

35th ASRI Meeting



Овуляція і рак яєчника



Gil Mor, M.D., Ph.D.,
Professor of Obstetrics and Gynecology and
Reproductive Science,
Yale University School of Medicine

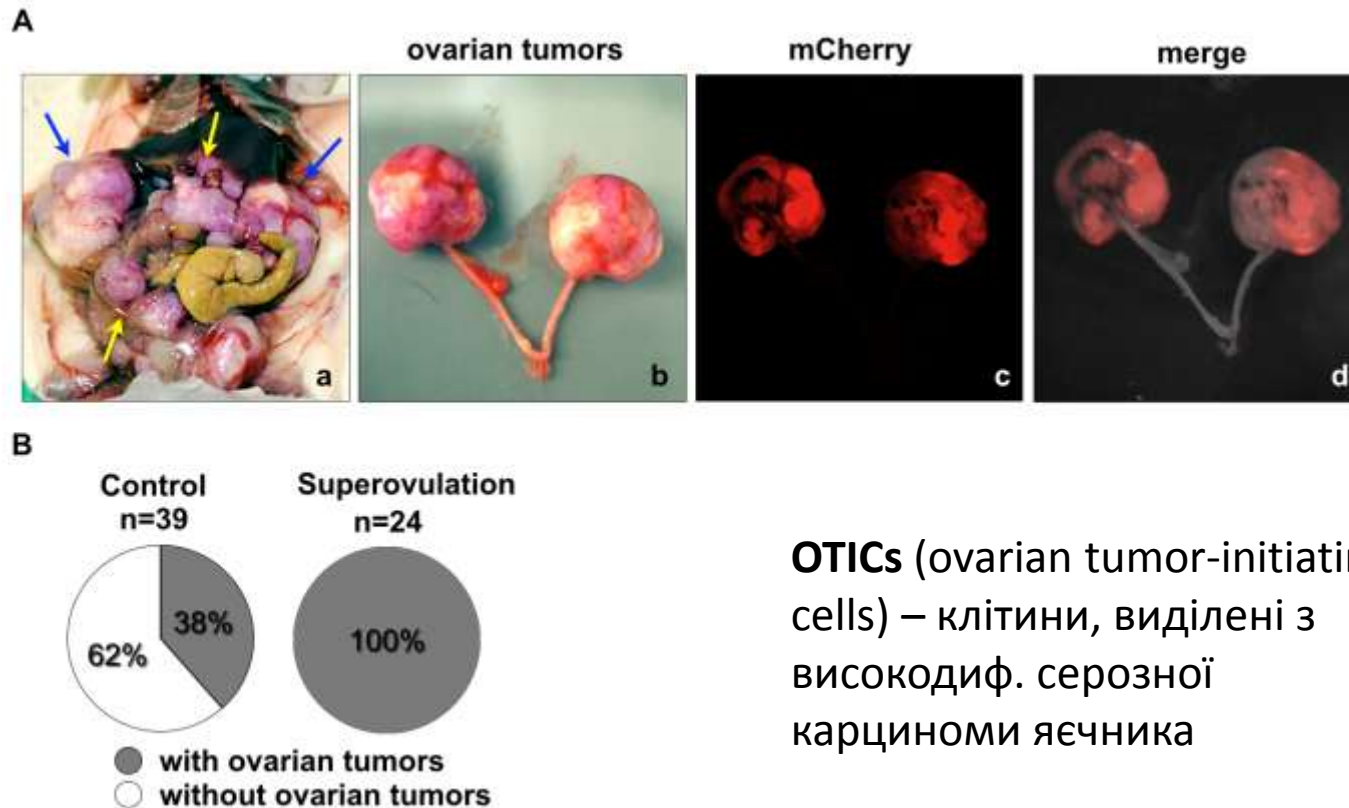
- Рак яєчника:
 - Серозна карцинома
 - Муциозна карцинома
 - Ендоетріоїдна карцинома
 - Світлоклітинна карцинома
- Думка про те, що поверхневий епітелій яєчника - джерело раку яєчника, вже не є догмою
- Позаяєчникові джерела раку яєчника:
 - Маткові труби
 - ШКТ
 - Шийка матки
 - ендометріоз

Чому ці позаяєчникові злоякісні клітини різного походження утворюють пухлини в яєчнику?

- Унікальні функціональні характеристики яєчника - овуляція:
- Розрив/загоєння = локальне запалення (цитокіни, фактори росту)
- Яєчник - ймовірно джерело хемотаксичних факторів, що можуть «вербувати» злоякісні клітини
- Овуляція - ризик раку яєчника, але

Механізм, що призводить до яєчничкової локалізації - невідомий

Суперовуляція сприяє формуванню пухлини яєчників



OTICs (ovarian tumor-initiating cells) – клітини, виділені з висококодиф. серозної карциноми яєчника

Figure 1 | Superovulation promotes ovarian tumor formation. (A). Representative images of tumors formed by intraperitoneally injected mCherry-OTICs. a. Interperitoneal tumors (yellow arrows) and ovarian tumors (blue arrows). b–d. Ovaries with tumors formed by mCherry-OTICs. (B). Pie graphs indicate the percentage of mice with ovarian tumors.

Внутрішньоматкове введення OTICs формує яєчниковий рак *in situ*

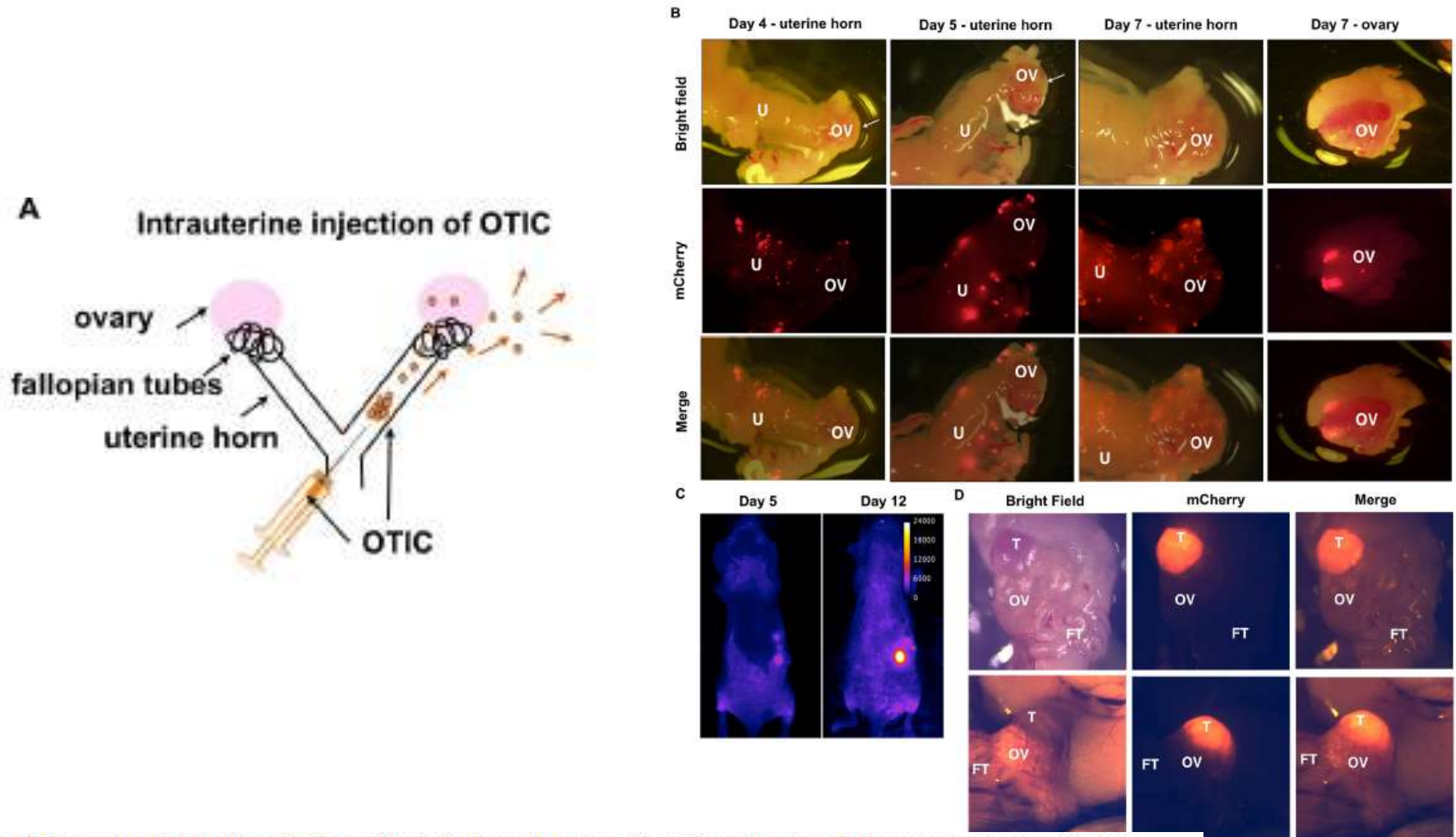
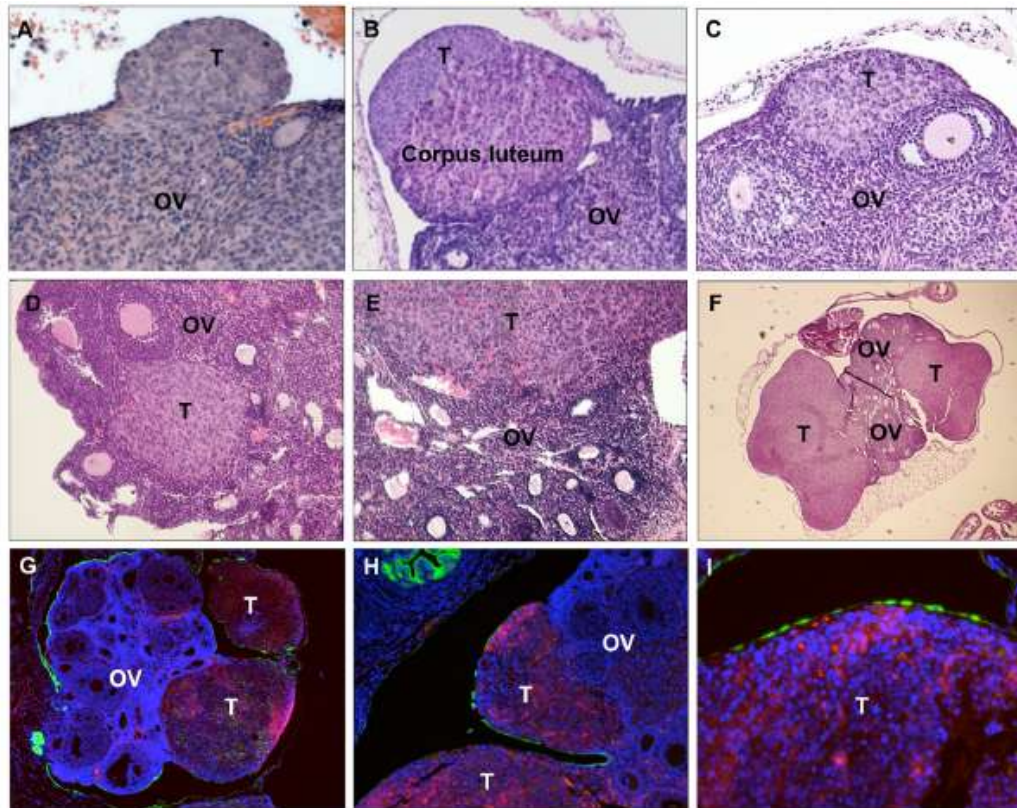


Figure 2 | The intrauterine injections of mCherry-OTICs form ovarian tumors. (A). A diagram illustrates the intrauterine injection of OTICs. (B). Representative images of mouse partial uterus horn and ovary after intrauterine injection of mCherry-OTICs. (C). In vivo live imaging of mouse with ovarian tumor formed by mCherry-OTICs. (D). Ovarian tumors examined with Fluorescent Stereo Microscope. (U, uterus horn. OV, ovary. FT, fallopian tubes. T, tumor.)

OTICs розташовувались поблизу жовтого тіла



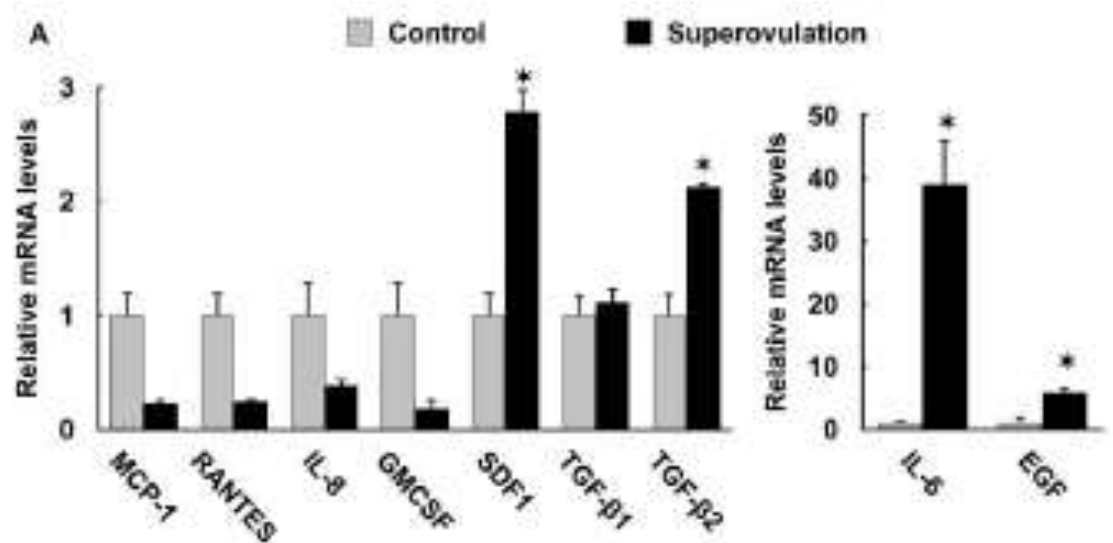
extra-ovarian malignant cells ascending from the uterus could form in situ ovarian tumors and further advance to metastatic tumors.

observation that cancer cells were present in close proximity to the corpus luteum suggested its possible role in the process of tumorigenesis and may explain the increase in ovarian tumors observed in superovulated mice

Figure 3 | Intrauterine injection of OTICs forms in situ ovarian cancer in superovulated mice. (A–F). H&E staining of mouse ovaries with tumors formed by OTICs. (G–I). Immunofluorescence staining of mouse ovaries with mCherry tumors. (Green, CK8. Red, mCherry. Blue, DAPI. OV, ovary. FT, fallopian tubes. T, tumor.)

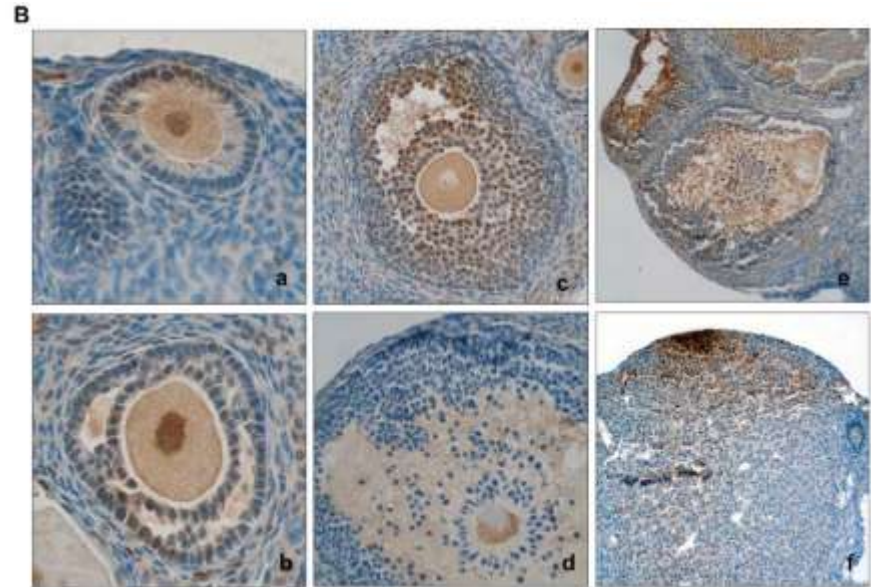
Що ж їх туди «заманює»?

- Овуляція - вироблення цитокінів, хемокінів:
 - Розрив фолікула, перебудова, інфільтрація імунними клітинами, ангиогенез, дозрівання ооцита
- Виявлено підвищені рівні певних цитокінів при овуляції – SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), TGF- β 2 (transforming growth factor), IL-6, EGF (epidermal growth factor)

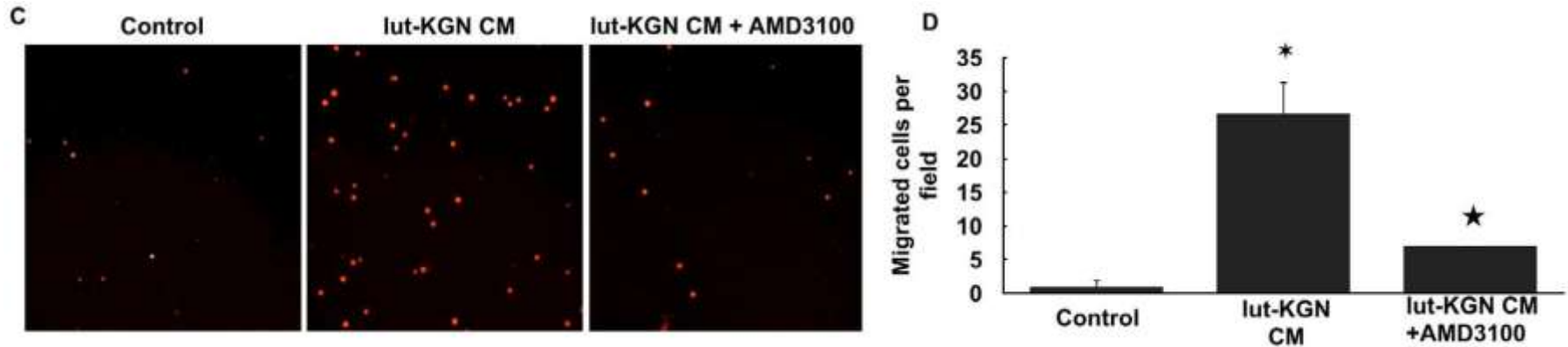


SDF-1

- Регулює безліч фізіологічних процесів
- Рецептор до SDF-1 (CXCR4) є в пухлинах яєчника
- Виявлено високі рівні SDF-1 в фолікулярній рідині, в гранульозних клітинах зрілих фолікулів, в клітинах жовтого тіла



Взаємодія SDF-1/CXCR4 відіграє важливу роль в міграції OTICs до яєчника



- Міграція злоякісних клітин *in vitro* посилюється середовищем, що містить клітини, подібні до гранульозних клітин (KGN) та пригнічується середовищем з інгібітором SDF-1/CXCR4 (AMD3100)

SDF-1 гранульозних клітин, рівень якого є підвищеним під час овуляції, стимулює міграцію злоякісних клітин до яєчника

+ "допомагає" йому TNF α - посилює міграцію злоякісних клітин, викликану SDF-1 - підвищує експресію CXCR4 в злоякісних клітинах, які стають більш чутливими до сигналів SDF-1

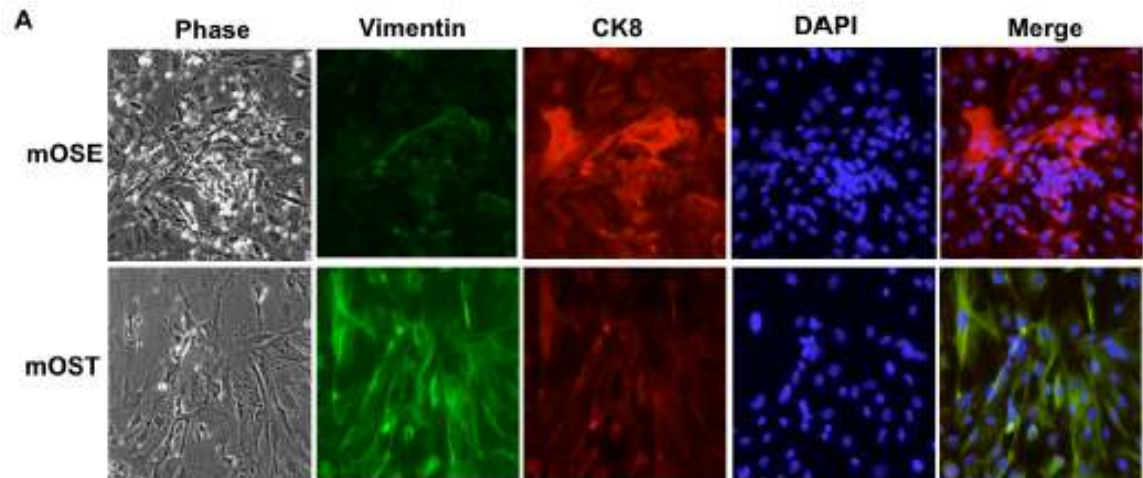
Роль стромы яєчника

- Розрив фолікула оголює строму яєчника, клітини якої виробляють позаклітинний матрикс (ЕСМ) – структурна підтримка фолікула, клітинна організація і зв'язок
- **Гіпотеза** – оголення ЕСМ під час овуляції створює доступ злоякісних клітин до занурення в яєчник і забезпечує оптимальну підтримку адгезії цих клітин

OTICs «прилипають» до стромальних клітин яєчника краще, ніж до інтактного поверхневого епітелія

mouse ovarian surface epithelial cells

mouse ovarian stromal cells



Since the ovarian stroma is exposed only when the surface epithelium ruptures during ovulation, it further suggests that ovulation may allow the adhesion of extra-ovarian malignant cells to the ovary.

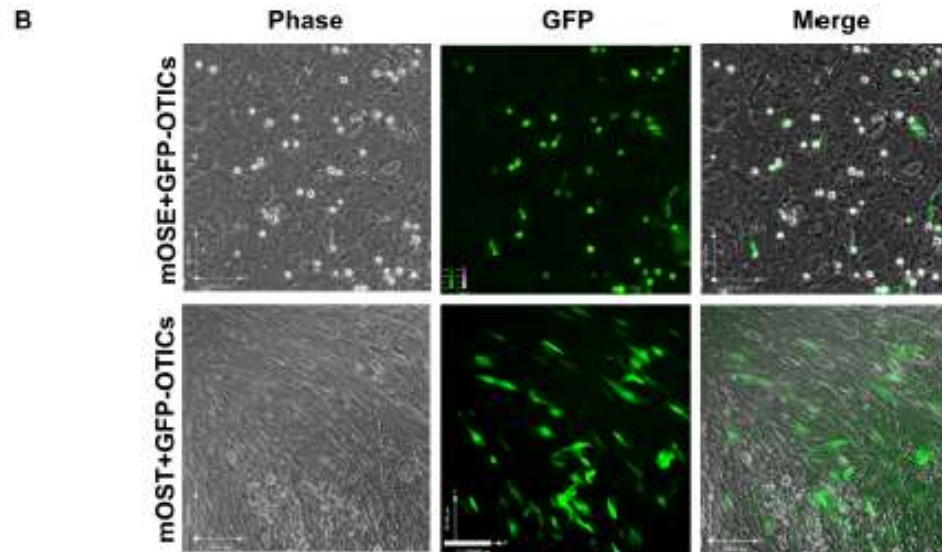
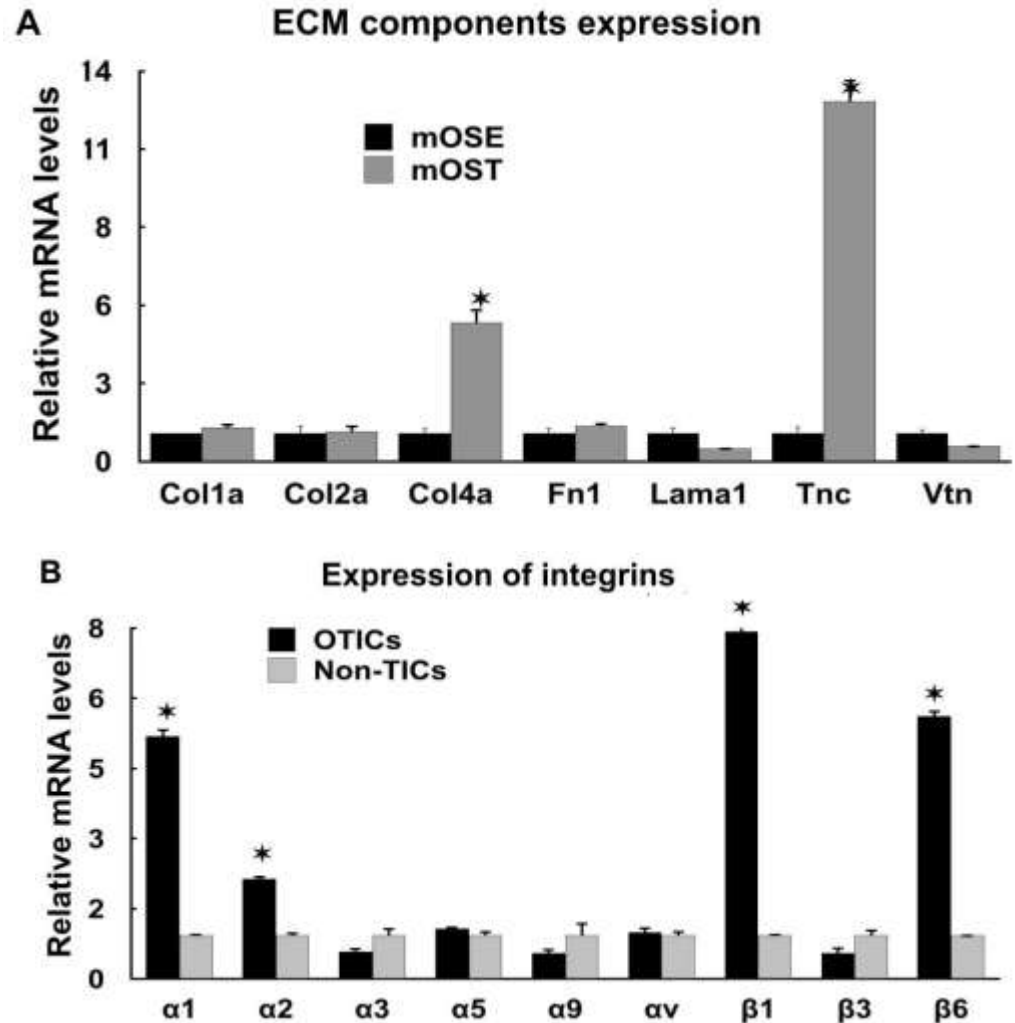


Figure 6 | OTICs adhere to ovarian stromal cells. (A). Immunofluorescence staining of mouse ovarian surface epithelial (mOSE) and mouse ovarian stromal (mOST) cells. (Green, vimentin. Red, CK8. Blue, DAPI.) (B). Images of the adhesion of GFP-OTICs to mOSE and mOST cells.

Який саме компонент ЕСМ зв'язує злоякісні клітини (OTICs)?

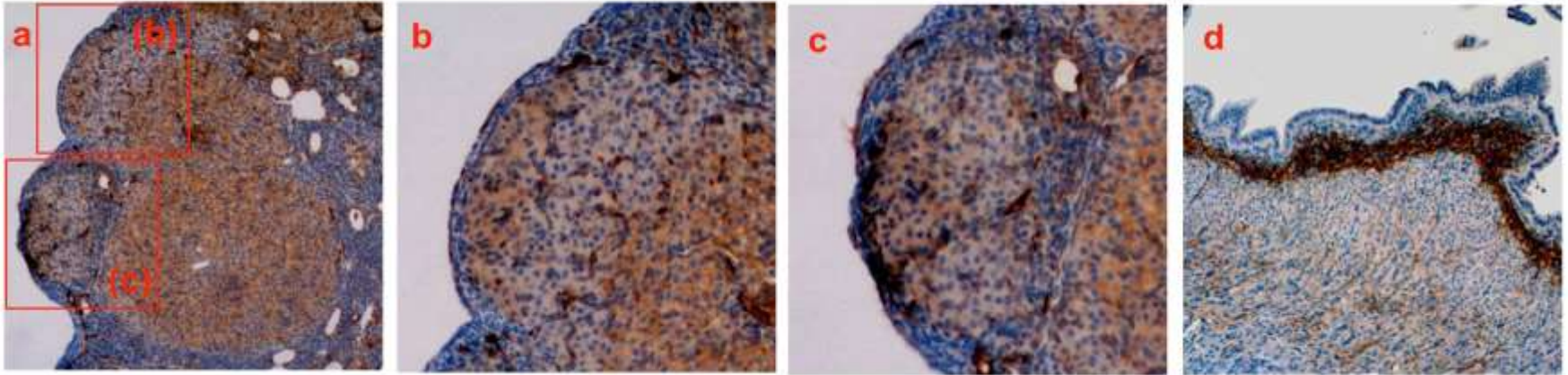
Collagen IV and tenascin C mRNA levels were significantly higher in mOST cells compared to mOSE cells

OTICs expressed higher levels of integrin $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ and $\beta 6$ mRNA than non-TICs. It is important to note that integrins $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ are the receptors for collagen IV and integrin $\alpha v\beta 6$ is the receptor for tenascin C, both of which are highly expressed in the ovarian stroma.



Строма яєчника багата на колаген IV саме в час розвитку жовтого тіла

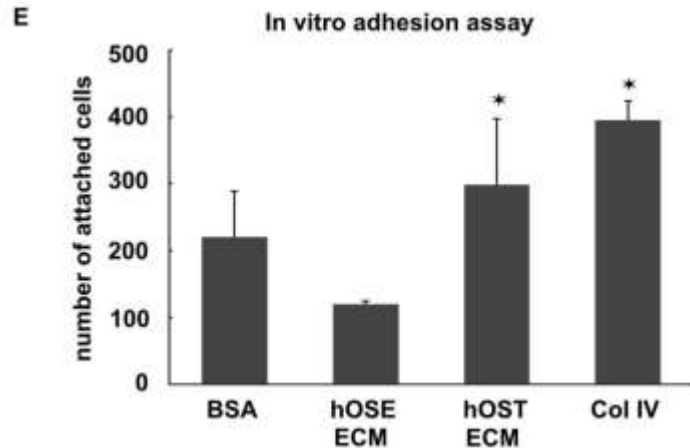
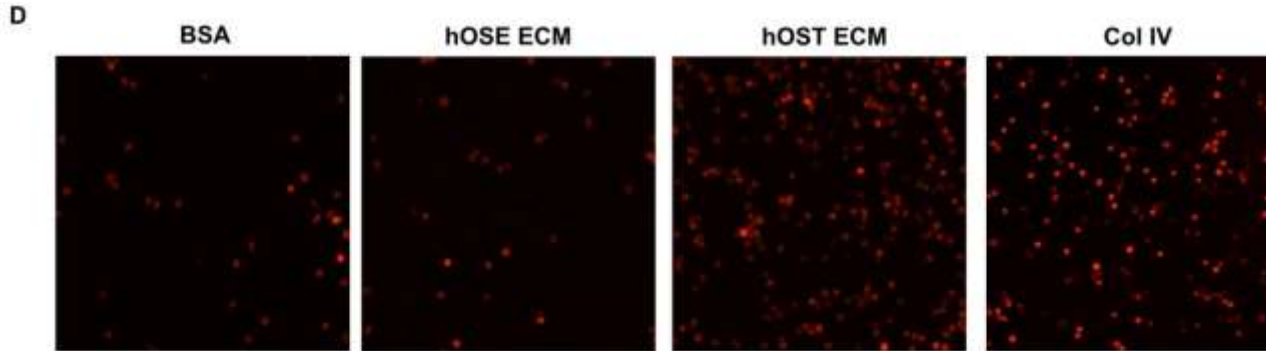
c



Поверхневий епітелій яєчника практично немає колагену IV

цікаво, що в МАТЦІ мишей так само

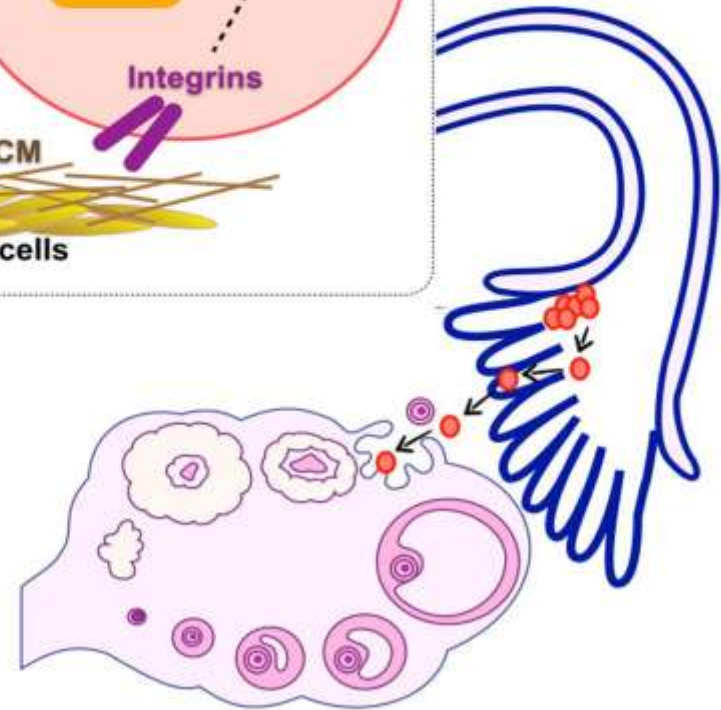
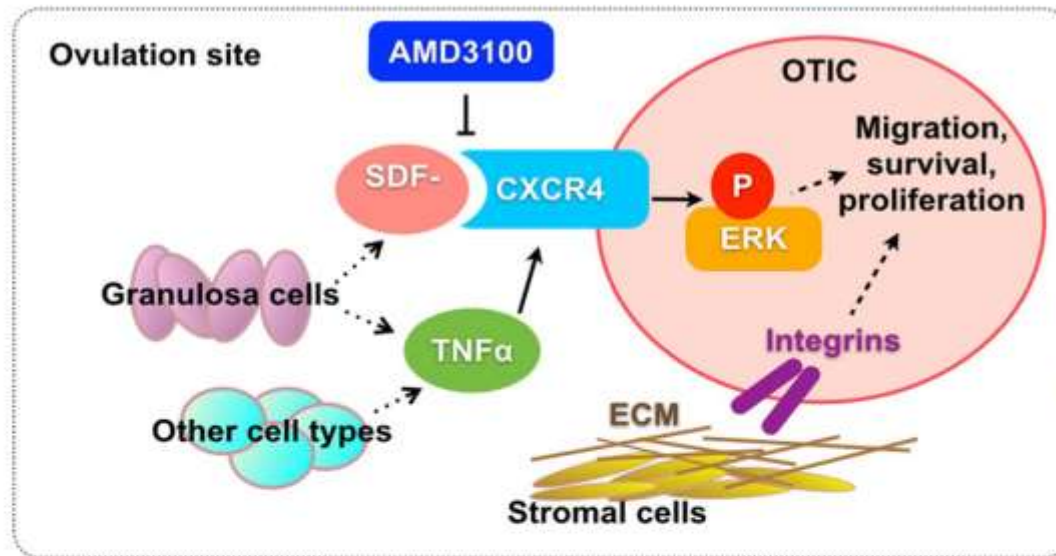
Те саме було підтверджено на клітинах ЛЮДИНИ



OTICs adhered better to the ECM derived from hOST cells than to the ECM derived from hOSE cells

significant numbers of OTICs adhered to the collagen IV coated surface

ECM secreted by ovarian stroma could provide a scaffold for the extra-ovarian malignant cells to adhere. Therefore, by causing the exposure of ovarian stroma ovulation may promote the adhesion of malignant cells to the ovary.



Зменшення експозиції стромы яєчників або блокування залучення злоякісних клітин до яєчника SDF-1 при овуляції може пригнітити утворення пухлини яєчника

Висновки

- Існує зв'язок між овуляцією і ризиком розвитку раку яєчника
- Овуляція (порушення епітелія яєчника (оголення строми), вивільнення хемокінів/цитокінів) сприяє міграції та адгезії злоякісних клітин до яєчника
- SDF-1 (що виробляється гранульозними клітинами) та колаген IV строми «вербують» злоякісні клітини до яєчника та сприяють туморогенезу
- В моделях дослідження пухлини яєчника завжди були інкапсульовані поверхневим епітелієм яєчника, що мало вигляд, подібний до ранніх стадій раку яєчника. Ймовірно, у людини пухлини, що діагностують як карциному *in situ*, походять з позаяєчникових джерел (перитонеум, маткові труби).

Нова парадигма

- Більшість раків яєчника походить з інших «місць» - може раку яєчників як такого взагалі не існує?..

