

## NÁDOROVÉ KMENOVÉ BUŇKY A „NICHE“ – JAKO LIMITUJÍCÍ FAKTOR KARCINOGENEZE.

### TUMOR STEM CELLS AND „NICHE“ - A LIMITING FACTORS OF THE CARCINOGENESIS.

ANSORGOVÁ V.<sup>1</sup>, MAČINGOVÁ Z.<sup>1</sup>, PRIESTER P.<sup>1</sup>, MOKRÝ J.<sup>2</sup>, FILIP S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE, UNIVERZITA KARLOVA PRAHA, LÉKAŘSKÁ FAKULTA A FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

<sup>2</sup> ÚSTAV HISTOLOGIE A EMBRYOLOGIE, UNIVERZITA KARLOVA PRAHA, LÉKAŘSKÁ FAKULTA HRADEC KRÁLOVÉ

#### Souhrn

Vznik nádoru je stále více spojován s poruchou kmenových buněk. Dle této teorie může karcinom vzniknout z normálních tkáňových kmenových buněk nebo časných progenitorových buněk. V současné době existuje mnoho důkazů o tom, že mikroprostředí reguluje tkáňovou specifitu, proces reparace, ale i proces karcinogeneze. Náš článek má za cíl doplnit základní představu o karcinogenezi s pohledu kmenových buněk a nádorových kmenových buněk - jako potenciálních původců vzniku nádorů. Připojujeme se k názoru, že nádor lze tedy považovat za abnormální „orgán“, kde růst nádorových buněk řídí vzácná subpopulace nádorových kmenových buněk, které mohou umožnit vznik jak většímu počtu nádorových buněk, tak non-tumorigenním rakovinným buňkám. To vše spolu kompletně souvisí a ve spojení s mikroprostředím můžeme hovořit o limitujících faktorech karcinogeneze. Tento pohled do biologie tumoru upozorňuje na nedostatky současné terapie nádorů. Je tedy pravděpodobné, že pro vyléčení nádorů bude nutné zaměřit se jak na samotné nádorové kmenové buňky tak na mikroprostředí. Z toho vyplývá, že tento komplementární vztah musíme brát jako limitující faktor pro pochopení karcinogeneze ale také pro další strategii léčby – homing therapy (léčba na míru) s využitím kmenových buněk.

**Klíčová slova:** nádorové kmenové buňky, plasticita, diverzita, mikroprostředí, karcinogeneze.

#### Summary

Presently, the view of tumor development is increasingly linked up with disorders of stem cells, no matter whether they are normal tissue stem cells or early progenitor cells. There is much evidence now that microenvironment regulates tissue specificity, reparation process as well as process of carcinogenesis. The aim of this paper is to enlarge the basic knowledge of carcinogenesis and show the role of stem cells and tumor stem cells as potential primary source of tumor development. We support the view that tumor may be considered an abnormal „organ“ where the growth of tumor cells is controlled by a rare subpopulation of tumor stem cells giving rise to both greater number of tumor cells and non-tumorigenic tumor cells. This all is complementary and in connection with microenvironment we can speak about limiting factors of carcinogenesis. This insight into the tumor biology shows the shortcomings of recent tumor therapy. Therefore, most likely for effectual tumor therapy, attention should be given to both tumor stem cells and microenvironment. Consequently, this complementary relationship should be considered a limiting factor for understanding of carcinogenesis and also for further therapeutic strategy - homing therapy (tailored therapy) with the use of stem cells.

**Key words:** tumor stem cells, plasticity, diversity, microenvironment, carcinogenesis.

#### Úvod

Kmenové buňky jsou jedním z důležitých faktorů udržování homeostázy tkání v těle. Platí to jak pro tkáň s rychlou a pomalou obměnou buněk, tak pro proces reparace, ale také pro proces např. karcinogeneze (1,2,3). Kmenové buňky mají vlastní identitu, jsou pod přísnou kontrolou vnitřních a vnějších faktorů, ale zároveň představují určitý stav rezidentní tkáň. Proto obecná definice kmenových buněk je velice obtížná. V případě, že se pokusíme definovat kmenovou buňku, vystavujeme se riziku, že tato definice nebude přesná a to z důvodů, že definujeme kmenovou buňku pomocí např. morfologických znaků, nebo povrchových markerů atd. Kmenové buňky jsou pod pří-

nou kontrolou vnitřních i vnějších faktorů a předpokládá se, že ztráta této kontroly je klíčovým krokem v procesu karcinogeneze (1). Je stále více důkazů, že iniciace karcinogeneze je výsledkem akumulativních onkogenních mutací u kmenových buněk nebo jejich progenitorů hodnocená jako ztráta vnitřní kontroly a pak následuje modifikace okolního mikroprostředí jako ztráta vnější kontroly (2,4). V současné době je znova studována domněnka, že zastavení maturace u diferenciaci kmenových buněk je společnou cestou pro buněčný původ např. teratokarcinomu (5,6). Některé studie opět oživily zájem o patologii cílových buněk, kde kmenové buňky nebo progenitorové buňky jsou patrně primárním cílem v procesu karcinogeneze.

Velká část informací pochází ze studií o hemopoetických kmenových buňkách (HSCs) a leukemických kmenových buňkách (1). Kromě toho se již prokázalo, že karcinom v různých orgánech obsahuje podskupinu nádorových buněk s vlastnostmi kmenových buněk, které se mohou samy obnovovat a diferencovat tak, aby generovaly fenotypicky odlišné nádorové buňky s omezeným proliferacním potenciálem. Důkazy, že tumory obsahují právě kmenové buňky nebo buňky, které získaly vlastnosti kmenových buněk podtrhuje důležitost pochopit jak vnitřní a vnější dráhy kontrolují osud kmenových buněk a jejich spojení s karcinomem (3,7). Nádorové kmenové buňky tedy také představují určitý stav homeostázy v čase. Podle našich představ nelze oddělit fenomén plasticity nádorových a normálních kmenových buněk (2,3). V našem sdělení uvažujeme nad otázkou: Jakou roli hrají komplementárně se doplňující vztahy mezi kmenovými buňkami, nádorovými kmenovými buňkami a mikroprostředím v procesu karcinogeneze.

### Nádorové kmenové a progenitorové buňky

Kmenové a nádorové buňky sdílejí řadu shodných rysů. V obou případech se jedná o nediferencované elementy s neomezenou proliferacní aktivitou – lze je pokládat za nesmrtelné. Selektované buňky je možné klonálně expandovat. Za určitých okolností jsou oba tyto typy buněk schopny migrovat tkáněmi a uhnízdit se v novém *niche*. V porovnání s jinými buňkami mají kmenové buňky relativně dlouhý život. Mají proto více možností akumulovat četné mutace, které mohou navodit zvýšenou buněčnou proliferaci a vznik nádorů. Poslední nálezy dokonce dokládají, že nádory rostou díky aktivitě několika málo kmenových buněk, které produkují další proliferující progenitorové buňky (2,8).

Obecně se nádorové elementy pokládají za nediferencované, případně dediferencované buňky. Pravdou je však skutečnost, že i nádory jsou tvořeny buňkami, které jsou více či méně diferencované, přičemž míra a rozsah diferenciace se mezi jednotlivými nádory liší. Můžeme tedy s určitou nadsázkou říci: „Kmenové buňky jsou k produkci nádorů předurčeny“. Toto tvrzení vychází z předpokladu, že kmenová buňka je trvalou komponentou tkáně a pokud dojde k jejímu zvratu, produkuje taková buňka neustále malformované potomstvo, které se postupně v tkáni rozrůstá. Navíc chování kmenové buňky ve tkáních za normálních okolností reguluje tkáňové mikroprostředí, tzv. *niche*. Pokud je toto mikroprostředí porušeno, např. chronicky probíhajícím zánětem, může tato alterace vést k chronické aktivaci jinak normální kmenové buňky, jejíž proliferace začne vytvářet nádorovou masu. Podobná situace zřejmě nastává i tehdy, když kmenová buňka zabloudí do prostředí, kam nepatří (2,3,9).

V současné době se stále více mluví o nádorech jako o onemocnění souvisejícím s kmenovými buňkami. Některé pochody související s normální regulací tkáňové reparace mohou mít souvislost s karcinogenezí. Znalost propojení regulačních mechanismů mezi nádorem a příkladně chronickým tkáňovým poškozením je v současné době stále více uznávána. Příkladem může být Wnt signální dráha, kterou známe z tkáňové regenerace. Proces obnovy kmenových

buněk a nádorový růst může dohromady vytvořit jednotný pohled na karcinogenezi a v současné době je tento fakt diskutován na mnoha úrovních (10,11,12).

Obecně se věří, že kvůli délce a specifickým sebeobnovujícím vlastnostem mají kmenové buňky větší sklon akumulovat karcinogenní mutace ve srovnání s krátce žijícími a více diferencovanými buňkami a jsou tedy ideálním cílem pro karcinogenní proces. Vysoká rychlost buněčné obměny (dny/týdny) u mnoha orgánů a skutečnost, že k iniciaci karcinomu dochází během měsíců, let nebo i desetiletí indikuje, že kmenové buňky v těchto orgánech jsou primárním cílem pro začátek karcinogenního procesu, který může souviset např. s procesem reparace tkání, tak jak to dokumentují i některé naše teoretické úvahy (2,3,13).

Ze studií *in vitro* je známo, že jen malá část nádorových buněk je na rozdíl od normálních kmenových či progenitorových buněk schopná tvořit kolonie (14,15), jak můžeme pozorovat např. u hematopoetického systému. Tento jev můžeme vysvětlit tím, že i když buňka v tumoru (tumor mass) má schopnost vytvářet kolonie nebo nové tumory, je pravděpodobnost, že se tak zachová velmi malá. Otázkou tedy je jak se zde uplatňuje mikroprostředí – *niche*? Můžeme tedy uvažovat o vlivu *niche*, jako o jednom z limitujících faktorů karcinogeneze? Asi ano, ale mechanismy, které to umožňují nejsou zatím zcela známy.

V současné době můžeme pohlížet na nádorové kmenové buňky z několika aspektů. Můžeme si je představit jako embryonální nádorové buňky (embryonal tumor cells), které se spontánně odvozují od primordiálních zárodečných buněk. Příkladem jsou teratomy, které se běžně vyskytují v ovariu, kde vznikají z oocytů, které podstoupily partenogenetickou aktivaci, která vede k vytvoření dezorganizované embryonální tkáně (16). Podobné tumory mohou vznikat i v testes, ale proti benigním tumorům v ovariu jsou tyto tumory vysoce maligní a nazývají se teratokarcinomy a tyto tumory jsou klasickými tumory kmenových buněk (17). Ačkoliv studie o teratokarcinomech poskytly cenné informace o nádorových kmenových buňkách, musíme zde zmínit také další onemocnění jakým je leukémie. Důkaz přítomnosti kmenových buněk u hematologických malignit pocházely ze studií při měření klonogenního potenciálu např. mouse spleen colony forming assays (CFU-S). Tyto studie prokázaly existenci klonogenních buněk. Ale zároveň poukázaly na to, že klonogenní buňky u těchto malignit představují malou menšinu z velkého objemu tumoru asi jen kolem 1% (18) a neprokázaly existenci nádorových kmenových buněk. Zlom nastal až při prezentování výsledků experimentů, které prokázaly existenci kmenových buněk u akutní myeloidní leukémie (AML), akutní lymfocytární leukémie (ALL) a chronické myeloidní leukémie (CML). Pro zajímavost, tyto kmenové buňky, bez ohledu na přítomný leukemický fenotyp, měly imuno-fenotypové vlastnosti napodobující v některých směrech fenotyp normálních hematopoetických kmenových buněk (HSCs), včetně fenotypu CD34<sup>+</sup> CD38<sup>-</sup> (19). Podobnost imunofenotypu leukemické kmenové buňky a HSC by naznačovala, že HSC by mohla být cílem leukemogenního procesu. Tato otázka se částečně řešila na modelech leukemických myší, kde onkogeny *MLL-ENL* a *MOZ-TIF2* byly schopné vyvolat leukémii u transplan-

tovaných myší, a co bylo důležité, ukázalo se, že tato leukémie je transplantovatelná sekundárním recipientům, což znamená, že určité (committed) buňky získaly vlastnosti kmenových buněk, když byly těmito onkogeny transformovány (20-22). To ukazovalo, že HSC není jediná buňka, která může podstoupit leukemogenní transformaci, ačkoliv to tuto možnost nevylučuje. Naopak, v tomto modelu onkogen *Bcr-Abl* nebyl schopen udělit (propůjčit) vlastnosti kmenových buněk, což ukazuje, že různé onkogeny se v tomto ohledu liší (21). Je zajímavé, že např. u CML, pro kterou je charakteristický onkogen *Bcr-Abl*, lze najít transformující fúzní gen v dospělých B buňkách a také ve všech myeloidních buňkách u těchto pacientů, což indikuje, že transformovaná buňka u této nemoci je skutečně kmenová buňka nebo časná progenitorová buňka v hematopoetickém systému (23). Těchto experimentálních výsledků je celá řada, ale celkem vzato výsledky u leukemie naznačují, že jednoduchá hypotéza - totiž, že ke všem transformacím dochází na úrovni kmenových buněk je pravděpodobně příliš velké zjednodušení (24).

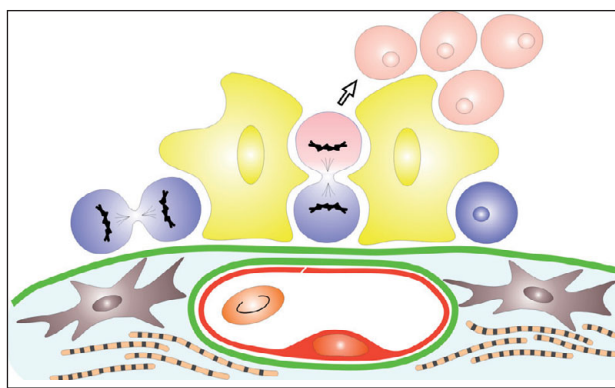
V posledních letech byl učiněn značný pokrok v identifikaci, izolaci a charakterizaci např. mozkových kmenových buněk, které mohou umožnit vznik všem různým diferencovaným buňkám v mozku (NSCs). Tyto buňky jsou lokalizovány v hipokampu, v subventrikulární zóně a v čichových bulbech. NSCs jsou nediferencované, multipotentní nervové kmenové buňky schopné sebeobnovy a charakterizované specifickým molekulárním znakem, jako je nestin a povrchový antigen CD133. Průkaz nádorových kmenových buněk v mozku byl určitě překvapením (25, 26). Naopak např. u karcinomu prsu tato situace byla jiná. Epitel prsu je složen z heterogenních buněčných populací, které patří ke dvěma hlavním buněčným typům, lumenálnímu epitelovému a myeloepitelovému buňkám. V současné době je potvrzován názor, že populace kmenových buněk sídlí v lumenálním epitelovém kompartmentu (27). Nejkonkrétnější důkaz pro existenci kmenových buněk u karcinomu prsu byl podán identifikací populace nádorových kmenových buněk podle presence a absence dvou povrchových markerů, CD44 a CD24 (28, 29). Z uvedeného vyplývá, že kmenové buňky hrají významnou úlohu v procese karcinogeneze, ale podle našeho názoru je velice důležitá otázka spojená problematikou týkající se vztahu nádorových kmenových buněk a *niché*. Pro růst nádorů a metastazování je zapotřebí mnoha faktorů, kde *niché* hraje významnou roli. Na základě současných znalostí můžeme tvrdit, že je jedním z limitujících faktorů karcinogeneze (30).

### Mikroprostředí „*niché*“ a kmenové buňky

Mikroprostředí představuje velmi důležitou složku, která je součástí homeostázy organismu. Selhání homeostázy vede k řadě dysfunkcí a také ke vzniku nádorů, viz. Obr. 1.

Poškození DNA je dlouho známým důsledkem expozice např. ionizujícího záření. S tím souvisí také představa ve vztahu počtu genetických mutací - možnosti jejich reparace a *niché* - jeho možnosti kontroly nad poškozenou buňkou. Kdyby genom diferencovaných buněk měl úplnou autonomii, nebude existovat žádná specifická tkáň a izolované buňky budou v buněčné kultuře dále fungovat

tak jako v orgánu. Kromě genetického poškození buněk je důležitým faktorem, kdy je zářením poškozeno stroma a toto poškození se zdá být dokonce ještě důležitější (31). Je známo, že izolované buňky ztrácejí většinu funkční diference, jsou-li odděleny a dány do tradičních buněčných kultur. Avšak identita buněk není ztracena nastalo. Regulací buněčného mikroprostředí v kultuře můžeme buňky přimět, aby si „vzpomněly“ na mnoho ze svých původních tkáňově specifických znaků (32). Regulace adheze, polarity a proliferace je v homeostáze tkání nanejvýš důležitá. To platí také pro signální dráhy jako Notch a Wnt, které působí jak při maturaci kmenových buněk tak v procese karcinogeneze a jejich regulace musí vycházet z mikroenvironmentálních podnětů (11,12). Faktory narušující integraci mikroprostředí a těchto drah, by mohly vést k signální nerovnováze a eventuálně ke vzniku karcinomu (2,3,11).



Obrázek č. 1: Niché a jeho stavební komponenty.

Jako *niché* se označuje speciální mikroprostředí uvnitř tkání hostící kmenové buňky (na obrázku zakresleny modře). Na jeho složení participují okolní buňky (včetně podpůrných - žluté, vazivových - hnědé, endotelových - červeně a dalších) a extracelulární komponenty, jako je bazální membrána (zeleně), extracelulární matrix (světle modře), případně další složky jako vazivová vlákna. Složení *niché* se do určité míry liší podle typu jednotlivých tkání. Buňky *niché* produkují signální molekuly ovlivňující další osud lokálních kmenových buněk; tyto molekuly mohou být zakotveny do buněčné membrány a zprostředkovány přímým buněčným kontaktem (Notch-1,  $\beta 1$  integriny, adhezní molekuly aj.) nebo mohou být uvolňovány do okolí (růstové faktory a další cytokiny). Extracelulární komponenty a zejména bazální membrány mohou uvolněné faktory vázat, deponovat je i uvolňovat. Souhrnou těchto faktorů reguluje *niché* sebeobnovu kmenových buněk, produkci jejich potomstva (fialové buňky) a jeho diferenciaci. Po mitotickém dělení zůstává uvnitř *niché* jen jedna buňka (buňka kmenová), zatímco druhá dceřiná buňka je nasměrována mimo *niché* a diferencuje se. Kmenová buňka usazená uvnitř *niché* má zajištěnou možnost vlastní sebeobnovy. Kmenové buňky se mohou z *niché* uvolnit, jejich osud pak není lokálními faktory nadále determinován. Uvolněné *niché* může přijmout jiné exogenní kmenové buňky. Počet *niché* ve tkáni se může měnit, lze je indukovat, nebo mohou také zaniknout. Chronické dráždění vedoucí ke změně *niché* může narušit tkáňovou homeostázu a vést až k tumorigenezi.

Dnes již klasické experimenty na chimerických myších a na kuřatech poskytly důkaz o rovnováze, která je udržována normálním mikroprostředím a to i v případě, že se tam nacházejí buňky, které mají potenciál k transformaci a mohou dát základ ke vzniku nádoru (33). Vznik nádoru může být výsledkem vlivu např. stromatických buněk, tvořících mikroprostředí. V experimentech bylo prokázáno že přimějeme-li stromatické fibroblasty, aby nereagovaly (unresponsive) na TGF $\beta$ , vede to k neomezenému růstu

epitelových buněk a k invazi vedoucí k epitelovým tumorům (34,35). U karcinomu prsu se prokázalo, že stromatické buňky získaly unikátní nové uspořádání chromozomů spojené s tumorigenním epitelem (36). Dále bylo prokázáno, že např. příčinou některých dědičných nemocí, které postihují nositele s vyšším výskytem karcinomu, jsou defekty stromatu (37,38). Tyto příklady poskytují důkaz podporující názor, že mikroenvironment může fungovat buď jako mocný supresor tumoru i za přítomnosti silné exprese onkogenů nebo jako promotor tumoru pro prekanцерózní nebo i zřejmě normální buňky (39). Buňka u které došlo k poškození jejího genetického naprogramování může zůstat fenotypově „spící“ (40). Mohou si zachovávat aberantní genom, ale pro všechny praktické účely se vrátit k normálnímu fenotypu, je-li např. obnovena polarita tkáně (41,42). Podobná situace byla popsána u nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML), kdy bylo prokázáno, že relaps AML po chemoterapii je způsoben adhezí buněk AML zprostředkovanou VLA-4 (VLA-4 mediated adhesion of AML cells) ke stromatickým buňkám kostní dřeně (43).

V současné době již existuje mnoho důkazů, že mikroprostředí reguluje specifitost tkání a hraje významnou roli v karcinogenezi. V případě, že připustíme fakt, že nádorové kmenové buňky jsou odpovědné za vznik nádorů, musíme tedy vzít v úvahu další dva aspekty, které spolu souvisí. Jako první - geneticky poškozené tkánově specifické kmenové buňky (TSSCs) mohou být zadržovány pod kontrolou po dlouhá období, čímž lze vysvětlit dlouhé zpoždění mezi environmentální expozicí a/nebo mutacemi supresoru zárodečné linie a začátkem karcinomu. A jako druhý - ionizující záření nebo fyzikální a chemická poškození obecně, mohou mít za následek změny ve složení mikroprostředí, které samy o sobě mohou spustit mutace v kmenových buňkách a případně karcinom. Je jasné, že musí existovat spojení mezi těmito dvěma mechanismy jako dynamický a reciproční vztah mezi geneticky poškozenými buňkami v nějaké tkáni a jejich mikroprostředím. Poškozené buňky modifikují svůj environment, který opět, v začarovaném kruhu, s sebou přináší od buněk víc patologického chování, analogického k mechanismu určenému pro normální homeostázu (32, 44).

#### Limitující faktory procesu karcinogeneze

Podle současného pohledu na problematiku procesu karcinogeneze, můžeme z obecně říci, že všeobecně platným limitujícím faktorem je komplementární vztah, který vychází z předpokladu vzájemné interakce nádorových kmenových buněk, signálních molekul, signálních cest a mikroprostředí. Změna v každé z uvedených složek homeostázy představuje limitující faktor pro vznik nádoru, jeho růst a metastazování. Tak např. k podobnému fyziologickému procesu dochází během embryonálního vývoje, při remodelování tkání, hojení ran a inflamaci a nazývá se epitelový mezenchymální přechod (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) (45).[41]. Řada studií in vitro společně podporuje myšlenku, že morfoloogické a molekulární změny buněk tumoru nutné pro první metastatické kroky napodobují fyziologický EMT (46). [42]. U solidních tumorů jsou nádorové kmenové buňky také heterogenní a mají

nízkou klonogenní kapacitu. Avšak v tomto případě, jak ukázala vyšetření in vivo – heterogenita nejen znamená diferenci ve fenotypu, ale také přítomnost velkého počtu stromatických buněk. Buňky lišící se od těchto fenotypů by mohly produkovat tumory jen u velmi malého procenta recipientů. Tumorigenní buňky a buňky bez tumorigenní kapacity se morfoloogicky nelišily (47). [43]. Důležitým faktorem, který se uplatňuje při tvorbě buněčné polarity a při organizaci epitelu je E-kadherin. Ten zprostředkovává kontakt mezi buňkami v místech adheze (48). [44]. Takto může cell-cell adheze ovlivnit lokalizaci a funkci regulátorů cytoskeletu a aktinem řízenou motilitu buňky (49). [45]. U většiny karcinomů pocházejících z epitelu, adheze zprostředkovaná E-kadherinem, zmizí současně s progresí tumoru, což je v korelaci s pokročilým stadiem tumoru, se špatným přežíváním pacientů, progresí tumoru, invazí a metastazováním (50,51). [46,47].

Samotná existence nádorových kmenových buněk je sice důležitá, ale v pro vznik tumoru nemá limitující vztah. Limitujícím faktorem zde je vznik populace buněk s tumorigenní kapacitou a fenotypovou heterogenitou, která komplemetárně zapadá do další struktury homeostázy a to jsou signální molekuly, signální cesty a mikroprostředí – *niche* (2,3,52).

Příkladem propojení nádorových kmenových buněk se signálními molekulami, signálními cestami a mikroprostředím je celá řada. Proto se v závěru pokusíme shrnout limitující faktory, které jsou odpovědné za karcinogenezi.

#### Závěr.

Náš článek by měl doplnit základní představu o karcinogenezi s pohledu nádorových kmenových buněk, jako potenciálních původců vzniku nádorů. Geneticky poškozené nádorové kmenové buňky mohou být zadržovány pod kontrolou po dlouhé období, čímž lze vysvětlit relativně dlouhé období zpoždění mezi expozicí – mutací a začátkem vzniku nádoru. Toto je pravděpodobně podmíněno již známým mechanismem poškození mikroprostředí (např. ionizujícím zářením, chemickým poškozením), který může spustit mutace v kmenových buňkách. Jedná se o dynamický reciproční vztah mezi geneticky poškozenými buňkami v jedné tkáni a jejich mikroprostředím. Poškozené buňky modifikují svůj environment, který opět v začarovaném kruhu s sebou přináší patologické chování buněk.

Za předpokladu, že nádory vznikají z malé populace nádorových kmenových buněk s jedinečnou vlastností sebeobnovování a přežívání, je limitujícím faktorem karcinogeneze komplementární vztah mezi nádorovou kmenovou buňkou, signálními molekulami, signálními cestami a mikroprostředím. Tento komplementární vztah se rozvíjí v homeostatickém prostředí, s cílem navodit a udržet rovnovážný stav. To je pro živý organizmus velice důležité, současně ale v určitém ohledu může představovat vážný problém. Tento problém je vyjádřen např. poruchou navození rovnováhy mezi nádorovou kmenovou buňkou a mikroprostředím. Ztráta takové rovnováhy vede k tomu, že „spící“ nádorová kmenová buňka se aktivuje a mikroprostředí zde může sehrát významnou roli v její další aktivaci ale také inaktivaci. Aby tato situace

mohla vzniknout musíme připomenout ještě další aspekty, které mohou sehrávat další významnou úlohu v procesu karcinogeneze:

- fenotypově heterogenní klon buněk s tumorigenním potenciálem (kmenové a progenitorové nádorové buňky)
- plasticita a diverzita nádorových kmenových buněk
- genetická a fenotypová nestabilita
- epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)
- inhibice apoptózy, exprese onkogenů
- signální transdukční dráhy (Wnt, Notch, SHH, atd.)
- signální molekuly (cytokiny, růstové faktory, integriny, adhezivní molekuly, atd.)
- adaptivní imunitní systém

Na závěr jenom shrneme, že nádor lze tedy považovat za

abnormální „orgán“, kde růst nádorových buněk řídí vzácná subpopulace rakovinných kmenových buněk, které mohou umožnit vznik jak většímu počtu rakovinných kmenových buněk, tak non-tumorigenním rakovinným buňkám ve spojení s mikroprostředím. Tento pohled do biologie tumoru upozorňuje na nedostatky současné terapie nádorů. Je tedy pravděpodobné, že pro vyléčení nádorů bude nutné zaměřit se na samotné nádorové kmenové buňky a mikroprostředí. Tento komplementární vztah brát jako limitující faktor pro další strategii léčby – homing therapy (léčba na míru).

### Poděkování.

Práce vznikla z podporou výzkumného záměru MZO 00179906 and MSM 0021620820.

### Literatura

1. Gudjonsson T, Magnusson MK. Stem cell biology and the cellular pathways of carcinogenesis. *APMIS* 2005; 113, 922-929.
2. Filip S, Mokry J, English D. Stem cell plasticity and carcinogenesis. *Neoplasma* 2006; 53, 87-91.
3. Filip S, Mokry J, Horáček J, English D. Stem cells and the phenomena of plasticity and diversity. A limiting Property of Carcinogenesis. *Stem Cells Dev.* 2008, v tisku.
4. Kopfstein L, Christofori G. Metastasis: cell-autonomous mechanisms versus contribution by the tumor environment. *Cell Mol. Life Sci.* 2006; 63, 449-468.
5. 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.
6. Sell S. Potential gene therapy strategies for cancer stem cells. *Curr. Gene Ther.* 2006; 5, 579-591.
7. Liu H, Radinsky DC, Wang F, Bissell MJ. Polarity and proliferation are controlled by distinct signaling pathways downstream of PI3-kinase in breast epithelial tumor cells. *J. Cell Biol.* 2004; 164, 603-612.
8. Mimeault M, Barta SK. Functions of tumorigenic and migrating cancer progenitor cells in cancer progression and metastasis and their therapeutic implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26, 203-214.
9. Kaplan RN, Psaila B, Lyden D. Niche-to-niche migration of bone-marrow-derived cells. *Trends Mol. Med.* 2007; 13, 72-81.
10. Reguast N, He B, Taron M, You L, Jablons DM, Rosell R. The role of Wnt signaling in cancer and stem cells. *Future Oncol.* 2005; 1, 787-797
11. Klaus A, Birchmeier W. Wnt signaling and its impact on development and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2008; 5, 387-398.
12. Beachy PA, Karhadlar SS, Berman DM. Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature* 2004; 432, 324-331.
13. Shipitsin M, Polyak K. The cancer stem cell hypothesis: in search of definitions, markers and relevance. *Lab. Invest.* 2008; 88, 459-463.
14. Reya T, Morrison SJ, Clarke M, Weissman IL. Stem cells, cancer and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414, 105-111.
15. Lobo NA, Shimono Y, Qian D, Clarke MF. The biology of cancer stem cells. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007; 23, 675-699.
16. Andrews PW. From teratocarcinomas to embryonic stem cells. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2002; 357, 405-417.
17. Pierce GB. Teratocarcinoma: model for a developmental concept of cancer. *Curr. Top. Dev. Biol.* 1967; 2, 223-246.
18. Sabbath KD, Ball ED, Larcom P, Davis RB, Griffin JD. Heterogeneity of clonogenic cells in acute myeloblastic leukemia. *J. Clin. Invest.* 1985; 75, 746-753.
19. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997; 3, 730-737.
20. Cozzio ML, Passegue E, Ayton PM, Karsunky H, Cleary ML, Weissman IL. Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev.* 2003; 17, 3029-3035
21. Huntly BJ, Shigematsu H, Deguchi K, Lee BH, Mizuno S, Duclos N, Rowan R, Anaral S, Curley D, Williams IR, Akashi K, Gilland DG. MOZ-TI2, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. *Cancer Cell* 2004; 6, 587-596.
22. Yang XJ, Ullah M. MOZ and MORF, two large MZSTic HATs in normal and cancer stem cells. *Oncogene* 2007; 26, 5408-5419.
23. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehneder JL, Gotlib J, Li K, Manz MG, Keating A, Sawyers CL, Weissman IL. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351, 657-667.
24. Savona M, Talpaz M. Getting to the stem of chronic myeloid leukemia. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8, 341-350.
25. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63, 5821-5828.
26. Xie Z, Chin LS. Molecular and cell biology of brain tumor stem cells: lessons from neural progenitor/stem cells. *Neurosurg. Focus* 2008; 24, E25.
27. Gudjonsson T, Villadsen R, Nielsen HL, Ronnov-Jenssen L, Bissell MJ, Petersen OW. Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. *Genes Dev.* 2002; 16, 693-706.
28. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100, 3983-3988.
29. Cariati M, Purushotham AD. Stem cells and breast cancer. *Histopathology* 2008; 52, 99-107.
30. Ailles LE, Weissman IL. Cancer stem cells in solid tumors. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007; 18, 460-466.
31. Barcellos-Hoff MH, Brooks AL. Extracellular signaling through the microenvironment: A hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects and genomic instability. *Radiat. Res.* 2001; 156, 618-627.
32. Bissell MJ and Labarge MA. Context, tissue plasticity, and cancer: are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? *Cancer Cell* 2005; 7, 17-23.
33. Mintz B and Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1975; 72, 3585-3589.
34. Bhowmick NA, Chytil A, Gorska AE, Dumont N, Shappell S, Washington MK, Neilson EG, Moses HL. TGF-beta signaling in Fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004; 303, 848-851.
35. Radisky DC and Bissell MJ. Cancer. Respect thy neighbor! *Science* 2004; 303, 775-777.

36. Moynihan F, Man YG, Arnould L, Brathauer GL, Ratschek M, Tavasoli FA. Concurrent and independent genetic alteration in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: Implications for tumorigenesis. *Cancer Res.* 2000; 60, 2562-2566.
37. Jacoby RF, Schlack S, Cole CE, Skarbek M, Harris C, Meiser LF. A juvenile polyposis tumor suppressor locus at 10q22 is deleted from nonepithelial cells in the lamina propria. *Gastroenterology* 1997; 112, 1398-1403.
38. Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Javrinen HJ, Sistonon P, Tomlinson IP, Houlston RS, Bevan S, Mitros FA. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* 1998; 280, 1086-1088.
39. Sternlicht MD, Lochter A, Simpson CJ, Huey B, Rougier JP, Gray JE, Bissell MJ, Werb Z. The stromal proteinase MMP3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. *Cell* 1999; 98, 137-146.
40. Chin K, De Solorzano CO, Knowies D, Jones A, Chou W, Rodriguez EG, Kuo WL, Ljung BM, Chew K, Myambo K. In situ analyses of genome instability in breast cancer. *Nat. Genet.* 2004; 36, 984-988.
41. Briand P, Peterson OW, Van Deurs B. A new diploid nontumorigenic human breast epithelial cell line isolated and propagated in chemically defined medium. *In Vitro Cell Dev. Biol.* 1987; 23, 181-188.
42. Bissell MJ, Riziki A, Mian IS. Tissue architecture: The ultimate regulator of breast epithelial function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003; 15, 753-762.
43. Matsunaga T, Takemoto N, Sato T, Takimoto R, Tanaka I, Fujimi A, Akiyama T, Kuroda H, Kawano Y, Kobune M. Interaction between leukemic-cell VLA-4 and stromal fibronectin is a decisive factor for minimal residual disease of acute myelogenous leukemia. *Nat. Med.* 2003; 9, 1158-1165.
44. Woodward WA, Sulman EP. Cancer stem cells: markers or biomarkers? *Cancer Metastasis Rev.* 2008, 25, v tisku.
45. Grunert S, Jechlinger M, Beung H. Diverse cellular and molecular mechanisms contribute to epithelial plasticity and metastasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4, 657-665.
46. Kopfstein L, Christofori G. Metastasis: cell-autonomous mechanisms versus contributions by the tumor microenvironment. *Cell Mol. Life Sci.* 2006; 63, 449-468.
47. Dick JE. Breast cancer stem cells revealed. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100, 3547-3549.
48. Cavallaro U and Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4, 839-849.
49. Kobiela A, Fuchs E. Alpha-catenin: at the junction of intercellular adhesion and actin dynamics. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004; 5, 614-625.
50. Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am. J. Pathol.* 1998; 153, 333-339.
51. Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998; 392, 190-193.
52. Jagani Z and Khosravi-Far R. Cancer stem cells and impaired apoptosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 615, 331-344.

Korespondenční adresa:  
MUDr. Veronika Ansorgová  
Klinika onkologie a radioterapie  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové

Došlo / Submitted: 12. 6. 2008  
Přijato / Accepted: 9. 12. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.  
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.  
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.