliwe na wpływ androgenów. W przypadku obniżenia poziomu białka TGF $\beta$  komórki macierzyste stymulowane są do podziałów i do wytworzenia kolejnych pokoleń komórek szybko dzielących się. Komórki szybko dzielące się wykazują pośredni profil ekspresji cytokeratyn po-

między komórkami podstawnymi a komórkami światła kanalików. Komórki szybko dzielące się wędrują w kierunku dystalnym kanalika stercza, dzięki czemu zachodzą procesy regeneracji w obrębie całego kanalika (77, 92). Przy użyciu przeciwciał przeciwko cytokeratynom w nabłonku stercza stwierdzono trzy populacje komórek, z których jedna odpowiada komórkom macierzystym (93). Bardzo mała populacja (około 1%) komórek podstawnych nabłonka wydzielniczego stercza wykazuje ekspresję białka błonowego CD133. Komórki te zidentyfikowano również dzięki wysokiej ekspresji integryn  $\alpha 2\beta 1$ . Wykazują one cechy charakterystyczne dla komórek macierzystych nabłonków, bowiem mają wysoki potencjał proliferacyjny oraz zdolność do budowy kanalików stercza, co stwierdzono na modelu zwierzęcym (31).

Zarówno przerost łagodny stercza, jak i rak powstają w konsekwencji zaburzeń procesów podziałów komórkowych, różnicowania komórek i zaprogramowanej genetycznie śmierci (94). Nadal bardzo mało wiadomo na temat przebiegu procesu nowotworzenia w tkance kanalików stercza. Uważa się, iż klony komórek nowotworowych pochodzą bezpośrednio z populacji komórek macierzystych budujących daną tkankę (46, 95-102). Komórki nowotworowe o fenotypie luminalnym nie mają zdolności do tworzenia guzów w modelach zwierzęcych, co potwierdza hipotezę o udziale komórek macierzystych w nowotworzeniu (103). Szczególnie interesująca dla wyjaśnienia procesu nowotworzenia jest hipoteza opisująca plastyczność komórek macierzystych, zaś hipoteza, mówiąca o fuzji komórek macierzystych z komórkami zróżnicowanymi mogłaby tłumaczyć obecność aberracji strukturalnych i liczbowych chromosomów w komórkach raka stercza (104-106). Hipoteza o przeróżnicowaniu komórek (transdyferencjacji) w warunkach stresu wiąże się z podwyższeniem potencjału mitotycznego komórek i niższym stopniem zróżnicowania komórek macierzystych i większymi możliwościami późniejszego ich różnicowania. Dzięki temu zjawisku można wytłumaczyć występowanie metaplastji. Komórka progenitorowa narządu bądź tkanki zostaje zmieniona poprzez działanie innych czynników transkrypcyjnych, a komórki nowotworowe reprezentują mechanizmy obronne (107-115). Możliwe jest występowanie różnych odmian genetycznych nowotworów wrażliwych i niewrażliwych na stosowane leczenie. Pochodzenie tych odmian może zależeć od tego, z jakiego klonu komórek macierzystych rozwinęła się choroba nowotworowa (116).

Prawidłowe komórki macierzyste fenotypowo przypominają macierzyste komórki raka stercza. Komórki te charakteryzuje podobny profil ekspresji białek takich jak CD44, CD133, receptor CXCR4 oraz ekspresja integryn  $\alpha 2\beta 1$ . Unieśmiertelnienie komórek nabłonka stercza powoduje, iż ich fenotyp przypomina komórki macierzyste nabłonka stercza (81). Prawidłowe komórki macierzyste jak i macierzyste komórki nowotworowe charakteryzują się wieloma podobnymi cechami związanymi

z proliferacją, zdolnością do odnowy – z tym wyjątkiem, iż te ostatnie wykazują zdolność do inwazji podścieliska i tworzenia przerzutów (99, 117, 118). **Odkrycie i wytlumaczenie praw rządzących procesami różnicowania komórek macierzystych aż do ich śmierci przyczyni się w znacznym stopniu do zrozumienia powstawania przerzutów nowotworowych, ich diagnozowania i prawidłowego rozróżniania choroby nowotworowej miejscowej od rozsianej.**

Pozwoli to na rezygnację z pojęcia raka stercza miejscowo zaawansowanego, które to pojęcie nie jest jednoznaczne. Możliwość śledzenia wędrówki komórek macierzystych raka stercza na pewno poprawiłaby ocenę stopnia zaawansowania raka stercza i odpowiednio wczesnego leczenia choroby rozsianej.

#### NOWOTWOROWE KOMÓRKI MACIERZyste RAKA STERCZA A POTENCJALNE ZMIANY W PODEJŚCIU DO LECZENIA CHORYCH Z RAKIEM STERCZA

Wyniki eksperymentów przedstawione przez DREWĘ i wsp. potwierdzają tezę, iż powodzenie w uzyskiwaniu hodowli pierwotnych zależy od obecności komórek macierzystych i/lub progenitorowych (119, 120). Pojedyncze komórki progenitorowe tworzą holoklony, a komórki, zróżnicowane, prowadzą do powstania kolonii o charakterze paraklonów. Jednoznaczne wyniki przyniosły doświadczenia z użyciem komórek nabłonkowych stercza pobranych od pacjentów cierpiących z powodu łagodnego rozrostu stercza. W badaniu tym wykazano, iż komórki zróżnicowane nie są w stanie zainicjować hodowli *in vitro* a komórki progenitorowe tworzą kolonie komórek zdolnych do dalszych wielokrotnych podziałów (120). Żywotność komórek progenitorowych *in vitro* jest bardzo wysoka i sięga 100%, podczas gdy żywotność komórek zróżnicowanych jest niska i wynosi około 25%. Żywotność komórek w kulturach jest pośrednia. Takie samo zjawisko obserwuje się również analizując liczbę komórek, w których obserwowano początkowe stadium apoptozy. Najwięcej komórek we wczesnych fazach apoptozy znajduje się we frakcjach komórek zróżnicowanych a najmniej w komórkach progenitorowych. Kultury mieszane obu rodzajów komórek charakteryzują się wartościami pośrednimi. Otrzymane wyniki tego badania mogą się również odnosić do komórek nowotworowych. Weryfikacja tego poglądu w odniesieniu do komórek nowotworowych byłaby wskazana z użyciem linii komórkowych. Istnieją często bardzo duże różnice między badaniami przeprowadzanymi *in vitro* a *in vivo*. Testowane związki przeciwnowotworowe wykazują bardzo często aktywność *in vitro*, podczas gdy testy na modelach zwierzęcych nie potwierdzają się. Różnice wynikają nie tylko z warunków eksperymentów *in vitro* i *in vivo*. Różnice mogą wynikać z faktu, iż w badaniach *in vitro* nie prowadzi się oddzielnych testów oceniających wpływ badanej substancji na komórki macierzyste/progenitorowe oraz na komórki zróżnicowane. Jeżeli lek przeciwnowotworowy testuje się na modelu kokultu-

ry komórek progenitorowych i zróżnicowanych wnioski z nich płynące mogą być skrajnie fałszywe. Gdy wartość stężenia badanego leku powodująca 90% śmiertelność komórek została stwierdzona w hodowli mieszanej, zawierającej 90% komórek zróżnicowanych i 10% komórek macierzystych, oznacza to wysokie prawdopodobieństwo, iż dana substancja jest w 100% aktywna w stosunku do komórek zróżnicowanych, zaś w 100% nieaktywna w stosunku do komórek macierzystych. Jeżeli analizie poddany został związek przeciwnowotworowy a modelowymi komórkami są komórki raka, to wyniki płynące z takiego badania są nieprzydatne, gdyż to właśnie komórki macierzyste mają istotne znaczenie w powstawaniu i rozwoju choroby nowotworowej. W rozważaniach tych pominięto dodatkowo różnice między komórkami macierzystymi i zróżnicowanymi, m.in. inny profil receptorowy i właściwości biologiczne komórek progenitorowych i zróżnicowanych. Rewizja stosowanych obecnie modeli stosowanych w badaniach na komórkach hodowli pierwotnych i linii komórkowych powinna obejmować oddzielną analizę komórek macierzystych i zróżnicowanych.

Komórki macierzyste nabłonka stercza mają kluczowe znaczenie w inicjacji hodowli komórek *in vitro*, są źródłem odnowy tkanek, a ich nieprawidłowe funkcjonowanie może być związane z rozwojem raka stercza.

**Nowotworowe komórki macierzyste raka stercza mogą mieć kluczowe znaczenie dla leczenia raka stercza.** Hipotezę, iż właściwości macierzystych komórek nowotworowych wiąże się bezpośrednio z niepowodzeniami leczenia systemowego raka stercza. Leczenie hormonalne raka stercza nie przynosi efektów w postaci przedłużenia przeżycia, a wiąże się często z występującymi objawami ubocznymi, które znacznie obniżają jakość życia. Należy również zaznaczyć, iż leczenie hormonalne dotyczy często starszych osób, których przewidywana długość życia jest krótka (76, 121).

Koncepcja raka stercza jako choroby, u podstawy rozwój, której leży proliferacja i następczy rozsiew nowotworowych komórek macierzystych powinna całkowicie zmienić podejście do problemu leczenia pacjentów z rozsianym rakiem stercza.

Zakładając, iż komórki macierzyste raka stercza, podobnie jak komórki macierzyste prawidłowego nabłonka stercza odporne są na działanie androgenów, należy spodziewać się, iż zmniejszenie poziomu czy dostępności testosteronu nie wpłynie na zmianę liczby i podziałów komórek macierzystych raka stercza. Co więcej zmniejszenie poziomu czy dostępności testosteronu wpłynie na zmniejszenie się liczby komórek nowotworowych wrażliwych na androgeny, co może teoretycznie spowodować bardziej intensywną proliferację komórek macierzystych w ogniskach raka stercza. Efekt takiej terapii może być różny, w początkowym okresie doprowadzi do ogólnej poprawy samopoczucia pacjenta z rozsianą chorobą nowotworową, ale ostatecznie może nawet przyspieszyć powstanie

takiego etapu, w którym rozsziana choroba staje się oporna na leczenie hormonalne. Nasuwa się pytanie pozostające nadal bez odpowiedzi, kiedy i któremu choremu z rakiem stercza można włączyć leczenie hormonalne. Rozważania te na razie są czysto teoretyczne i będą oczywiście wymagały weryfikacji w przyszłości (76, 121, 122). Wydaje się jednak, iż ten sposób postrzegania choroby nowotworowej będzie miał wielu protagonistów. Najważniejsze jest jednak pytanie, co zrobić, żeby leczenie rozszianego raka stercza prowadziło do wydłużenia przeżycia.

Koncepcja raka stercza jako choroby, u podłoża której leżą komórki macierzyste może być w tym pomocna. Komórki macierzyste odporne są na konwencjonalne leczenie chemiczne m.in. ze względu na wysoką ekspresję białek należących do grupy transporterów ABC (*ATP-binding cassette*). Białka te powodują, iż substancje potencjalnie toksyczne względem komórek są bardzo efektywnie usuwane z wnętrza komórek macierzystych. Tradycyjnie stosowane chemioterapeutyki działają na komórki macierzyste raka stercza podobnie jak hormonoterapia, to jest mogą powodować selekcję komórek macierzystych (54, 123). Dlatego słusznym wydaje się podjęcie takiego leczenia, które doprowadzi do eradykacji komórek macierzystych raka stercza. W tym celu można stosować tradycyjną chemioterapię w połączeniu z inhibitorami błonowych białek transportujących albo w skojarzeniu z antago-

nistami lub inhibitorami czynników wzrostu z rodziny FGF czy EGF. Uwzględniając koncepcję komórek macierzystych raka stercza hormonoterapię traktować należy tylko i wyłącznie jako leczenie uzupełniające, które spowoduje zmniejszenie objawów u pacjentów z rozszianą chorobą nowotworową.

**Wydaje się, iż tak prowadzone leczenie ma szansę wpłynąć na wydłużenie przeżycia, a może nawet prowadzić do wyleczenia pacjentów z rozszianą chorobą nowotworową.** Obecność nowotworowych komórek macierzystych w krwioobiegu powoduje niepowodzenia związane z leczeniem raka ograniczonego do narządu, który tak naprawdę jest niezdiagnozowanym rakiem rozszianym. Sytuacja taka wynika najczęściej z braku dostępności odpowiednio czułych narzędzi diagnostycznych. Jest wysoce prawdopodobne, iż nie mają sensu żadne terapie neoadjuwantowe lub adjuwantowe prowadzące do zmniejszenia stężenia testosteronu, stosowane wraz z leczeniem radykalnym u pacjentów o wysokim ryzyku istnienia przerzutów. Leczenie takie nie doprowadzi do usunięcia mikroprzerzutów i/lub wszystkich krążących w krwioobiegu komórek nowotworowych, ponieważ są tam również komórki macierzyste. Leczenie to miałyby jedynie sens, gdyby przerzuty powstawały z komórek niemacierzystych, podczas gdy komórki macierzyste pozostawałyby wewnątrz narządu objętego procesem nowotworowym. Dostępne dane przeczą jednak takiemu rozumowaniu (124-128).

## PIŚMIENNICTWO

1. Aroson M, Kessel RW: New method for manipulation, maintenance, and cloning of single mammalian cells in vitro. *Science* 1960; 131: 1376-7.
2. Eagle H: Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture. *Science* 1955; 122: 501-14.
3. Blazejewska EA, Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M et al.: Corneal Limbal Microenvironment Can Induce Transdifferentiation of Hair Follicle Stem Cells Into Corneal Epithelial-Like Cells. *Stem Cells* 2008; DOI: 10.1634/stemcells. 2008-0721.
4. Cotsarelis G: Epithelial stem cells: a folliculocentric view. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1459-68.
5. Goodman JW, Hodgson JS: Evidence for Stem Cells in the Peripheral Blood of Mice. *Blood* 1962; 19: 702-714.
6. Hoffman RM: The pluripotency of hair follicle stem cells. *Cell Cycle* 2006; 5: 232-3.
7. Hoffman RM: The potential of nestin-expressing hair follicle stem cells in regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 289-91.
8. Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Machalinski B et al.: Very small embryonic-like (VSEL) stem cells: purification from adult organs, characterization, and biological significance. *Stem Cell Rev* 2008; 4: 89-99.
9. Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Shin DM et al.: Very small embryonic-like (VSEL) stem cells in adult organs and their potential role in rejuvenation of tissues and longevity. *Exp Gerontol* 2008 Jun 14; Epub ahead of print.
10. Paul J: The cancer cell in vitro: A review. *Cancer Res* 1962; 22: 431-40.
11. Till JE, McCulloch EA, Siminovitch L: A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1964; 51: 29-36.
12. Zipori D: The stem state: mesenchymal plasticity as a paradigm. *Curr Stem Cell Res Ther* 2006; 1: 95-102.
13. Zipori D: The stem state: plasticity is essential, whereas self-renewal and hierarchy are optional. *Stem Cells* 2005; 23: 719-726.
14. Zipori D: Blood to brain yet again. *Blood* 2008; 111: 5422-3.
15. Chlapowski FJ, Haynes J: The growth and differentiation of transitional epithelium in vitro. *J Cell Biol* 1979; 83: 605-14.
16. Elliot AY, Stein N, Farley EE: Technique for cultivation of transitional epithelium from mammalian urinary bladder. *In Vitro* 1975; 11: 251-254.
17. Rheiwald JG, Green H: Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1975; 6: 311-344.
18. Rose NR, Choe BK, Pontes JE: Cultivation of epithelial cells from the prostate. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 147-9.
19. Barrandon Y, Green H: Three clonal types of keratinocyte with different capacities for multiplication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2302-6.
20. Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM: Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 1990; 61: 1329-37.
21. Limat A, Breitkreutz D, Hunziker T et al.: Restoration of the epidermal phenotype by follicular outer root sheath cells in recombinant culture with dermal fibroblasts. *Exp Cell Res* 1991; 194: 218-27.
22. Rochat A, Kobayashi K, Barrandon Y: Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis. *Cell* 1994; 76: 1063-73.
23. Foster CS, KEY: Stem cell in pro static epithelia. *Int J Ex Patol* 1997; 78: 311-29.
24. de Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS: Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cell. *J Urol* 1998; 160: 2381-92.



25. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J et al.: p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *Am J Pathol* 2000; 157: 1769-75.
26. Sell S, Pierce GB: Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers. *Lab Invest* 1994; 70: 6-22.
27. Epstein JI: Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch* 2009; 454: 1-16.
28. Li A, Simmons PJ, Kaur P: Identification and isolation of candidate human keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:3902-7.
29. Kolodka TM, Garlick JA, Taichman LB: Evidence for keratinocyte stem cells in vitro: long term engraftment and persistence of transgene expression from retrovirus-transduced keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4356-61.
30. Bhatt RI, Brown MD, Hart CA et al.: Novel metode of the isolation and characterisation of the putative prostatic stem cell. *Hemocytometry A* 2003; 54: 89-99.
31. Richardson GD, Robson CN, Lang SH et al.: CD133, a novel marker for human prostatic epithelial stem cells. *J Cell Sci* 2004; 117: 3539-3545.
32. Tran CP, Lin C, Yamashiro J, Reiter RE: Prostate stem cell antigen is a marker of late intermediate prostate epithelial cells. *Mol Cancer Res* 2002; 1: 113-21.
33. Uzgare AR, Xu Y, Isaacs JT: In vitro culturing and characteristics of transit amplifying epithelial cells from human prostate tissue. *J Cell Biochem* 2004; 91: 196-205.
34. Feil G, Maurer S, Nagele U et al.: Immunoreactivity of p63 in monolayered and in vitro stratified human urothelial cell cultures compared with native urothelial tissue. *Eur Urol* 2008; 53: 1066-7.
35. Kurzrock EA, Lieu DK, Degraffenried LA et al.: Label-retaining cells of the bladder: candidate urothelial stem cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F1415-21.
36. Nguyen MM, Lieu DK, de Graffenried LA et al.: Urothelial progenitor cells: regional differences in the rat bladder. *Cell Prolif* 2007; 40: 157-65.
37. Filiniaux I, Viallet JP, Dhouailly D, Jahoda CA: Transformation of amnion epithelium into skin and hair follicles. *Differentiation*. 2004; 72: 558-65.
38. Hudson DL, O'Hare M, Watt FM, Masters JR: Proliferative heterogeneity in the human prostate: evidence for epithelial stem cells. *Lab Invest* 2000 Aug; 80(8): 1243-50.
39. Robinson EJ, Neal DE, Collins AT: Basal cells are progenitors of luminal cells in primary cultures of differentiating human prostatic epithelium. *Prostate* 1998; 37: 149-60.
40. Amara N, Palapattu GS, Schrage M et al.: Prostate stem cell antigen is overexpressed in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61: 4660-5.
41. Pelletier G, Luu-The V, Huang XF et al.: Localization of in situ hybridization of steroid 5alpha-reductase isozyme gene expression in the human prostate and preputial skin. *J Urol* 1998; 160: 577-82.
42. Pellegrini G, Ranno R, Stracuzzi G et al.: The control of epidermal stem cells (holoclones) in the treatment of massive full-thickness burns with autologous keratinocytes cultured on fibrin. *Transplantation* 1999; 68: 868-79.
43. Pellegrini G, Dellambra E, Golisano O et al.: P63 identifies keratinocyte stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3156-61.
44. Signoretti S, Pires MM, Lindauer M et al.: p63 regulates commitment to the prostate cell lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11355-60.
45. Cotsarelis G, Kaur P, Dhouailly D et al.: Epithelial stem cells in the skin: definition, markers, localization and functions. *Exp Dermatol* 1999; 8: 80-8.
46. Mimeault M, Batra SK: Recent progress on tissue-resident adult stem cell biology and their therapeutic implications. *Stem Cell Rev* 2008; 4: 27-49.
47. Mitsiadis TA, Barrandon O, Rochat A et al.: Stem cell niches in mammals. *Exp Cell Res* 2007; 313: 3377-85.
48. Sawicki JA, Rothman CJ: Evidence for stem cells in cultures of mouse prostate epithelial cells. *Prostate* 2002; 50: 46-53.
49. Ahmad I, Barnetson RJ, Krishna NS: Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: a review. *Urol Int* 2008; 81: 247-51.
50. Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A et al.: Rare and unusual histological variants of prostatic carcinoma: clinical significance. *BJU Int* 2008; 102: 1369-74.
51. Becker C, Olde Damink L et al.: 'UroMaix' scaffolds: novel collagen matrices for application in tissue engineering of the urinary tract. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 764-71.
52. Mimeault M, Hauke R, Batra SK: Stem cells: a revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 252-264.
53. Loeffler M, Roeder I: Tissue stem cells: definition, plasticity, heterogeneity, self-organization and models – a conceptual approach. *Cells Tissues Organs* 2002; 171: 8-26.
54. Styczynski J, Drewa T: Leukemic stem cells: from metabolic pathways and signaling to a new concept of drug resistance targeting. *Acta Biochim Pol* 2007; 54: 717-726.
55. Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ: Are bone marrow stem cells plastic or heterogenous-that is the question. *Exp Hematol* 2005; 33: 613-23.
56. Gjertson CK, Asher KP, Sclar JD et al.: Local control and long-term disease-free survival for stage D1 (T2-T4N1-N2M0) prostate cancer after radical prostatectomy in the PSA era. *Urology* 2007; 70: 723-7.
57. Klotz L: Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008; 26: 437-42.
58. Mike S, Harrison C, Coles B et al.: Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005247.
59. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I: Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003506.
60. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A: A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43: 316-81.
61. Patriarca C, Bergamaschi F, Gazzano G et al.: Histopathological findings after radiofrequency (RITA) treatment for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 266-9.
62. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD: Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005010.
63. Serda RE, Adolphi NL, Bisoffi M, Sillerud LO: Targeting and cellular trafficking of magnetic nanoparticles for prostate cancer imaging. *Mol Imaging* 2007; 6: 277-88.
64. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB et al.: Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6302-9.
65. Makarov DV, Marlow C, Epstein JI et al.: Using nuclear morphology to predict the need for treatment among men with low grade, low stage prostate cancer enrolled in a program of expectant management with curative intent. *Prostate* 2008; 68 (2): 183-9.
66. Poulakis V, Witzsch U, de Vries R et al.: Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate-specific antigen, and gleason score for predicting prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2004; 64: 1165-70.
67. Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S et al.: Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2007; 178: 864-70.
68. Cheng L, Zincke H, Blute ML et al.: Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 91: 66-73.
69. Kroepfl D, Loewen H, Roggenbuck U et al.: Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2006; 97: 985-91.
70. Kumar S, Shelley M, Harrison C et al.: Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD006019.
71. Messing EM, Manola J, Yao: Eastern Cooperative Oncology

- Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-9.
72. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ et al.: Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. *J Urol* 2004; 172: 1860-4.
  73. Palisaar RJ, Noldus J: The role of surgery in locally advanced prostate cancer. *Urologe A*. 2008 Sep 28; Epub ahead of print.
  74. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh et al.: PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 576-81.
  75. Riethdorf S, Wikman H, Pantel K: Review: Biological relevance of disseminated tumor cells in cancer patients. *Int J Cancer* 2008; 123: 1991-2006.
  76. Drewa T, Styczynski J: Can conception of prostate cancer stem cells influence treatment dedicated to patients with disseminated disease? *Med Hypotheses* 2008; 71: 694-699.
  77. Drewa T, Wolski Z, Olszewska-Słonina: Znaczenie komórek macierzystych w procesie powstawania raka stercza. *Urol Pol* 2005; 58: 163-165.
  78. Gu G, Yuan J, Wills M, Kasper S: Prostate cancer cells with stem cell characteristics reconstitute the original human tumor in vivo. *Cancer Res* 2007; 67: 4807-15.
  79. Hurt EM, Kawasaki BT, Klarmann GJ et al.: CD44+ CD24(-) prostate cells are early cancer progenitor/stem cells that provide a model for patients with poor prognosis. *Br J Cancer* 2008; 98: 756-65.
  80. Man YG, Gardner WA: Bad seeds produce bad crops: a single stage-process of prostate tumor invasion. *Int J Biol Sci* 2008; 4: 246-58.
  81. Miki J, Furusato B, Li H et al.: Identification of putative stem cell markers, CD133 and CXCR4, in hTERT-immortalized primary nonmalignant and malignant tumor-derived human prostate epithelial cell lines and in prostate cancer specimens. *Cancer Res* 2007; 67: 3153-61.
  82. Taylor RA, Risbridger GP: Prostatic tumor stroma: a key player in cancer progression. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8: 490-7.
  83. Tokar EJ, Ancrile BB, Cunha GR, Webber MM: Stem/progenitor and intermediate cell types and the origin of human prostate cancer. *Differentiation*. 2005; 73: 463-73.
  84. Wei N, Flaschel E, Friehs K, Nattkemper TW: A machine vision system for automated non-invasive assessment of cell viability via dark field microscopy, wavelet feature selection and classification. *BMC Bioinformatics* 2008; 9: 449.
  85. Epstein JI: Prostate biopsy interpretation. Raven Press, New York 1989, 1-4.
  86. Majo F, Rochat A, Nicolas M et al.: Oligopotent stem cells are distributed throughout the mammalian ocular surface. *Nature* 2008 Oct 1; Epub ahead of print.
  87. Kasper S: Exploring the origins of the normal prostate and prostate cancer stem cell. *Stem Cell Rev* 2008; 4: 193-201.
  88. Risbridger GP, Taylor RA: Minireview: regulation of prostatic stem cells by stromal niche in health and disease. *Endocrinology* 2008; 149: 4303-6.
  89. Slack JMW: Stem Cells in Epithelial Tissues. *Science* 2000; 287: 1431-1433.
  90. Shibata D, Tavaré S: Counting Divisions in a Human Somatic Cell Tree. How, What and Why? *Cell Cycle* 2006; 5: 610-614.
  91. Tudor D, Chaudry F, Harper L, Mackenzie IC: The in vitro behaviour and patterns of colony formation of murine epithelial stem cells. *Cell Prolif* 2007; 40: 706-20.
  92. Tsujimura A, Koikawa Y, Salm S et al.: Proximal location of mouse prostate epithelial stem cells: a model of prostatic homeostasis. *J Cell Biol* 2002; 157: 1257-1265.
  93. Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW et al.: Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6182-6187.
  94. Wolski Z, Drewa T: Apoptoza – zaprogramowana śmierć komórki w niektórych chorobach stercza. *Urol Pol* 2000; 53: 305-319.
  95. Ailles L, Weissman I: Cancer stem cells in solid tumors. *Curr Opin Biotechnol*. 2007; 18: 460-6.
  96. Glinisky GV: "Stemness" genomics law governs clinical behavior of human cancer: implications for decision making in disease management. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2846-53.
  97. Hudson DL: Epithelial stem cells in human prostate growth and disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 188-194.
  98. Kondo T: Stem cell-like cancer cells in cancer cell lines. *Cancer Biomark* 2007; 3: 245-50.
  99. Lobo NA, Shimono Y, Qian D, Clarke MF: The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 675-99.
  100. Moltzahn FR, Volkmer JP, Rottke D, Ackermann R: "Cancer stem cells". Lessons from Hercules to fight the Hydra. *Urol Oncol* 2008 Sep 23; Epub ahead of print.
  101. Regenbrecht CR, Lehrach H, Adjaye J: Stemming Cancer: Functional Genomics of Cancer Stem Cells in Solid Tumors. *Stem Cell Rev* 2008 Jun 17; Epub ahead of print.
  102. Yan X, Owens DM: The skin: a home to multiple classes of epithelial progenitor cells. *Stem Cell Rev* 2008; 4: 113-8.
  103. Mimeault M, Mehta PP, Hauke R, Batra SK: Functions of normal and malignant prostatic stem/progenitor cells in tissue regeneration and cancer progression and novel targeting therapies. *Endocr Rev* 2008; 29: 234-52.
  104. Alcaraz A, Corral JM, Ribal MJ et al.: Fluorescence in situ hybridization analysis of matched primary tumour and lymph-node metastasis of D1 (pT2-3pN1M0) prostate cancer. *BJU Int* 2004; 94: 407-11.
  105. Krause FS, Feil G, Bichler KH et al.: Heterogeneity in prostate cancer: prostate specific antigen (PSA) and DNA cytophotometry. *Anticancer Res* 2005; 25: 1783-5.
  106. Venkataraman G, Heinze G, Holmes EW et al.: Identification of patients with low-risk for aneuploidy: comparative discriminatory models using linear and machine-learning classifiers in prostate cancer. *Prostate* 2007; 67: 1524-36.
  107. Gerson SL, Reese J, Kenyon J: DNA repair in stem cell maintenance and conversion to cancer stem cells. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2006; 5: 231-44.
  108. Huls M, Russel FG, Masereeuw R: The role of ABC transporters in tissue defense and organ regeneration. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 Sep 12; Epub ahead of print.
  109. Kondoh H: Cellular life span and the Warburg effect. *Exp Cell Res* 2008; 314: 1923-8.
  110. Kondoh H, Leonart ME, Bernard D, Gil J: Protection from oxidative stress by enhanced glycolysis; a possible mechanism of cellular immortalization. *Histol Histopathol* 2007; 22: 85-90.
  111. Kenyon J, Gerson SL: The role of DNA damage repair in aging of adult stem cells. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35: 7557-65.
  112. Lu H, Forbes RA, Verma A: Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277: 23111-5.
  113. Niedernhofer LJ: DNA repair is crucial for maintaining hematopoietic stem cell function. *DNA Repair (Amst)* 2008; 7: 523-9.
  114. Rossi DJ, Bryder D, Seita J et al.: Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age. *Nature* 2007; 447: 725-9.
  115. Vaish M: Mismatch repair deficiencies transforming stem cells into cancer stem cells and therapeutic implications. *Mol Cancer* 2007; 6: 26.
  116. Glinisky GV: Stem cell origin of death-from-cancer phenotypes of human prostate and breast cancers. *Stem Cell Rev* 2007; 3: 79-93.
  117. Schulz WA, Hatina J: Epigenetics of prostate cancer: beyond DNA methylation. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 100-25.
  118. Zenzmaier C, Untergasser G, Berger P: Aging of the prostate epithelial stem/progenitor cell. *Exp Gerontol* 2008; 43: 981-5.
  119. Drewa T, Styczynski J: Progenitor cells are responsible for formation primary epithelial cultures in the prostate epithelial model. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 851-857.
  120. Drewa T, Wolski Z, Pokrywka L et al.: Progenitor cells are responsible for formation of human prostate epithelium primary cultures. *Exp Oncol* 2008; 30: 148-152.
  121. Drewa T, Jasinski M, Marszałek A, Chłosta P: Prostate cancer which affects an elderly man is a feature of senescence (cellu-



- lar) – a biology phenomenon. *Exp Oncol* 2010; 32: 1-5.
122. Drewa T, Chłosta P: Testosterone supplementation and prostate cancer, controversies still exist. *Acta Pol Pharm* 2010; 67: 543-6.
123. Drewa T, Styczynski J, Szczepanek J: Is the cancer stem cell population "a player" in multi-drug resistance? *Acta Pol. Pharm* 2008; 65: 493-500.
124. Drewa T: Re: Fritz H. Schröder. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008; 53: 1129-37. *Eur Urol* 2009; 55: e6-7.
125. Drewa T. Re: Fritz H. Schröder, Karl-Heinz Kurth, Sophie D. Fossa, et al.: Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol* 2009; 55: 14-22. *Eur Urol* 2009; 55:e82-3.
126. Drewa T, Chłosta P.Re: Noel W. Clarke, Michael Marberger. The motion: GnRH antagonists are the new way forward in hormonal therapy. *Eur Urol* 2010; 57: 534-7. *Eur Urol* 2010; 58: e20.
127. Drewa T, Chłosta P.Re: Michael J. Morris, Daisy Huang, William K. Kelly, et al. Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate. *Eur Urol* 2009; 56: 237-44. *Eur Urol* 2010; 57: e18-9.
128. Drewa T. Re: Per-Anders Abrahamsson. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010; 57: 49-59. *Eur Urol* 2010; 58: e4.

otrzymano/received: 29.11.2010

zaakceptowano/accepted: 29.12.2010

Adres/address:

Piotr L. Chłosta

Kliniczny Oddział Urologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii

ul. S. Artwińskiego 3, 25-734 Kielce

e-mail: piotr.chlosta@onkol.kielce.pl