

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ УЧАСТЬ У КАНЦЕРОГЕНЕЗИ

Ю. Б. Чайковський¹, О. І. Дельцова², С. Б. Геращенко²

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця;
кафедра гістології та ембріології; 01601, Київ, просп. Перемоги, 34

²Івано-Франківський національний медичний університет;
кафедра гістології, цитології та ембріології;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

У статті розглянуті результати сучасних досліджень стовбурових клітин грудної залози. Наводяться переконливі дані про наявність трьох видів клітин-попередниць у грудній залозі для епітеліоцитів стінки вивідних проток, галактоцитів та міоепітеліоцитів. Обговорюється їх роль у виникненні злоякісних пухлин грудної залози.

Ключові слова: грудна залоза, стовбурові клітини, канцерогенез.

У грудній залозі дорослої людини і тварин виявлені стовбурові клітини, які були ізольовані згідно специфічних маркерів клітинної поверхні та трансплантовані *in vivo* в очищені від жиру ділянки. При серійних пересадках ці клітини виявили здатність до самооновлення [48, 53]. При вирощуванні стовбурових клітин грудної залози утворюються маммосфери, клітини яких експресують маркери стовбуровості і за своїми характеристиками відповідають “золотому стандарту” стовбурових клітин [3]. Встановлено, що стовбурові клітини грудної залози, які взяті під час другої половини вагітності і при лактації, при культивуванні формують маммосфери або двохвимірні культури епітелію грудної залози і після трансплантації також здатні повністю відтворювати грудну залозу [7, 35].

Первинні сфери в людини, в основному, містять рідкісні стовбурові клітини і клітини - попередниці, а вторинні і третинні сфери в результаті наступних пасажів – клітини-попередниці, отримані від спільного предка, але вже частково диференційовані. Сфери ферментативно і механічно дисоційовані і їх клітини можна згодом висівати і вирощувати далі [2].

J. Stingl et al. [21] ідентифікували три види і напрямки розвитку клітин-попередниць у грудній залозі: 1.Стовбурові клітини епітеліоцитів стінки вивідних проток, галактоцитів (молочних екзокриноцитів) та міоепітеліоцитів. 2. Біпотентні – клітини, унаслідок розвитку яких виростають “змішані” колонії в одному взірці клітин. В їхніх колоніях у центрі локалізуються епітеліоцити, а по периферії є клітини з маркером кератин14 (K14+), характерним для міоепітеліальних клітин. 3. *In vitro*

від біпотентних клітин відбувається послідовний перехід від клітин-попередниць до клітин переважно міоепітеліальної лінії. В їхніх стовбурових клітинах найбільш виразним є маркер Mus1+, який є досить консервативним РНК-білком. Спочатку він був визначений у дрозофіли і має здатність регулювати сенсорний розвиток органів і асиметричний поділ клітин. У ссавців Mus1 контролює сотні цілей, формуючи мережі для контролю над апоптозом, диференціацією, проліферацією і клітинним циклом. Mus1 виконує роль специфічного маркера стовбурових клітин і регулює рівновагу між самовідновленням і диференціацією. Надмірний вираз Mus1 пов'язаний із численними типами пухлин грудної залози, товстої кишки, медулобластоми і гліобластоми [24].

У міру диференціації в них з'являється EpCam і CD49f 9 (alpha6-integrin). Такі співвідношення характерні для мишей і людини [18]. Усі дослідники, які вивчали стовбурові клітини грудної залози, сходяться в думці, що зі стовбурових клітин грудної залози відтворюються дві клітинні лінії – епітеліальна і міоепітеліальна [47, 14, 27, 5, 31, 29, 29]. Але A. Van Keumeulen et al. [20] висловили думку про те, що мультипотентні стовбурові клітини виявляються тільки під час ембріонального маммогенезу, а після народження ці клітини стають уніпотентними.

Існують переконливі докази того, що стовбурові клітини і клітини/попередниці грудної залози локалізуються в нішах. Ніша захищає стовбурові клітини від неналежного поширення і спрямовує їхні основні функції. Ієрархічно – це стовбурові клітини, біпотентні клітини-попередниці, з яких розвиваються соматичні диференційовані клітини в часточках (галактоцити, молочні екзокриноцити) і протоках (епітеліоцити) залози та з другої лінії – міоепітеліальні клітини часточок і вивідних проток [32, 19]. Автори вважають, що стовбурова зона (ніша) локалізується у стінці внутрішньочасточкової протоки. Маркерами клітин-попередниць, з яких будуть розвиватися епітеліоцити проток і галактоцити є CD49f^{low}/-, EpCam+, Muc1+/β3integrin+, CD24+, K14-, K19+, а міоепітеліоцитів – MyoRP, CD49f+, Epam^{low}/-, CD24^{low}/-, K14+, K19-. При подальшому диференціюванні епітеліоцити проток експресують Muc1+, K6a+, K19, галактоцити – Muc1+, VCA-225+, K19+, міоепітеліоцити проток – K17+, K14+, а міоепітеліоцити часточок – WT1+, K14. При культивуванні утворювалися маммосфери, клітини яких здатні поділитися 4-6 разів без порушень. Тобто, усі клітинні лінії грудної залози можна отримати з однієї стовбурової клітини [10, 57]. Задля опису розвитку різних клітинних ліній і функціональних одиниць у грудній залозі R. Villadsen [56] запропонував термін “маммопоез”.

За останніми даними, маркерами стовбурових клітин грудної залози є Lin(-), CD29(i), CD24 (+/mod), CD 49f, CCC-1 [25, 30]. Автори вважають, що маркери OA4, SOX2, Nanog і BRCA-1 можуть звизити пошук стовбурових клітин. CD24+ – маркер стовбурових клітин грудної залози має великий ступінь вираженості в епітеліоцитах і слабкий – у міоепіте-

ліоцитах і схоже на те, що він відіграє роль у розгалуженні вивідних проток у морфогенезі [17]. За ступенем експресії CD24 розрізняють три популяції клітин: CD(-), CD24 слабо+ і CD24 високо+. К.Е. Sleeman et al. [12] ідентифікують ці клітини, як неепітеліальні (1), міоепітеліальні (2) і галактоцити (3).

У доповнення до характеристики клітин-попередниць слід додати, що стовбурові клітини грудної залози можуть бути збагачені у вигляді суспензії культур – маммосфер. Для цього підходять клітини з визначеними маркерами – CD44 (високий вміст) / CD24 (низький), тоді як клітини з CD24 (низький) / CD44 (низький) маммосфери не утворюють. Із кожним пасажом (від першого до четвертого) величина маммосфер зменшується, а проліферація і диференціація клітин зсувається в бік міоепітеліальних зі зростанням кількості старіючих клітин [39]. У клініці важливо визначити естроген-позитивні і естроген-негативні стовбурові клітини. Це необхідно для випробування нових лікарських засобів, які можуть прицільно вбивати стовбурові клітини раку грудної залози [44].

У нішах серед стовбурових клітин грудної залози, які диференціюються в епітеліоцити і міоепітеліоцити, містяться і клітини мезенхімального походження, що зберігаються протягом усього життя [54]. За певних умов останні можуть бути перепрограмовані на епітеліоцити і галактоцити [8]. Макрофаги, які тут визначаються, беруть участь у нормальному морфогенезі грудної залози [45]. Клітини стовбурової ніші розвиваються в тісній взаємодії з позаклітинним матриксом (колаген і гіалуронова кислота) [1].

Вважають, що ніші стовбурових клітин змінюються в залежності від стадії розвитку і гормонального середовища [9], оскільки грудна залоза є унікальним органом, який після народження розвивається під постійним контролем системних гормонів. Статеві гормони є основними детермінантами активації стовбурових клітин. Особливий тип стовбурових клітин визначається в грудній залозі під час вагітності. Стероїдні гормони діють паракринно, що викликає в клітинах зміни, які полягають у виробленні нових стимулів, що призводять до зміни поведінки клітин, необхідної для морфогенезу і диференціювання. Гормони можуть викликати і негативні зрушення в нішах стовбурових клітин [50]. Стовбурові клітини грудної залози модернізуються з кожною вагітністю, тому ризик раку молочної залози зростає зі збільшенням кількості менструальних циклів до першої вагітності [36, 28].

Сигнальними шляхами для росту і диференціації стовбурових клітин вважають Wnt, Hedgehog, Notch- та інші [15]. Wnt/ β -катенін сигнальний шлях загалом бере участь у забезпеченні населення клітин-попередниць у шкірі, кишці та інших тканинах, а його аберентна активація може стати причиною виникнення пухлин. У грудній залозі така активація призводить до передчасної тубуло-альвеолярної диференціації і викликає аденокарциноми. Інші сигнали є специфічними для груд-

ної залози – amphiregulin і RANKL [50]. Останній є паракринним медіатором прогестеронового мітогенетичного сигналу, виявлений у мишей і в людини, викликає проліферацію клітин грудної залози. У нормі він регулюється і обмежується власне організмом, тому слід жорстко контролювати RANKL-шлях, щоб уникнути гіперпластичних змін у грудній залозі [55, 42, 37].

Notch-шлях бере також участь у розвитку раку грудної залози [22, 43]. Сигнальний шлях Hedgehog у нормі є основним регулятором багатьох фундаментальних процесів в ембріональному розвитку хребетних, у тому числі і в забезпеченні життєздатності стовбурових клітин, клітинної диференціації, полярності і їхньої проліферації, а його активація може призвести до туморогенезу в напрямку базальноклітинної карциноми і медулобластоми. Цільове гальмування цього сигнального шляху може бути ефективним в лікуванні і попередженні багатьох типів злоякісних пухлин грудної залози [26].

Окремо слід окреслити значення міоепітеліальних клітин грудної залози. Міоепітеліальні клітини локалізуються назовні від альвеолярних галактоцитів у часточках залози та зовні від епітеліоцитів вивідних проток [34]. У нормі міоепітеліоцити складають несутільний шар клітин, який є свого роду кордоном між проліферуючими епітеліальними клітинами і стінкою кровоносних мікрогемосудин і забезпечує епітеліо-стромальні взаємовідношення. У міоепітеліальних клітинах виявили маркери епітеліоцитів (цитокератин-5), залозистих клітин (цитокератин 8/18-19) і гладких міоцитів (альфа-актин) [16]. Пізніше ці ж автори, розширивши дослідження міоепітеліальних клітин, встановили в них експресію CD10+, SMA, SMM-NC і Calponin [6].

Міоепітеліальні клітини отримали назву "природних супресорів" пухлин. Але під час розвитку і прогресування пухлини вони втрачають свої властивості, їх стає мало і пухлина стає інвазивною [40]. Раніше було висловлено припущення, що міоепітеліальні клітини можуть моделювати пухлинну інвазію, контролюючи експресію гена матричних металопротейназ [41]. S.H. Barsky, N.J. Karlin [4] показали, що міоепітеліоцити виділяють ряд молекулярних супресорів, включаючи велику кількість інгібіторів різних протеїназ та інгібіторів ангиогенезу. Міоепітеліальним клітинам відводять велику роль у розвитку "базальноклітинного раку" грудної залози [13]. У дорослих міоепітеліоцити грудної залози мають спільну стовбурову клітину з епітеліоцитами.

Інтерес до стовбурових клітин грудної (молочної) залози стимулюється через їхню потенційну роль у раку грудей [23]. Від типу стовбурових клітин залежить прогноз ризику і перебігу цього захворювання [33]. Вони мають свої особливості, які скоріше за все залежать від мутацій у генах [49]. Ракові стовбурові клітини були виявлені в пухлинах різних органів людини, у тому числі і в грудній залозі [38].

Ракові стовбурові клітини характеризуються онкогенними властивостями і здатністю до самовідновлення, утворюють диференційованих нащадків і в них розвивається резистентність до протиракової терапії. Ракові стовбурові клітини використовують такі самі сигнальні шляхи, що й у нормі – Wnt, Notch, Hedgehog, тобто мають багато спільного з нормальними стовбуровими клітинами [46, 51, 52]. Ці стовбурові клітини з фенотиповою пластичністю характеризуються неоднорідністю і резистентністю до лікувальних засобів. Виявлення рис їхньої будови може привести до більш ефективної боротьби з пухлинними захворюваннями, спрямовуючи лікування на найагресивніші клітини [11]. Із цієї позиції виявлення раку стовбурових клітин є одним із пріоритетів дослідження раку грудної залози.

Таким чином, у дорослих у грудній залозі є ніші зі стовбуровими клітинами і клітинами-попередницями, які експресують відповідні маркери і розвиваються згідно сигнальних шляхів у галактоцити, епітеліоцити вивідних проток і міоепітеліоцити. Знання закономірностей проліферації і диференціювання цих клітин, визначення ракових стовбурових клітин має велике значення для розуміння процесів неоморфогенезу з утворенням пухлин грудної залози та їх коректного, патогенетичного лікування.

Література

1. A multifunctional 3D co-culture system for studies of mammary tissue morphogenesis and stem cell biology / J.J.Campbell, N.Davidenko, M.M.Caffared [et al.] // PLo One. – 2011. – Vol.6(9). – P. e25661.
2. A protocol to quantify mammary early common progenitors from long-term mammosphere culture / F.Bachelard-Cascales, M.Chapellier, E.Delay [et al.] // Curr. Protoc. Stem Cell Biol. – 2012. – Chapter 1: Unit 1E. – P. 7.
3. Bandyadhyay A. Stem/Progenitor cells in murine mammary gland: isolation and functional characterization / A.Bandyadhyay, Q.Dong, L.Z.Sun // Methods Mol. Biol. – 2012. – Vol.879. – P. 179-193.
4. Barsky S.H. Myoepithelial cells: autocrine and paracrine suppressors of breast cancer progression / S.H.Barsky, N.J.Karlin // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. – 2005. – Vol.10(3). – P. 249-260.
5. Blanpain C. Epithelial stem cells: turning over new leaves / C.Blanpain, V.Horsley, E.Fuch // Cell. – 2007. – Vol. 128(3). – P. 445-458.
6. Boker W. Anatomy of the breast / W.Boker, D.Hungermann, T.Decker // Pathologie. – 2009. – Vol. 30(1). – P. 6-12.
7. Both B.W. Alveolar progenitor cells develop in mouse mammary glands independent of pregnancy and lactation / B.W.Both, C.A.Boulanger, G.H.Smith // J. Cell Physiol. – 2006. – Vol. 212(3). – P. 729-736.
8. Boulanger C.A. Reprogramming cell fates in the mammary microenvironment / C.A.Boulanger, G.H.Smith // Cell Cycle. – 2009. – Vol. 8(8). – P. 1127-1132.

9. Briskin C. Stem cells and the stem cell niche in the breast: an integrated hormonal and developmental perspective / C.Briskin, S.Duss // *Stem Cell Rev.* – 2007. – Vol. 3(2). – P. 147-156.
10. Bruno R.D. Functional characterization of stem cell activity in the mouse mammary gland / R.D.Bruno, G.H.Smith // *Stem Cell.* – 2011. – Vol. 7(2). – P. 238-247
11. Cancer stem cell markers in breast neoplasias: their relevance and distribution in distinct molecular subtypes / F.Schmitt, S.Ricardo, A.F.Viera [et al.] // *Virchows Arch.* – 2012. – Vol. 460(6). – P. 545-553.
12. CD24 staining of mouse mammary gland cells defines luminal epithelial, myoepithelial/basal and non-epithelial cells / K.E.Sleeman, H.Kendrick, A.Ashworth [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2006. – Vol. 8(1). – P. R7.
13. Clarke C. Myoepithelial cells: pathology, cell separation and markers of myoepithelial differentiation / C.Clarke, J.Sandle, S.R.Lakhani // *J.Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 2005. – Vol.10(3). – P. 273-280.
14. Clayton H. Growth and differentiation of progenitor/stem cells derived from the human mammary gland / H.Clayton, J.Titley, M.Vivanco // *Exp. Cell Res.* – 2004. – Vol.297(2). – P. 444-460.
15. Chepko G. Ultrastructure of the putative stem cell niche in rat mammary epithelium / G.Chepko, R.B.Dickson // *Tissue Cell.* – 2003. – Vol. 35(2). – P. 83-93.
16. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept / W.Boker, R.Moll, C.Poremba [et al.] // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82(6). – P. 737-744.
17. Cremers N. Loss of CD24 expression promotes ductal branching in the murine mammary gland / N.Cremers, M.A.Deugnier, J.Sleeman // *Cell Mol. Life Sci.* – 2010. – Vol. 67(13). – P. 2311-2322.
18. Deciphering the mammary epithelial cell hierarchy / J.Stingl, A.Raouf, P.Eirew [et al.] // *Cell Cycle.* – 2006. – Vol. 5(14). – P. 1519-1522.
19. Delineating the epithelial hierarchy in the mouse mammary gland / M.L.Asselin-Labat, F.Vaillant, M.Shakleton [et al.] // *Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol.* – 2008. – Vol. 73. – P. 469-478.
20. Distinct stem cells contribute to mammary gland development and maintenance / A.Van Keymeulen, A.S.Rosha, M.Ontsset [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 479(7372). – P. 189-193.
21. Epithelial progenitors in the normal human mammary gland / J.Stingl, A.Raouf, J.T.Emerman [et al.] // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 2005. – Vol. 10(1). – P. 49-59.
22. Farmie G. Mammary stem cells and breast cancer – role of notch signaling / G.Farmie, R.B.Clarke // *Stem Cell Rev.* – 2007. – Vol. 3(2). – P. 169-175.
23. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell / M.Shakleton, F.Vaillant, K.J.Simpson [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 439(7072). – P. 84-88.

24. Glazer R. Musashi 1: an RBP with vesatile functions in normal and cancer stem cells / R.Glazer, D.T.Vo, L.O.Penalva // *Front. Diosci.* – 2012. – Vol.17. – P. 54-64.
25. Guest I. Preparation of epithelial and mesenchimal stem cells from murine mammary gland / I.Guest, Z.Ilic, J.Ma // *Curr. Protoc. Toxicol.* – 2011. – Chapter 22: Unit 22. – P. 3.
26. Gupta S. Targeting the Hedgehog pathway in cancer / S.Gupta, N.Takebe, P.Lorusso // *Ther. Adv. Med. Oncol.* – 2010. – Vol.2(4). – P. 237-250.
27. Holland M.S. The cellular perspective on mammary gland development stem/progenitor cells and beyond / M.S.Holland, R.E.Holland // *J. Dairy Sci.* – 2005. – Vol.88. Sup.1. – P. E1-8.
28. Joshi P.A. Active allies: hormone, stem cells and the niche in adult mammapoiesis / P.A.Joshi, M.A.Di Grappa, R.Knokha // *Trends Endocrinol. metab.* – 2012. – Vol.23(6). – P. 299-309.
29. Joshi P.A. Mammarystem cell comedrum: is it unipotent or multipotent / P.A.Joshi, R.Knokha // *Breast Cancer Res.* – 2012. – Vol.14(2). – P. 305.
30. Kaimala S. Mammary gland stem cells: more puzzles than explanation / S.Kaimala, S.Bisana, S.Kimar // *J. Biosci.* – 2012. – Vol.37(2). – P. 349-358.
31. Keller P.J. Stem cells maintance of the mammary gland: it takes two / P.J. Keller, L.M. Arendt, C. Kuperwasse // *CellStem Cell.* – 2011. – Vol.9(6). – P. 496-497.
32. La Barge M.A. Of microenvironments and mammary stem cells / M.A.La Barge, O.W.Petersen, M.J.Bissel // *Stem Cell Rev.* – 2007. – Vol.3(2). – P.137-146.
33. Maintenance of cell type diversification in the human breast / A.J.Fridriksdottir, R.Villadsen, T.Gudjonsson [et al.] // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* – 2005. – Vol. 10(1). – P. 61-74.
34. Mammary gland development: Role of basal myoepithelial cells / M.M. Faraldo, I. Taddei-De Hosseraye, J. Teuliere [et al.] // *J. Soc. Biol.* – 2006. – Vol. 2000(2). – P. 193-198.
35. Matulka L.A. Parity-induced mammary epithelial cells are multipotent and express cell surface markers assosiated with stem cells / L.A.Matulka, A.A.Triplet, K.U.Wagner // *Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 303(1). – P. 29-44.
36. Molyneux G. Mammary stem cells and breast cancer / G.Molyneux, J.Regan, M.J.Smally // *Cell Mol. Life Sci.* – 2007. – Vol.64(24). – P. 3248-3260.
37. Obr A.T. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer / A.T.Obr, D.P.Edwards // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 357(1-2). – P. 4-17.
38. Oliveira L.R. Stem cells in human breast cancer / L.R.Oliveira, S.S.Jeffrey, A.Ribeiro-Silva // *Histol. Histopathol.* – 2010. – Vol. 25(3). – P. 371-385.
39. Phenotypic and functional characterization of human mammary stem/progenitor cells in long term culture / D.Dey, M.Saxena, A.N.Paranijape [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4(4). – P. e5329.

40. Polyak K. Do myoepithelial hold the key for breast tumor progression? / K.Polyak, M.Hu // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. – 2005. – Vol. 10(3). – P.231-247.
41. Primary breast myoepithelial cells exert an invasion-suppressor effect on breast cancer cells via paracrine down-regulation of MMP expression in fibroblasts and tumor cells / J.L. Jones, J.A. Shaw, J.H. Pringle [et al.] // *J. Pathol*. – 2003. – Vol. 201(4). – P. 562-572.
42. RANK ligand mediates progesterin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis / E. Gonzalez-Suarez, A.P. Jacob, J. Jones [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 468(7320). – P. 103-107.
43. Reedijk M. Notch signaling and breast cancer / M.Reedijk // *Adv. Exp. Med. Biol*. – 2012. – Vol. 427. – P. 241-247.
44. Regan J. Prospective isolation and functional analysis of stem and differentiated cells from the mouse mammary gland / J.Regan, M.Smalley // *Stem Cell Rev*. – 2007. – Vol. 3(2). – P. 124-136.
45. Resident macrophagus influence stem cell in the mammary gland / D.E.Gyorki, M.L.Asselin-Labat, N. van Rooigen [et al.] // *Breast Cancer Res*. – 2009. – Vol. 11(4). – P. R62.
46. Shared signaling pathways in normal and breast cancer stem cells / G.K.Malhotra, X.Zhao, H.Band [et al.] // *J. Carcinog*. – 2011. – Vol. 10. – P. 38.
47. Smith G.H. Mammary epithelial stem cells / G.H.Smith, G.Chepko // *Microsc. Res. Tech*. – 2001. – Vol. 15(2). – P. 190-203.
48. Smith G.H. Mammary stem cells come of age, prospectively / G.H.Smith // *Trends Mol. Med*. – 2006. – Vol. 12(7). – P. 287-289.
49. Stem cells in normal mammary gland and breast cancer / J.Luo, X.Jin, T.Ma [et al.] // *Am. J. Med. Sci*. – 2010. – Vol. 339(4). – P. 366-370.
50. Tanos T. What signals operate in the mammary? / T.Tanos, C.Brisken // *Breast Dis*. – 2008. – Vol. 29. – P. 69-82.
51. Targening cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways / N.Takebe, P.J.Harris, R.Q.Warren [et al.] // *Nat. Rev. Clin. Oncol*. – 2011. – Vol. 8(2). – P. 97-106.
52. Targeted activation of beta-catenin signaling in basal mammary epithelial cell effects mammary development and leads to hyperplasia / J.Teuliere, M.M.Faraldo, M.A.Deugnier [et al.] // *Development*. – 2005. – Vol.132(2). – P. 267-277.
53. The emerging picture of the mouse mammary stem cell / F.Vaillant, M.L.Asselin-Labat, M.Shackleton [et al.] // *Stem Cell Rev*. – 2007. – Vol. 3(2). – P. 114-123.
54. The mouse mammary microenvironment redicts mesoderm-derived bone marrow cells to a mammary epithelial progenitor cell fate / C.A.Boulander, R.D.Bruno, M.Rosu-Myles [et al.] // *Stem Cell*. – 2012. – Vol.21(6). – P. 948-954.

55. The RANKL signaling axis is sufficient to elicit ductal side-branching and alveologenesis in the mammary gland of virgin mouse / R.Fernandez-Valdivia, A.Mukherjee, Y.Ying [et al] // Dev. Biol. – 2009. – Vol.328(1). – P. 127-139.
56. Villadsen R. In search of a stem cell hierarchy in the human breast and its relevance to breast cancer evolution / APMIS. – 2005. – Vol.113(11-12). – P. 903-921.
57. Visvader J.E. Murine mammary epithelial stem cells: discovery, function, and current status / J.E.Visvader, G.H.Smith // Cold Sprinh. Harb. Perspect. Biol. – 2011. – Vol. 3(2). – P.55-58.

BREAST STEM CELLS AND THEIR PARTICIPATION IN CARCINOGENESIS

Yu. B. Chaikovsky¹, O. I. Deltsova², S. B. Geraschenko²

¹National Medical University by O.O. Bogomolets; department of histology and embryology; 01601, Kyiv, Victory boulevard, 34

²Ivano-Frankivs'k National Medical University; department of histology, cytology and embryology; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str., 2

The results of contemporary researches of breast stem cells are considered in the article. Cogent arguments for the presence of three types of progenitor cells – for myoepithelial cells, epithelium of ducts and epithelial cells of mammary gland are given. Their role in the origin of breast cancer is discussed.

Key words: breast, stem cells, carcinogenesis.