

KMENOVÉ BUŇKY, NÁDOROVÉ KMENOVÉ BUŇKY A KARCINOGENEZE STEM CELLS, TUMOR STEM CELLS AND CARCINOGENESIS

S. FILIP¹, J. MOKRÝ², J. PETERA¹

¹ ONKOLOGICKÁ A RADIOTERAPEUTICKÁ KLINIKA LFUK a FN, HRADEC KRÁLOVÉ

² ÚSTAV HISTOLOGIE A EMBRYOLOGIE LF UK, HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: V současné době se stále více mluví o nádorech jako o onemocnění souvisejícím s kmenovými buňkami. Zvláštní pozornost je věnována vztahu tkáňové reparace a karcinogeneze. Některé pochody související s normální regulací tkáňové reparace mohou mít souvislost s karcinogenezí. Kmenové a nádorové buňky mají mnoho shodných vlastností a nyní existuje mnoho důkazů, že mikroprostředí, cytokiny a signální cesty regulují specifickou tkáň a významně přispívají ke karcinogenezi. Teorie buněčného původu nádorů je důležitá, ale je nedostatečná, aby vysvětlila proces karcinogeneze. Dodnes však není zcela vyjasněn skutečný vztah mezi normálními a nádorovými buňkami. Máme-li uvažovat o tkáňově specifických kmenových buňkách v souvislosti se vznikem nádoru, potřebujeme vědět, jak zabránit vzniku nádoru, aniž by se také úplněablokovala normální regenerace tkáň. Z dosavadních experimentálních výsledků můžeme říci, že kmenové buňky a nádorové kmenové buňky zřejmě hrají klíčovou úlohu v karcinogeneze. Toto sdělení představuje určitou sondu a úvod do diskuse určené pro karcinogenezu. Porozumění podnětům, které stimulují aktivaci kmenových buněk, může vést k profylaktickým přístupům pro terapii a možné prevenci nádorů.

Klíčová slova: kmenové buňky, nádorové kmenové buňky, mikroprostředí, plasticita, karcinogeneze

Summary: At present, tumors are frequently considered as a disease associated with stem cells. Special attention is dedicated to tissue reparation and carcinogenesis. Some processes connected with normal regulation of tissue reparation may be related to carcinogenesis. Stem cells and tumor cells share many identical features and now evidence has been presented that microenvironment, cytokine, and signaling pathways regulate tissue homeostasis and may also contribute to carcinogenesis. The theory of the cellular origin of cancer is important, but it is not sufficient to explain the process of carcinogenesis. Up to the present day, however, the real relationship between normal and tumor cells has not been elucidated. If we wish to consider the relationship of the tissue-specific stem cells with cancer, then we need to learn how to prevent tumor onset without completely blocking normal tissue regeneration. Recent experimental results indicate that stem cells and tumor stem cells may play a key role in carcinogenesis. This review represents an introductory discussion to carcinogenesis. Understanding the cues that stimulate stem cells activation may lead to prophylactic approaches in therapy and possible prevention of tumors.

Key words: stem cells, tumor stem cells, microenvironment, plasticity, carcinogenesis

Procesy evoluce, které zvyšují složitost živočišných forem, musí zákonitě obsahovat mechanismy reparace, které jsou vhodně zapojeny do evolučních mechanismů pro obnovu a reparaci složitých organismů. Řetězec signálních cest, cytokinů a dalších působků, není tak překvapující. Formování a udržení tkání např. prostřednictvím signálních cest naznačuje možné propojení mezi normální a nádorovou kmenovou buňkou. Signální cesty hrají centrální úlohu v řízení embryonálního vývoje, ale také postnatálních funkcí v sebeobnově kmenových buněk, při obnově tkání a při regeneraci tkání (1,2). 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. Propojení regulačních mechanismů mezi nádorem a příkladně chronickým tkáňovým postižením, je v současné době stále více uznáváno. 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 (1,3).

Připomeňme si, že v každém vyšším organismu jsou miliardy buněk s identickou genetickou informací, které tvoří součásti jednotlivých tkání a orgánů. Daná genetická informace je stejná ve všech buňkách, včetně kmenových. Tudíž, aby každý orgán v organismu úspěšně fungoval, musí se spojit všechny buňky v architektonickém a signálním celku tak, že každá buňka bude přesně vykonávat zadané povely v kterýkoliv daný čas. V případě úspěchu povede takový systém k homeostáze, zatímco selhání bude mít za následek řadu dysfunkcí, včetně vzniku např. karcinomu. Zde se nám nabízí důležitá otázka: „Jak organismy dosahují tohoto pozoruhodného výkonu a obráceně, jak je každá buňka schopna v tkáních vykonávat své specifické funkce?“

Kmenové buňky a nádorové kmenové buňky

Jeden z prvních experimentálních konceptů nádorových kmenových buněk byl vyvozen ze studia chování buněk v *in vitro* modelu myších myelomových buněk (4). Bližší vztah mezi somatickými buňkami, např. hematopoetického systému

a akutní myelodní leukemií, byl prokázán na modelu s izolovanými leukemickými buňkami získanými od nemocných s AML (akutní myeloidní leukemií), které po transplantaci NOD/SCID (*non-obese diabetic/severe combined immunodeficient*) myším vyvolaly skutečnou leukemii. Nádorové buňky se svými povrchovými znaky, multipotencí, hierarchickým uspořádáním, podobaly normálním hematopoetickým buňkám, což vedlo k názoru, že leukemické kmenové buňky byly buď odvozené z hematopoetických kmenových buněk (*hematopoietic stem cells* - HSCs) nebo z více diferencovaných buněk potomstva HSCs (5,6,7). Schopnost tvorby četných lidských nádorů u NOD/SCID myši dále poukázala na expresi heterogenních povrchových markerů, které byly nalezeny u původních nádorů např. karcinomu prsu (8). V nedávné době byly také izolovány např. z mozkových nádorů buněčné linie, které vykazují vlastnosti nezralých kmenových buněk a mají schopnost produkovat *in vitro* a také *in vivo* diferencované neurony a glie (9,10,11).

V porovnání s jinými buňkami mají kmenové buňky relativně dlouhý život. Mají proto více možností hromadit četné mutace, které mohou vést ke zvýšení buněčné proliferaci a produkci klinicky závažných nádorů. Objev multipotentních progenitorových buněk se schopností sebeobnovy mimo hematopoetický systém vyvolal určité představy, jak by mohly nádorové kmenové buňky vzniknout z jiných tkáňových kmenových buněk a iniciovat vznik nádorů. Tkáňově specifické kmenové buňky jsou kandidáty jako buněčný zdroj pro nádory, protože jejich schopnost sebeobnovy a neomezený proliferací potenciál je velmi podobná nádorovým kmenovým buňkám (12,13).

Pluripotentní diploidní embryonální kmenové buňky založené přímo z jejich blastocyst (*ES - embryonic cells*), mají tak široký diferenciální potenciál, že jejich vpravení do organismu např. myši, vede k vzniku teratomů a teratokarcinomů. Procento tvorby nádorů vznikajících po transplantaci ES záleží na tom, zda se jedná o xenogenní, alogenní nebo syngenní transplantaci. Nádory vznikají i tehdy, je-li se ES buňky nechají *in vitro* diferencovat (např. v buňky gliové nebo nervové) a k vlastní transplantaci se použijí deriváty získané z takové kultury. Příčinou tvorby nádorů v takovém případě je zřejmě příměs nediferencovaných ES buněk. Nicméně transplantace ES buněk a jejich derivátů s sebou ponese toto riziko. Naopak, podle současných znalostí transplantace dospělých kmenových buněk (*adult stem cells*) k tvorbě nádoru nevede (14).

Kmenové a nádorové buňky sdílejí řadu shodných rysů. V obou případech se jedná o nediferencované elementy s neomezenou proliferací aktivitou - lze je pokládat za „nesmrtelné“. Za určitých okolností jsou oba tyto typy buněk schopny migrovat tkáněmi a uhnízdí se v novém *niche* (14).

Zdá se, že dokonce i teprve nedávno popsáný fenomén plasticity kmenových buněk může participovat na vytváření nádorů a některé experimentální studie z poslední doby dokonce naznačují, že původ nádoru může být jiný, než jsme se domnívali (15). Možná, že migrace kmenových buněk např. kostní dřeně v těle působí v podstatě jako podpůrný systém, schopný v extrémní situaci zvětšit vnitřní regenerační kapacitu orgánu. V jakémkoliv případě, nedostatečné přihojení i bez poškození orgánu nijak nezpochybnuje tvrzení, že k tomu skutečně dochází. Takové stavy jsou většinou spojeny s klinicky těžkým poškozením orgánu, při němž se dá počítat se zapojením kmenových buněk s transdiferenčním potenciálem. Může ale dojít k opačnému jevu, a to ke vzniku nádoru. Například, ze stromálních kmenových buněk kostní dřeně, mohou vzniknout buňky karcinomu žaludku, který je považován za nádor epitelového původu (16). Poslední nálezy dokonce dokládají, že nádory rostou díky aktivitě několika málo kmenových buněk, které produkují další proliferující progenitorové buňky. 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 jedno-

tlivými nádory liší. Kmenové buňky jsou přitom k produkci nádorů předurčeny. Pokud určitá afekce naruší genetický program diferencovaných buněk, nemůže se projevit vznikem nádoru, neboť tyto buňky nejsou trvalou komponentou tkání (např. obměna enterocytů trvá asi čtyři dny). V případě postižení kmenové buňky je však situace jiná. Tato buňka je trvalou komponentou tkáně a pokud dojde k jejímu zvratu, produkuje taková buňka neustále malformované potomstvo, které se postupně v tkáni rozrůstá. Chování kmenové buňky ve tkáních za normálních okolností reguluje tkáňové *niche* (17,18). Pokud je toto mikroprostředí porušeno, např. chronicky probíhajícím zánětem, může tato alterace vést k chronické aktivaci jinak normální kmenové buňky, jejíž bezuzdná proliferace začne vytvářet nádorovou masu. Podobná situace zřejmě nastává i tehdy, když kmenová buňka zabloudí do prostředí, kam nepatří.

Mikroprostředí a nádorové kmenové buňky

Mikroprostředí má významnou úlohu při kontrole nad genomem jak v normálních, tak maligních buňkách. Kdyby genom diferencovaných buněk měl úplnou autonomii, nebude existovat žádná specifická tkáň a izolované buňky budou v buněčné kultuře dál fungovat tak jako v orgánu. Je známo, že izolované buňky ztrácejí většinu funkční diferenciace, jsou-li odděleny a převedeny do tradičních buněčných kultur. Avšak identita buněk není ztracena nastálo, protože regulací buněčného mikroprostředí v buněčné kultuře je můžeme přimět, aby si „vzpomněly“ na mnoho ze svých původních tkáňově specifických znaků (19). Po dobu života organismu jednotlivé buňky získají četné škodlivé genetické léze způsobené změnami mikroprostředí. Kdyby příčinou karcinomu byly výlučně genetické mutace, pak bychom mohli očekávat, že každý orgán se může stát nádorem. Kromě toho, syndromy dědičně vázaných nádorů postihují téměř výhradně jen jeden typ tkáně i když každá buňka obsahuje stejnou mutaci. Tudiž, kromě známých obranných mechanismů, jako je reparace DNA, klíčovou úlohu při buněčném rozhodování a udržování homeostázy musí hrát faktory z mikroprostředí tkání.

Některé experimenty poskytly důkaz o rovnováze udržované normálním mikroprostředím i přes přítomnost buněk, které by jinak mohly mít predispozici k vzniku nádoru. Jedním z těchto experimentů je příklad studie Mintze a Illmensee, v nichž buňky embryonálního karcinomu injikované subkutánně myším vyvolaly teratokarcinomy, kdežto tytéž buňky, injikované do blastocyst, daly vzniknout normálním chimérickým myším místům tumorům (20). Tento experiment vyvolal mnoho otázek a jednu skutečně až futuristickou: „Lze z rakovinné buňky stvořit normálního jedince?“ V přesvědčivých a elegantních experimentech Mintze a Illmensee, byla jádra z rakovinných buněk přesunuta do enukleovaných oocytů, které se použily pro založení linie embryonálních kmenových buněk. Tyto buňky byly použity pro tvorbu chimerické myši. Ačkoliv tyto chiméry měly predispozici k malignitě, valná většina jejich tkání byla normální zřejmě proto, že maligní fenotyp byl kontrolován normálním mikroprostředím (21,22). V některých případech však může být také mikroprostředí zdrojem mutace, a tedy originální příčinou vzniku nádoru. Příkladem je interakce mezi fibroblasty a epitelovými buňkami u intraepitelové neoplazie prostaty a u invazivního karcinomu žaludku. Experimenty prokázaly, že příměje-li fibroblasty stromatu, aby nereagovaly na TGF- β (*transforming growth factor-beta*), vede to k neomezenému růstu epitelových buněk a k jejich invazi. V tomto případě se nabízí vysvětlení, že mutované fibroblasty generovaly HGF (*hepatocyte growth factor*) a tato abnormální parakrinní signál vedl k tvorbě nádorů epitelového původu (23,24). Tato cesta může být patrně jedním z hlavních mechanismů karcinogeneze, protože se zdá, že některé nádory ovlivňují vývoj svých vlastních podpůrných prostředí. Příkladem může být neurofibromatóza, která postihuje 1 ze 4000 lidí, kteří se narodí jako heterozygotní pro neurofibromin - NF1 (25). Také u některých karcinomů prsu se prokázalo, že buňky stromatu získaly uni-

kátní nové uspořádání chromozomů spojené s tumorigenním epitelem (26). Rovněž se prokázalo, že příčinou některých dědičných nemocí, které postihují nositele s vyšším výskytem nádorů, jsou defekty strmatu (27). Dohromady tyto příklady podporují názor, že mikroprostředí se může uplatňovat buď jako mocný supresor nádoru i za přítomnosti silné exprese onkogenů nebo naopak jako promotor nádoru pro prekancerózní nebo i zřejmě normální buňky (28).

Mutace kmenových buněk, mikroprostředí a nádory

Ionizující záření je dlouho známým faktorem, který poškozují DNA. Stále však nevíme kolik škodlivých genetických lézí může buňka snést před tím, než mikroprostředí už dál nebude moci kontrolovat její růst, a jaké signální dráhy jsou nejdůležitější pro zachování kontroly nad poškozenou buňkou. Podle současných experimentů in vitro a in vivo, můžeme vypracovat soubor pravidel definujících, které složky mikroprostředí a které buněčné „senzory“ jsou asi nutné, aby potlačily tkáňově specifické kmenové buňky (tissue-specific stem cells - TSSCs), které jako buňky zastavené v progenitorovém stadiu vývoje vykazují predispozici ke vzniku nádoru (29). Z výsledků současných experimentů lze usoudit, že buňky mohou mít značně poškozenou svou genetickou „programovou výbavu“ a přitom mohou zůstat fenotypově „spící“ (30). Buňky, které se stanou tumorigenní, si stále mohou zachovávat aberantní genom, ale pro všechny praktické účely se mohou vrátit k normálnímu fenotypu, je-li obnovena polarita tkáně. Příkladem může být luminální epitelová buněčná linie HMT-3522 izolována z prsní tkáně při redukční mamoplastice (31). Tyto buňky byly použity, pro založení linie buněk S1, které mají řadu mutací, ale jsou-li injikovány myším NOD/SCID nejsou maligní, pokud jsou kultivovány na membránových gelech bohatých na laminin. Napodobují normální růst a strukturu prsních lalůček jaké jsou in vivo (32). Po extenzivním pasážování buněk S1 v nepřítomnosti EGF (*epidermal growth factor*) byla získána populace buněk (T4-2), které by mohly vytvářet nádory u myši (33). Podobný jev byl popsán a využit pro terapii pacientů s AML. Při výskytu reziduální nemoci v kostní dřeni, dochází po chemoterapii k relapsu, což je způsobeno adhezí buněk AML, zprostředkovanou povrchovými antigeny leukocytů VLA-4 (*very late antigens*) ke stromálním buňkám kostní dřene (34). VLA-4 pozitivní buňky AML byly rezistentní na apoptózu a přetrvávaly ve tkáni v podstatě v „spícím“ stavu. U buněk T4-2 obnovení tkáňové polaritě rovněž připomíná lalůčkovité struktury rezistentní na chemoterapeutika (35).

Protože regulace adheze, polaritě a proliferace je v homeostáze tkání nanejvýš důležitá, činitelé, rozvracející integraci těchto drah, by mohli vést k signální nerovnováze a eventuálně ke vzniku nádoru (28,36). Kromě toho, je-li pravda, že nádory představují zastavený nebo nesprávný vývoj TSSCs, pak takové dráhy jako Notch a Wnt, které působí jak při maturaci kmenových buněk, tak ve vývoji nádorů, musí být rovněž přísně regulovány podněty z mikroprostředí (1). Výsledkem modulování a korigování geneticky poškozené schopnosti buněk komunikovat s mikroprostředím by mohl být získ polarizovaného a fenotypově normálního stavu, který je zase učiní v podstatě rezistentní k chemoterapii.

Kromě genetického poškození TSSCs, je stroma rovněž náchylná k poškození vyvolaném ionizujícím zářením. Zde se epigenetické změny zdají být dokonce ještě důležitější (37). Zatímco se obecně soudí, že gama ozáření organismů zabíjí buňky s proliferacním potenciálem tím, že jim způsobí ireparabilní genetické léze, existuje rovněž globální poškození orgánů způsobené produkcí a/nebo aktivací proteáz a růstových faktorů, které mohou být příčinou systémových změn v celulárních mikroprostředích (36, 38). Např. v kosterním svalu, terminálně postmitotická svalová vlákna mají malé nebo nedetekovatelné poškození, jak se soudí podle jejich zřejmě normální funkce a morfologie po vysokých dávkách gama záření (39), zatímco rezidentní svalové satelitní kmenové buňky jsou

citlivé (40). Je jasné, že gama záření má potenciálně ničivé účinky také na mikroprostředí kosterního svalu. Za normálních okolností je možné svalové kmenové buňky izolovat a pasážovat v tkáňové kultuře, pak injikovat zpět do kosterního svalu, kde nastane fúze během myogeneze s existujícími svalovými vlákny. Je zajímavé, že když kosterní sval byl ozářen před injekcí normálních svalových kmenových buněk, injikované TSSCs umožnily vznik tumorů (41).

Epitelové buňky prsní žlázy mající mutaci Trp53 byly netumorigenní, když byly implantovány do normálních tukových polštářků. Bylo-li ozářeno stroma recipientních myši před implantací neozářených epitelových buněk, došlo k tvorbě vysokého procenta nádorů v místech injekce (42). Myslíme si, že podle těchto studií by vznik nádorů mohl být důsledkem poškození mikroprostředí a subpopulace kmenových buněk. Experimentální průkazy této domněnky zatím scházejí. Nicméně uvedené studie objasnily, že jinak normální mikroprostředí bylo globálně modifikované gama zářením, což bylo dostatečné, pro iniciaci vzniku nádoru.

Konečně, procesy jako reparace rány a regenerace tkáně, v nichž mitogenní působení mikroprostředí je pro tyto procesy příznivé, mohou ve skutečnosti napomáhat vzniku nádorů odvozeným z TSSCs. Například regenerace svalu a hojení rány jsou spojeny s indukci molekul a aktivací signální cesty Hedgehog a Wnt, o nichž je známo, že rovněž participují při vzniku nádorů (1). Tyto scénáře tedy naznačují mechanismy, jimiž normální odpověď mikroprostředí na chemoterapii, ozáření, stárnutí nebo jiná poškození může vést u predisponovaných TSSCs k jasnému vzniku nádorů.

Závěr

V současné době již existuje řada důkazů o tom, že mikroprostředí reguluje specifickou tkání a významně přispívá ke vzniku nádorů. S ohledem na nádorové kmenové buňky jako potenciální původce nádorů, se ukazují souvislosti, které byly experimentálně prokázány. Prvním je genetické poškození TSSCs, které mohou být udrženy pod kontrolou po dlouhá období, čímž lze vysvětlit dlouhé zpoždění mezi expozicí mikroprostředí a/nebo mutacemi supresoru výchozí buněčné linie a vznikem nádoru. Při druhém ionizující záření nebo jiné fyzikální a chemická poškození obecně navodí změny ve složení mikroprostředí, které samy o sobě mohou spustit mutace v kmenových buňkách a případně vést ke vzniku nádoru. Z prezentovaných experimentálních výsledků lze usoudit, že existuje spojení mezi oběma těmito mechanismy jako dynamický a reciproční vztah mezi geneticky poškozenými buňkami v určité tkáni a jejich mikroprostředím. Poškozené buňky mohou modifikovat své mikroprostředí, které opět, jako by v bludném kruhu navodí patologické chování, analogické k mechanismu určenému pro normální homeostázu. Tento vztah pak uspíší změny, jejichž důsledkem je v průběhu mnoha let vznik nádoru (14).

Vznik nádorů můžeme vysvětlit z pozice kmenových buněk, ale náš přístup musí být kritický. Musíme zvažovat celou řadu vztahů mezi kmenovými buňkami, jejich mikroprostředím, regulační kaskádou cytokinů, signálními cestami atd. Máme-li uvažovat o tkáňově specifických kmenových buňkách v souvislosti se vznikem nádoru, potřebujeme vědět, jak zabránit vzniku nádoru, aniž by se také úplněablokovala normální regenerace tkání. Zde nesmíme opomenout, že právě regenerace tkání může být spojena s plasticitou (15). V této souvislosti se vynořuje otázka: „Mohou se nádorové buňky rovněž uplatnit jako součásti procesu regenerace?“ Zodpovězení výše uvedených otázek a pochopení podnětů, které stimulují aktivaci kmenové buňky a mikroprostředí, může přispět k rozvoji diagnostických, profylaktických přístupů a k léčbě nádorových onemocnění.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MZO 00179906

Literatura

1. Beachy, P.A., Karhadkar, S.S., Berman, D.M.: Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature*, 432, 2004, 432-433
2. Nusse, R.: Wnts and Hedgehogs: lipid-modified proteins and similarities in signaling mechanisms at the cell surface. *Development*, 130, 2003, 5297-5305
3. Kopper, L., Hajdú, M.: Tumor stem cells. *Pathol. Oncol. Res.*, 10, 2004, 69-73
4. Park, C.H., Bergsagel, D.E., Mc Culloch, E.A.: Mouse myeloma tumour stem cell culture assay. *J. Natl. Cancer Inst.*, 46, 1971, 411-422
5. Bonnet, D., Dick, J.E.: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.*, 3, 1997, 730-737
6. Hope, K., Jin, L., Dick, J.E.: Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat. Immunol.*, 5, 2004, 738-743
7. Lapidot, T., Sirard, C.: A cell initiating human acute myeloid leukemia after transplantation into SCID mice. *Nature*, 367, 1994, 645-648
8. Al-Hajj, M., Wicha, M.S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S.J., Clarke, M.F.: Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 2003, 3983-3988
9. Hemmati, H.D., Nakano, I., Lazareff, J.A.: Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 2003, 15178-15183
10. Kondo, T., Setoguchi, T., Taga, T.: Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 2004, 781-786
11. Singh, S.K.: Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res.*, 63, 2003, 5821-5828
12. Reya, R., Morrison, S.J., Clarke, M.F., Weissman, I.L.: Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 414, 2001, 105-111
13. Taiple, J., Beachy, P.A.: The hedgehog and Wnt signalling pathways in cancer. *Nature*, 411, 2001, 349-354
14. Bissell, M.J., La Barge, M.A.: Context, tissue plasticity, and cancer: Are tumor stem cells also regulated by the microenvironment? *Cancer Cell*, 7, 2005, 17-23
15. Filip, S., English, D., Mokry, J.: Issues in stem cell plasticity. *J. Cell. Mol. Med.*, 8, 2004, 572-577
16. Houghton, J., Stoicov, C., Nomura, S., Cai, X.: Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science*, 306, 2004, 15681-571
17. Suda, T., Arai, F., Hirao, A.: Hematopoietic stem cells and their niche. *Trends Immunol.*, 26, 2005, 426-433
18. Li, L., Xie, T.: Stem cell niche, structure and function. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 2005, in press.
19. Bissell, M.J., Rizik, A., Mian, I.S.: Tissue architecture: The ultimate regulator of breast epithelial function. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 15, 2003, 753-762
20. Mintz, J., and Illmensee, K.: Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 1975, 3585-3589
21. Illmensee, K., Mintz, B.: Totipotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cells cloned by injection into blastocysts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 1976, 549-553
22. Hochedlinger, K., Blelloch, R., Brennan, C., Yamada, Y., Kim, M., Chin, L., Jaenisch, R.: Reprogramming of a melanoma genome by nuclear transplantation. *Genes dev.*, 18, 2004, 1875-1885
23. Bhowmick, N.A., Chytil, A., Plieth, D., Gorska, A.E., Dumont, N., Shappell, S., Washington, M.K., Neilson, E.G., Moses, H.L.: TGF-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science*, 303, 2004, 848-851
24. Radisky, D.C., Bissell, M.J.: Cancer. Respect thy neighbor! *Science*, 303, 2004, 775-777
25. Zhu, A., Ghosh, P., Charnay, P., Burns, D.K., Parada, L.F.: Neurofibromas in NF-1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science*, 296, 2002, 920-922
26. Moinfar, F., Man, Y.G., Arnould, L., Bratthauer, G.L., Ratschek, M., Tavassoli, F.A.: Concurrent and independent genetic alterations in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: Implications for tumorigenesis. *Cancer Res.*, 60, 2000, 2562-2566
27. Howe, J.R., Roth, S., Ringold, J.C., Summers, R.W., Jarvinen, H.J., Sistonen, P., Tomlinson, I.P., Houlston, R.S., Mitros, F.A.: Mutations in the MAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science*, 280, 1998, 1086-1088
28. Sternlicht, M.D., Lochter, A., Sympon, C.J., Huey, B., Rougier, J.P., Gray, J.W., Pinkel, D., Bissell, M.J., Werb, Z.: The stromal proteinase MMP3/stromelysin-1 promotes mammary carcinogenesis. *Cell*, 98, 1999, 137-146
29. Cozzio, A., Passegue, E., Ayton, P.M., Karsunky, H., Cleary, M.L., Weissman, I.L.: Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev.*, 17, 2003, 3029-3035
30. Chin, K., de Solorzano, C.O., Knowles, D., Jones, A., Chou, W., Rodriguez, E.G., Kuo, W.L., Ljung, B.M., Chew, K., Myambo, K.: In situ analyses of genome instability in breast cancer. *Nat. Genet.*, 36, 2004, 984-988
31. Briand, P., Petersen, O.W., van Deurs, B.: A new diploid nontumorigenic human breast epithelial cell line isolated and propagated in chemically defined medium. *In Vitro Cell. Dev. Biol.*, 23, 1987, 181-188
32. Petersen, O.W., Ronnov-Jensen, L., Howlett, A.R., Bissell, M.J.: Interaction with basement membrane serves to rapidly distinguish growth and differentiation pattern of normal and malignant human breast epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 1992, 9064-9068
33. Briand, P., Nielsen, K.V., Madsen, M.W., Petersen, O.W.: Trisomy 7p and malignant transformation of human breast epithelial cells following epidermal growth factor withdrawal. *Cancer Res.*, 56, 1996, 2039-2044
34. 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.*, 9, 2003, 1158-1165
35. Weaver, V.M., Lelievre, S., Lakin, J.N., Cherek, M.A., Jones, J.C., Giancotti, F., Werb, Z., Bissell, M.J.: Beta4 integrin-dependent formation of polarized three-dimensional architecture confers resistance to apoptosis in normal and malignant mammary epithelium. *Cancer Cell*, 2, 2002, 205-216
36. Weisman, B.S., Werb, Z.: Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science*, 296, 2002, 1046-1049
37. Barcellos-Hoff, M.H., Brooks, A.L.: Extracellular signaling through the microenvironment: A hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects, and genomic instability. *Radiat. Res.*, 156, 2001, 618-627
38. Ferrara, J.L.: Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. *Curr. Opin. Immunol.*, 5, 1993, 794-799
39. Goyer, R.A., Yin, M.W.: Taurine and creatine excretion after x-irradiation and plasmocid-induced muscle necrosis in the rat. *Radiat. Res.*, 30, 1967, 301
40. Schultz, E., Mc Cormick, K.M.: Skeletal muscle satellite cells. *Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol.*, 123, 1994, 213-257
41. Morgan, J.E., Gross, J.G., Pagel, C.N., Beauchamp, J.R., Fassati, A., Thrasler, A.J., Di Santo, J.P., Fischer, I.B., Shiwen, X., Abraham, D.J., Pertridge, T.A.: Myogenic cell proliferation and generation of a reversible tumorigenic phenotype are triggered by preirradiation of the recipient site. *J. Cell Biol.*, 157, 693-702
42. Barcellos-Hoff, M.H., Ravani, S.A.: Irradiated mammary gland stroma promotes the expression of tumorigenic potential by unirradiated epithelial cells. *Cancer Res.*, 60, 2000, 1254-1260

Došlo: 15. 11. 2005
Prijato: 8. 12. 2005