

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

EVOLUCIJA TUMORA

EVOLUTION OF A TUMOUR

SEMINARSKI RAD

Dora Gjirić

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentorica: doc.dr.sc. Petra Korac

Zagreb, 2017.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Dediferencijacija tumorske stanice	2
3. Genomska reorganizacija na primjeru poliploidnih divovskih stanica.....	6
4. Teorije o postanku i dinamici tumorskog razvoja	8
4.1. Klonalna evolucija kao model razvoja tumora.....	8
4.2. Model tumorskih matičnih stanica	9
5. Heterogenost i plastičnost.....	11
6. Tumor kao evolucijski i ekološki proces	12
7. Zaključak	15
8. Literatura:.....	16
9. Sažetak.....	21
10. Summary.....	21

1. Uvod

Razvoj višestaničnog organizma odnosno svih tkiva počinje iz embrija, iz embrijskih matičnih stanica koje imaju potencijal razviti se u bilo koju stanicu koja će sastavljati višestanični organizam, tzv. pluripotencija. Takve stanice brzo se dijele i ne stare, a obje karakteristike gube se diferencijacijom. Među terminalno diferenciranim stanicama tkiva ponekad se pojavi jedna koja izmakne strogoj kontroli staničnog ciklusa, kontaktne inhibicije i apoptotskim mehanizmima te počne proliferirati. Većinu takvih stanica tad prepozna imunski sustav i ubije, no ako neka od takvih stanica izmakne imunskom sustavu i počne proliferirati nastaje neoplazma. Jedna od stanica u njoj može nakupiti dovoljno mutacija da neke od njih omoguće pojavu i ostvarivanje novih obrazaca ponašanja, tzv. vodećih mutacija. Uslijed takvih mutacija potpuno se ukloni stanje diferenciranosti, pa se stanica spontano dediferencira u stanje slično embrijskim matičnim stanicama. Ovaj razvoj događaja donekle je poduprt opovrgavanjem mišljenja kako se diferencirane stanice nikako ne mogu dediferencirati. Naime, dokazano je suprotno i potvrđeno kako se bilo koja somatska stanica može dediferencirati promjenama u genskoj ekspresiji, bez ugrožavanja integriteta genoma (1) i nanovo diferencirati. Čitav proces inducira se tzv. Yamanakovim faktorima i uključuje isprepletenost djelovanja transkripcijskih faktora pluripotencije i faktora modifikacije kromatina da bi se postigla različita diferencijacijska stanja, a slični markeri pronađeni su i u embrijskim matičnim stanicama (2), što potvrđuje analogiju procesa.

2. Dediferencijacija tumorske stanice

Otkrićem Yamanakovih faktora postalo je moguće bilo koju stanicu vratiti u stanje pluripotentnosti pomoću odgovarajućih transkripcijskih faktora, od kojih su mnogi onkogeni, odnosno faktori direktno povezani sa razvojem tumora. Pronađeno je dosta sličnosti između dediferencijacije tumorskih stanica i programiranja somatske stanice (3). Tumor postaje sve agresivniji što je klonalno različitiji, a klonalna različitost proizlazi iz činjenice da se transformirana somatska stanica može dediferencirati i vratiti se u stanje koje ima potencijal diferencirati stanicu u mnoge fenotipe. Isti proces je onaj dediferencijacije somatskih stanica inducirane onkogenima, pa se povlači paralela između dvije dediferencirane konačne skupine stanica, a to je da se njihov obrazac ponašanja potpuno mijenja. Dediferencirane stanice postanu sposobne za neograničenu samoobnovu i produciraju potomke s različito reguliranim genomom, što rezultira različitim fenotipom. Treća skupina stanica koja ima slične karakteristike su embrijske matične stanice.

Kako je svaka neoplazma posljedica jedinstvenih genetičkih promjena somatske stanice slaba je vjerojatnost da je skup mutacija koje dovode do njihove pojave uopće lako karakterizirati a kamoli generalizirati, no ipak se čini da ako jedan od klonova spletom okolnosti aktivira sve stanične putove regulirane onkogenima i na taj način krene u dediferencijaciju. Tada zadobije sposobnost velike proliferacije i besmrtnost, što gotovo uvijek otvara vrata malignosti. Maligni tumor je tumor sa stanicama velike genetske različitosti odnosno heterogenosti, dediferenciranim proliferacijskim jezgrama i velike invazivnosti, a najrazličitiji benigni tumori imaju širok repertoar mutacija no među njima nisu glavne karakteristike malignih tumora (3). Karakteristika tumorigenetski promijenjenih stanica je njihova heterogenost, što proizlazi iz genomske nestabilnosti potpomognute epigenetičkim promjenama što se nadalje iskazuje kao fenotipska heterogenost; posljedica je velika raznolikost funkcionalnih svojstava i ekspresija široke lepeze naslijeđenih površinskih markera u tijeku razvoja tumora. Na temelju toga se mogu razlikovati podtipovi neoplastičnih stanica unutar istog tumora, što daje za naslutiti kako te stanice mogu biti u različitim stadijima diferencijacije (4). Time se definira unutartumorska heterogenost, a označavaju je molekularne razlike među tumorima nastalim u istom organu, koje dovode do toga da se neki unatoč istom porijeklu svrstavaju u različite podtipove i ponekad izazivaju različite oblike bolesti (5).

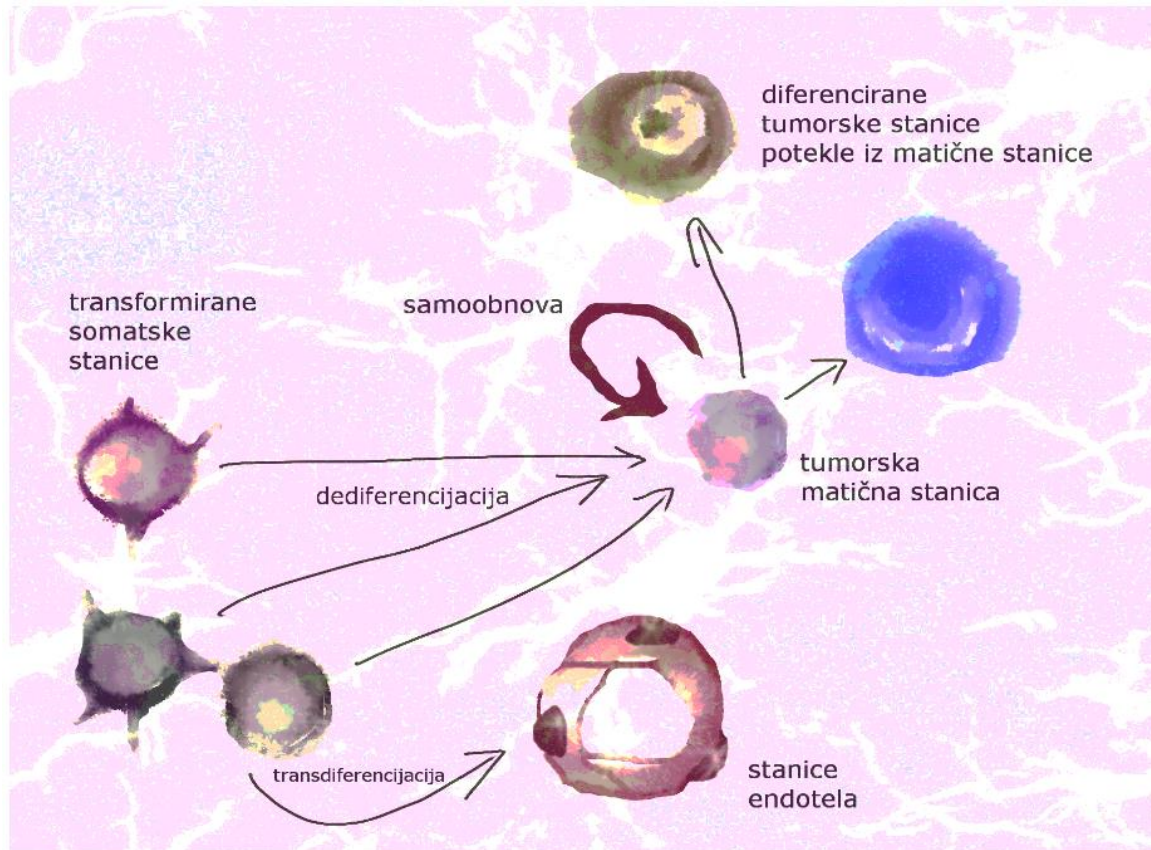
Tumorske matične stanice predstavljaju biološki jedinstven podtip stanica, sposoban za samoobnavljanje, čime se direktno može povući paralela sa fiziološkim tipovima matičnih stanica identične funkcije; da budu izvor stanica u tumorskom tkivu pošto omogućuju održavanje tumorskog tkiva u benignoj neoplazmi. Tumorske matične stanice predstavljaju izvor svih heterogenih podtipova stanica koje se nalaze u neoplazmi, iako nije posve jasno postoji li jedna skupina ili više njih, a u tumorima u kojima su dokazane ukazuju na određen stupanj hijerarhijske organizacije. Tumorske matične stanice u hijerarhijskom modelu daju potomstvo s ograničenom sposobnošću proliferacije ali nisu nastale iz maligno transformiranih somatskih matičnih stanica, već iz transformiranih diferenciranih somatskih stanica (5). Naravno pojam hijerarhije među tumorskim stanicama puno je slabije definiran jer određeni diferencirani podtipovi mogu ponovo dobiti svojstvo samoobnove i vratiti se u raniji stadij, odnosno u tumorsku matičnu stanicu, što se naziva plastičnost tumora (slika 1),(5).

Još je upitno je li plastičnost karakteristika svake tumorske stanice ili je svojstvena nekim tipovima malignih tumora, koliko se često događa i je li spontana, ali u određenim tipovima malignih tumora dolazi do ekspresije transkripcijskih faktora koji izravno potiču formiranje tumorskih matičnih stanica. Slični mehanizmi mogu biti prisutni i pri metastaziranju primarnih tumora, jer su metastatski klonovi sposobni započeti kaskadu događaja tijekom procesa metastaziranja i ugradnje (6). Nematične tumorske stanice odvajanjem od primarnog tumora mogu nakon prihvatanja za sekundarna tkiva prijeći u tumorske matične stanice i započeti metastatsku koloniju, a korak prema razumijevanju toga procesa je istraživanje koje je pokazalo da između matičnih i nematičnih stanica tumora postoji kontrolirana ravnoteža postignuta plastičnošću (7).

Još jedan bitni čimbenik utječe na ponašanje tumorske stanice a to je tumorski mikrookoliš. Pokazano je da tumorsko tkivo komunicira s okolnim stanicama tkiva, strome, a stanice imunskog sustava lučenjem citokina moduliraju razinu diferenciranosti tumorskih stanica induciranom upalom. Upala dodatno omogućuje tumorskim stanicama da umaknu nadzoru imunskog sustava jer modulacija diferencijacije omogućuje stanicama tumora da eksprimiraju nove markere koje citotoksični T-limfociti, odgovorni za direktno ubijanje mete, ne prepoznaju (8).

Do procesa transdiferencijacije, odnosno dediferencijacije jednog terminalno diferenciranog tipa somatske stanice i njegovu ponovnu diferencijaciju u neki drugi stanični tip, dolazi jer tumorske matične stanice ne stvaraju samo heterogene stanice tkiva organa iz kojeg je tumor nastao. Transdiferencijacija je moguća i parakrinskim faktorima potaknuta i u diferenciranim tumorskim

stanicama (3). Vrlo često mogu prijeći u sasvim drugu staničnu liniju. Poznat primjer je angiogeneza u tumorima nastala direktnom transdiferencijacijom tumorskih u endotelne stanice, a ne lučenjem faktora rasta koji bi okolne stanice potaknuo na fiziološku angiogenezu (slika 1),(9).



Slika 1. Shema plastičnosti: prijelaz različitih vrsta transformiranih somatskih stanica u tumorsku matičnu stanicu dediferencijacijom i transdiferencijacijom u stanice endotela uslijed angiogeneze, na primjeru glioblastoma (GBM). Pokazuje uniformnu karakteristiku tumorske matične stanice.

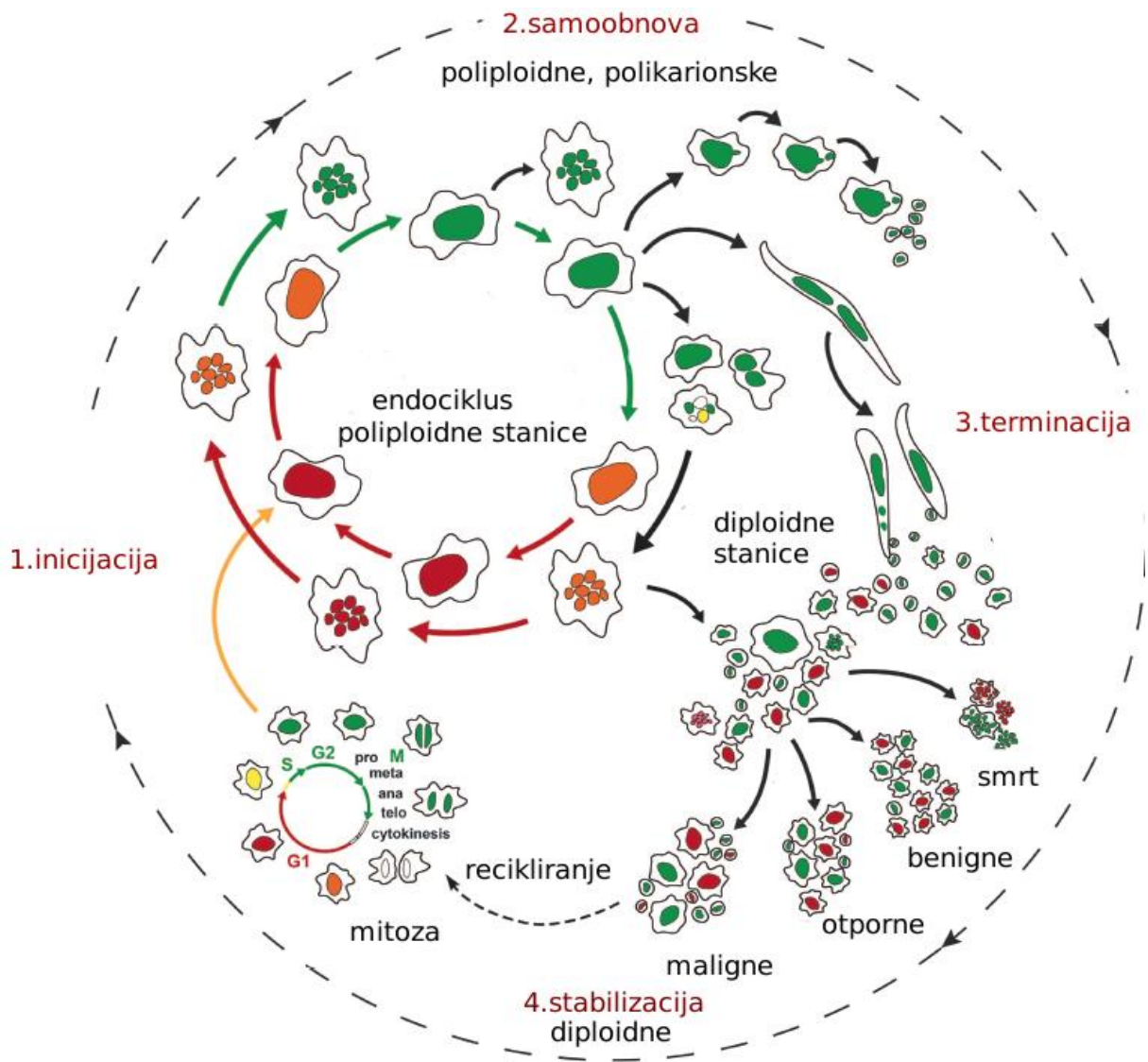
Transformacija onkogenima znači da stanica ponovno započinje razvojni plan što primarno znači da isprva prolifera bez kontrole. To je proces svojstven svim fiziološkim tipova matičnih stanica, ali i umjetno induciranim somatskim matičnim stanicama i tumorskim matičnim stanicama, na koje se također odnose temeljne točke definicije matične stanice. To govori da u sva tri slučaja djeluju slični stanični signalni putovi jer je ustanovljeno da svaki od Yamanakovih faktora ima ulogu u onkogenezi, a prilikom sakupljanja eksperimentalnih dokaza, pokusima u kojima su miševima implantirani klonovi umjetno dediferenciranih stanica spontano su se razvijali tumori (10). U mnogim ljudskim tumorima identificirani su geni normalno aktivni u embrijskim matičnim stanicama, pa se čini kako u razvoju tumora ugašeni putovi postaju ponovno aktivni (11).

Jedno od najvažnijih svojstava onkogene preobrazbe i dediferencijacije je promjena u epigenetičkim obrascima. Epigenetički obrasci podrazumjevaju vanjske modifikacije genoma bez promjene slijeda baza u DNA, a dva načina regulacije uključuju relativno stabilnu metilaciju citozina i modifikacije histona. Da bi se postigla dediferencijacija treba se demetilirati promotore mnogih gena zaslužnih za pluripotentnost (12). Promijenjeni obrasci metilacije u tumorskim stanicama uključuju globalnu demetilaciju metiliranih i hipermetiliranih regija, a često i CpG otoka koji su važni za regulaciju ekspresije (13). Kromatinski regulatori, odgovorni za modifikacije histona, također mijenjaju uobičajeni obrazac kromatinske organizacije ponašajući se kao onkogeni ili supresori tumorskih gena. Neki od njih povezani su s razvojem tumora te je poznata činjenica da embrijske matične stanice i inducirane somatske matične stanice imaju „otvoren“ kromatin, a diferencirane stanice „zatvoren“. Time se nadovezuje na to da matične stanice tek ulaze u razvojni plan i većina genoma im je još neregulirana (14). Ovakvo „resetiranje“ epigenetičkog zapisa dovodi stanice u stanje kada je slijedeći korak u razvoju moguć u smjeru tumorske stanice, jer im nedostaje usmjeravanje koje bi dobile interakcijom s drugim stanicama u tijeku razvoja.

3. Genomska reorganizacija na primjeru poliploidnih divovskih stanica

Poliploidne divovske stanice nastaju normalno pri organogenezi alternativnim staničnim ciklusom, endoreplikacijom, kada stanice ne prolaze mitozu nego zadržavaju višestruko umnoženi genom. Drugi način nastanka poliploidne stanice je ako ne uspije završiti mitozu (endomitosa). Doduše, iako se endoreplikacija smatra alternativnim ciklusom zbog niza koraka koje stanica prolazi sa svrhom čini se da je endomitosa u usporedbi pogreška u ciklusu a ne alternativni ciklus. Zbog posebnosti uvjeta u kojima uopće dolazi do ovih pojava endomitosa je događaj koji je potreban kako bi se endoreplikacija mogla ostvariti, tako da ta dva događaja u početku imaju uzročno-posljedičnu vezu (17). Endoreplikacijom nastale stanice su uvećane i mogu sadržavati više jezgara (15). Isto tako, poliploidne stanice nalaze se u oko 40% svih ljudskih tumora (16) i ovisno o okolnom staničnom kontekstu mogu ili podržati ili suprimirati rast tumora (17). Tako se proveo pokus gdje su se stanice tumora jajnika tretirale citostatikom kako bi se simulirali stresni uvjeti, i prisililo ih da se transformiraju u poliploidne stanice. Citostatik je u potpunosti onesposobio mitotsko vreteno pa su se primjenjivale različite koncentracije kako bi se barem nekim stanicama omogućilo da prežive. Pokazano je da poliploidne divovske stanice nastaju nakon velikog pada u populaciji inicijalnih stanica, nakon velikog stresa. Poliploidne stanice ponavljaju krug endoreplikacije, nakon čega nanovo dobiju sposobnost mitoze i stvaraju diploidne stanice kćeri s opsežno preraspoređenim kromosomima, uključujući delecije i translokacije. Proces ove preuredbe zove se ciklus divovske stanice a uključuje četiri faze: inicijaciju, samoobnovu, terminaciju i stabilnost (slika 2),(17). U prvoj fazi stresor ubije većinu stanične populacije, a izvorna populacija su većinom diploidne stanice. U fazi samoobnove preživjele stanice ulaze u endoreplikaciju putem endomitose i postaju poliploidne divovske stanice, a one koje to ne uspiju odumiru (17). U terminacijskoj fazi poliploidne stanice izlaze iz ciklusa endoreplikacije pa teže stvaranju diploidnih potomaka metodama pupanja jezgre, komadanja jezgre i cijepanja jezgre pomoću razdiobe citoplazme, stvarajući populaciju različito mitotski sposobnih, diploidnih stanica kćeri. U posljednjoj fazi, fazi stabilnosti, mnoge mitotski sposobne diploidne stanice kćeri sadrže kroz mnoge cikluse endoreplikacije i kromosomske reorganizacije izmiješan genetski materijal, a takva sloboda pri reorganizaciji genoma omogućena je nepostojanjem uobičajenih regulacijskih točaka staničnog ciklusa. Tako ciklus divovske stanice iznjedri veliki broj novih stanica uslijed reorganizacije genoma (18).

Nova šarolika populacija služi kao žarište za obnovu tumora, a ulaženje u ciklus divovske stanice zapravo simulira stadij embrijskog razvoja i uspješno stanice vraća u fazu matičnih jer neke od reorganizacija genoma dovode do pojave tumorskih matičnih stanica (19).



Slika 2. Shema ciklusa divovske stanice. preuzeto i prerađeno iz Niu N i sur (2016.). (17)

4. Teorije o postanku i dinamici tumorskog razvoja

Dvije su glavne teorije, zapravo dva modela koja govore o nastanku i dinamici razvoja tumora. Prvi od njih opisan 70-ih godina je model klonalne evolucije (Nowell, 1976) (64), a drugi je opisan kasnije, model tumorskih matičnih stanica. Danas se sve više uviđa da najvjernije dinamiku razvoja tumora opisuju oba modela.

4.1. Klonalna evolucija kao model razvoja tumora

Tumori se razvijaju kroz ponavljajući proces klonalnog širenja na temelju genomske različitosti i odabira klonova u ekosustavu tkiva. Prvi događaj podrazumijeva mutaciju somatske stanice u tkivnom okolišu koji je od samog početka razvijao optimalne uvjete za međustaničnu suradnju i onemogućavao širenje klonova tumorskih stanica. Paradoksalno, tkivo podržava takve događaje i stoga ih strogo regulira, jer su isti principi temelj tumorskog širenja i obnove tkiva u dugoživućem višestaničnom životinjskom organizmu, što uspostavljenoj neoplazmi omogućava iskorištavanje normalnih razvojnih pojava lučenjem odgovarajućih čimbenika u svrhu vlastitog rasta (20). U tkivnom mikrookolišu je tumorski rast ograničen zbog prebrzog širenja, prostorno i resursima hrane pa većina tumorskih stanica konstantno umire čime se na različite klonove vrši veliki selekcijski pritisak. Različiti klonovi natječu se međusobno za prostor i resurse u tzv. klonalnoj interferenciji (21). Time se tumorska nakupina opisuje kao Darwinov adaptivni sustav i direktno ga se može povezati sa prirodnom selekcijom (slika 4),(22).

Osnovna značajka koja doprinosi uspjehu ili propasti klona je genomska varijacija koju posjeduje, a tumorska neoplazma u kojoj su na suživot u ograničenom području prisiljeni svi genetički divergentni potomci izvorne tumorske stanice je jasan primjer okoliša gdje je pojava takvog mnoštva klonova moguća. Pogreške u replikaciji, pogreške u popravku DNA, genotoksične tvari (23) te genomska nestabilnost u vidu broja ponavljanja mikrosatelita ili lomova kromosoma doprinose varijabilnosti, jednako u početnoj somatskoj stanici tkiva i u stvorenoj neoplazmi. Sami tumorski klonovi razvijaju se interakcijom različitih selektivno pogodnih „vodećih“ mutacijama izazvanih lezija (od eng. *driver lesions*), uvjetno neutralnih, nekorisnih „putničkih“ lezija (od eng. *passenger lesions*) koje ne omogućavaju korake tumorigeneze, i pogubnih lezija. Stalno proliferirajući klonovi u sebi stvaraju nove kombinacije

mutacija od kojih određene mutacijske lezije povećavaju učestalost mutacija općenito, dok su promjene u mikrookolišu glavni čimbenik selekcije nastalih klonova (24). Vodeće lezije gotovo su isključivo mutacije u staničnim putovima vezanim za onkogenezu i znatno povećavaju šansu za naglo širenje klona (25). Dinamika somatske evolucije ovisi o odnosu stope mutacija i širenja klonova. Stopa mutacija kao promjena u genetičkom materijalu ovisi o regiji genoma u kojoj do mutacije dolazi (26) kao i tipu promjene što rezultira kaskadnim događajima koji dovode do sve veće genomske nestabilnosti nakon pojave tumora (27). U velikom udjelu, mutacije su posljedica epigenetičkih promjena (28) i smatraju se predvodnicama klonalne evolucije, pa naslijeđeni epigenetički obrazac znatno doprinosi sudbini klona. Ne zna se događa li se klonalna evolucija kroz postupnu akumulaciju tih lezija u jednom neprimjetnom klonu koji odjednom počne širenje, ili se zbiva nakon kritične promjene koja najednom dovodi do pojave mnogih lezija (29). Često se pokušava kroz mnoge generacije varijanti klonova pretpostaviti genotip izvorne stanice kako bi se sve mutacije potomaka stavile u kontekst, odnosno pokušava se odrediti etiologija tumora i dokučiti iz genske raznolikosti prisutnih tumorskih klonova kaskada mutacija prema kojima bi se klonovi rasporedili u spektar, na jednom kraju s onima najslabijima izvornoj somatskoj stanici.

Drugi bitan čimbenik za evoluciju tumora je recipročna interakcija s mikrookolišem, jer tumorska tvorba može preurediti neposredni okoliš u svoju nišu (30), a okolne stromalne stanice zauzvrat potiču rast tumorskih stanica te ga mogu čak i štiti (31). Dodatno, tumor i njegov mikrookoliš nisu izolirani od ostatka organizma i odgovaraju na vanjske čimbenike.

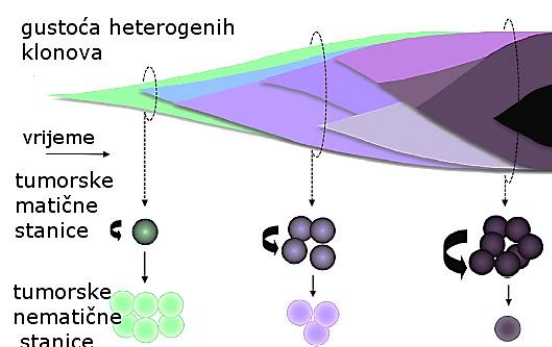
4.2. Model tumorskih matičnih stanica

Model tumorskih matičnih stanica temelji se na opaženoj hijerarhijskoj organizaciji u mnogim tipovima tumora, a podrazumijeva postojanje skupine samoobnavljajućih tumorskih matičnih stanica koje proizvode potomstvo s ograničenim potencijalom diobe (32). Tumorske matične stanice su dakle osnova tumorskog rasta, slično kao somatske matične stanice u tkivima, pa se ovaj model uspoređuje s tkivnim ustrojem. Kako bi se utvrdilo da je tumor zaista hijerarhijski ustrojen nužno je ustanoviti sastoji li se od funkcionalnih tipova stanica (33).

Tumor nije jednostavno nakupina homogenih neoplastičnih stanica, već su te stanice u raznim stupnjevima diferencijacije u razne tipove stanica koje modificiraju metabolizmom okoliš stvarajući različite uvjete u samoj tumorskoj masi, što sve dodatno doprinosi heterogenosti tumorskih stanica (32). Uz razne varijacije uvjeta koje utječu na preživljavanje različitih klonova,

negenomske determinante stvaraju karakterističnu hijerarhiju. Tumorske matične stanice u većini istraživanih tumora imaju zajednička svojstva i dijele transkripcijske obrasce te imaju izrazito predvidivo ponašanje. Prisutnost tumorskih matičnih stanica svojstvo je koje dijele mnogi podtipovi tumora isto kao i tumori različitih tkiva pa je zaključeno da sposobnost tumora da raste proizlazi iz ravnotežnog odnosa matičnih i stanica tumora i onih koje to nisu, analogno normalnim tkivima u kojima su matične stanice izvor zamjenskih stanica (32). Kod većine tumora ta se populacija jasno razlikuje i tumorske matične stanice se mogu izolirati, no postoje tumori u kojima većina stanica jesu matične. Takvi tumori imaju slabu hijerarhiju i visoku homogenost (34). Iz tumorskih matičnih stanica proizlazi potomstvo koje je genetički heterogeno, koje preživljava po principu prirodne selekcije slijedeći pravila darvinističke evolucije (slika 4). Osnovni način koji upravlja razvojnim hijerarhijama je epigenetička regulacija genoma. U populaciji klonova pojavom novog klona s mutacijom koja doprinosi boljem opstanku moguća su dva smjera razvoja te populacije; u prvom novi klon i svaki slijedeći polagano istiskuju slabije klonove. U drugom, svaki novi klon preživljava u prisutnosti dominantnog klona, stvarajući mala žarišta. U konačnici se pretpostavlja da hijerarhija tumorskih „diferenciranih“ stanice koje proizlaze iz tumorskih matičnih stanica nalikuje embriogenezi i normalnoj diferencijaciji tkiva (35). Nedvojbeno su najvažnije stanice u tumorskoj populaciji matične stanice pa predstavljaju potencijal rasta tumora. Bilo koja druga, nematična tumorska stanica u nekom trenutku može doći do stanja klonske iscrpljenosti (od eng. *clonal exhaustion*) zbog nedovoljne sposobnosti samoobnavljanja i doprinosa varijabilnosti u žarištu (36). Ključna karakteristika koja se u ovom modelu pojavljuje je da matične stanice same evoluiraju, doprinoseći nove mutacije u potomstvo.

Sve se više uviđa da ponašanje tumora najbolje opisuje jedinstveni model koji objedinjuje klonalnu evoluciju i potencijal kojeg pružaju matične stanice tumora, kao što je prikazano na slici 3:



Slika 3. Prikaz dinamike heterogene populacije tumora kroz vrijeme spajanjem modela klonalne evolucije uzevši u obzir heterogenosti tumorskih matičnih stanica i hijerarhijske organizacije. Preuzeto iz Kreso A and Dick JE (2014.). (32).

5. Heterogenost i plastičnost

Prema većini podataka, spontani tumori nastaju iz jedne stanice, izuzev nekoliko iznimaka, s posljedicom da porast populacije stanica u tumoru prati porast genomskih varijanti klonova, odnosno povećava se heterogenost neoplazme, a genotipska heterogenost se prevodi u fenotipsku heterogenost, te će nasljedni fenotipovi predstavljati podlogu za selekciju (37). Ta heterogenost je podloga za plastičnost tumorskih stanica, jer se većina stanica može gledati kao izvor tumorskih matičnih stanica s različitom razinom „matičnosti“ koja je pod utjecajem mikrookoliša i nasumičnih promjena mutacijama (38). Eksperimentalni podaci slabo podupiru bilo kakvu rigidnu hijerarhiju tumora ali i zdravog tkiva (39). Posljedična fenotipska plastičnost definira se kao sposobnost organizama da usprkos istom genotipu mogu rezultirati rasponom fenotipova, što se u kontekstu tumorske stanice vidi kao interakcija s mikrookolišem, pa će tako neke tumorske stanice ubačene u blastocistu diferencirati u normalne stanične linije i doprinijeti građi organizma (40), dok će tumorski mikrookoliš poticati somatske stanice na maligno ponašanje (41). Takvo mijenjanje smjera razvoja iz diferenciranog u dediferencirano i obrnuto naziva se dakle plastičnost. Unutar samog tumora ovisno o prožiljenosti, broju i tipovima normalnih stanica koje urastaju u tumor i sastavu izvanstaničnog matriksa postoji mogućnost čitavog raspona fenotipske plastičnosti, koja između ostalog pruža poprilično heterogen odgovor na različite ligande (42). Koncepti tumorske matične stanice i fenotipske plastičnosti nisu međusobno isključivi, pošto podtip stanica koji ima najveću mogućnost samoobnove i nosi naziv matičnih stanica nije homogen, već je fenotipski različit i plastičan. Nenasljedna heterogenost dio je doprinosa fenotipu tumorske stanice, ostatak ovisi o unutartumorskoj različitosti, zahvaljujući nakupljanjem vodećih ili pokretačkih lezija (od eng. *driver genes*, *driver lesions*) i putničkih lezija (od eng. *passenger genes*, *passenger lesions*) (43). Nakupljanjem nasumičnih mutacija one koje su korisne i veoma rijetke poboljšavaju preživljavanje, a velika većina se odbacuje ili pasivno prenosi. Od prenošenih mogu se zadržati čak i tumorskoj stanici blago nepogodne mutacije, jer selekcija tumora ovisi o kontekstu i ne postoje tumorskoj stanici „uvijek korisne“ mutacije, pošto se nikad ne zna kako će se sadašnja mutacija nositi s nekom budućom niti kako ili dali će doprinositi razvoju tumora u nekoj drugoj fazi rasta u drugim uvjetima mikrookoliša (44). Nasljedne epigenetičke promjene imaju isti utjecaj na tumorsku stanicu kao promjene u slijedu DNA i ne mogu se uvijek razlikovati. Izvori klonalne heterogenosti odnose se na različite populacije klonova i podrazumijevaju tumore koji su nastali spontano, bez sumnje na nasljednu sklonost tumorskog oboljenja u nasljednoj liniji organizma (45). Iako većina tumora nastaje iz jedne

mutirane stanice, mehanizmi normalne, regulirane i usmjerene klonalne evolucije prisutni u normalnim stanicama pretečama više nisu isti onima u tumoru i tako otvaraju mogućnost kontinuiranoj evoluciji u tumorskoj populaciji. Vrlo često to podrazumijeva mnoge stanične cikluse koji završavaju smrću, sve dok se ne pojavi dobitna mutacija i tumor njome dobije osnovu da se održi i preživljava. Takvi događaji su nasumični i stoga rijetki; no velika proizvodnja klonova sa stalno novim kombinacijama mutacija zasigurno povećava vjerojatnost dobitne kombinacije (46). Ako se dodatno tumor pojavi na takvom mjestu u tkivu koje je nehomogeno i sadrži strukturno odijeljena područja, oblikuje se unutartumorska heterogenost u vidu niša čime se smanjuje kompeticija među klonovima i održava se više žarišta.

Jedna od faza u razvoju malignih tumora nakon što su već nastali je pojava metastaza. Klonalna heterogenost primarnog tumora samo je jedan aspekt klonalne heterogenosti maligne neoplazme, pošto metastaziranjem i razvojem metastaza u sekundarnim tkivima klonovi nastavljaju nakupljati mutacije i stvarati vlastitu lokalnu dinamiku s mikrookolišem sekundarnog tkiva. Nakon određenog vremena maligni tumor počne otpuštati stanice u krvotok i limfne žile, a neke od njih ugrade se u tkiva ako su uvjeti povoljni i postanu metastaze. One pokazuju slične profile genske ekspresije kao primarni tumor (47), no isto tako se mogu dramatično razlikovati zbog napredovanja heterogenosti.

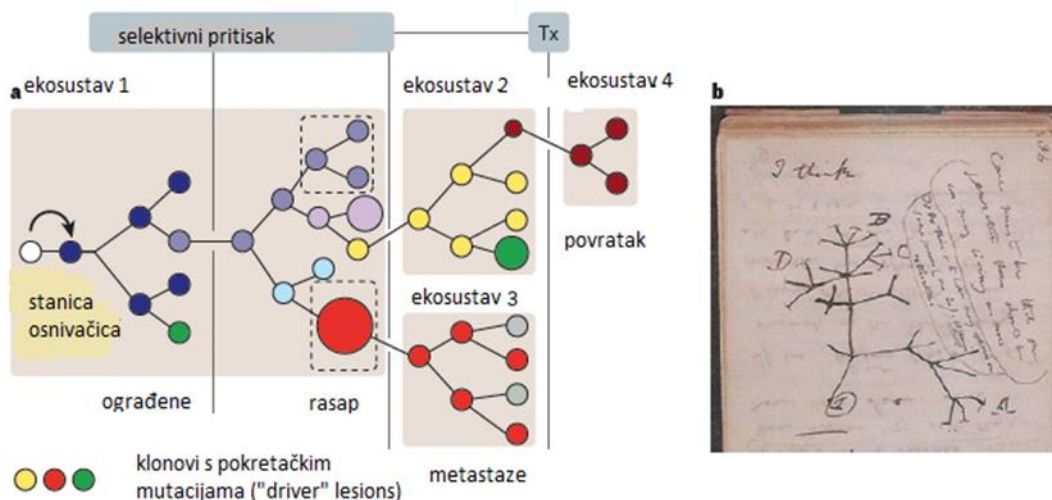
6. Tumor kao evolucijski i ekološki proces

Neoplazma se može promatrati iz evolucijske perspektive kao golema, genetički i epigenetički heterogena populacija zasebnih stanica (48) pa se tako i evolucijske sile koje djeluju na nju promatraju kao da djeluju na populaciju (slika 4). Uz evoluciju neoplazme koja se promatra u dinamici njezinog razvoja uslijed različitog uspjeha u proliferaciji i preživljavanju repertoara klonova koji se u njoj pojavljuju, takoreći u lokalnom okviru koja uključuju neoplazmu i njezin mikrookoliš, odvijaju se također vrste selekcije u širem kontekstu. One su opisane na razini organizma i na razini gena a prisutne su u složenijim, eukariotskim organizmima. Dovele su do evolucije sustava za supresiju tumora, ali i do svojevrstne onkogene ranjivosti jer se rani razvoj organizma temelji na proliferaciji i genomskoj reorganizaciji kao i varijaciji genske ekspresije, koja sazrijevanjem organizma mora biti suprimirana. Suživot klonova u neoplazmi određen je uglavnom kompeticijom za prostor i hranjive tvari, gdje onaj klon koji se više dijeli s vremenom postane jedini relativno stalno prisutan. Ipak, postoje tumori kod kojih godinama paralelno postoje žarišta različitih klonova, a taj suživot omogućen je s nekoliko čimbenika. Ako je za

određen klon velika gustoća stanica odražena negativno na proliferaciju, on će se specijalizirati za određene niše pa se neće nadmetati za isti prostor i tvari (49). Mikrookoliš se dovoljno brzo mijenja da niti jedan klon ne može prevagnuti i naposljetku klonovi mogu biti ili fizički odvojeni mikrookolišem ako je tkivo septirano ili na neki način heterogenog sastava (50), ili cijela neoplazma raste pa gustoća zapravo ostaje ista (51).

Pokretanje evolucijskih procesa zahtjeva nasljednu varijaciju u populaciji, pa različiti oblici mutacija uz promjene epigenetičkih obrazaca dovode do napredovanja neoplazme, a citogenetička, genetička i epigenetička raznovrsnost omogućuju dobro predviđanje malignosti neoplazme (52). Ipak, većina mutacija u konačnici se pokaže štetna a ne neutralna, a mnogo rjeđe korisna, tako da povećanje učestalosti mutacija ne dovodi uvijek do dobrog ishoda za tumor, a genomska je nestabilnost jedna od osnovnih osobina tumora (53). Neutralne mutacije mogu se u populaciji tumorskih stanica odjednom naći u većini ili nestati ako dođe do efekta uskog grla potaknutog naglim promjenama u sastavu populacije klonova. Ako se javljaju rano u razvoju organizma tumorske stanice u budućnosti mogu postati sklonije dobitnim mutacijama, a organizam pokazivati veliku učestalost tumora (54). Neke nekorisne mutacije pokazu se klonu korisnima tek ako dođe do mutacije u nekom drugom genu, pa se tako mutacija koja je sama po sebi nekorisna proširi genetičkim driftom. Tada najjednom postane sveprisutna u klonskoj populaciji prije no što druga mutacija ukaže na njenu korisnost. U ovakvom slučaju male su šanse da će se ako dođe do druge mutacije koja bi otkrila potencijal takve učestale nekorisne mutacije značajan broj klonova takvom situacijom okoristiti, jer bi bio potreban veliki broj neovisnih slučajnih, ali specifičnih mutacija što se ne događa. Vjerojatnija je situacija da će već otprije korisna mutacija potaknuti klonalno širenje, koje će u konačnici dovesti do manifestacije neke druge nekorisne mutacije, i tek tada još jednog klonalnog širenja. Prirodna selekcija sljedeći je neizbježan korak u evoluciji neoplazme (55). Oni klonovi koji se uspješnije dijele opstaju u većoj količini, a prisutnost proliferirajućih stanica i apoptotičkih stanica u tumoru govori o dinamici neoplazme te se ona u jednom trenutku može proširiti, a u sljedećem smanjiti. Ako se govori o animalnom tumoru koji se tretira u svrhu izlječenja, tada je neoplazma pod pritiskom umjetne selekcije koju preživljavaju klonovi na temelju otpornosti. Pojava metastaza je značajan korak u evoluciji neoplazme, jer u jednoj populaciji organizama postoji uvijek negativna selekcija protiv širenja pošto su veće šanse za preživljavanje i reprodukciju unutar grupe i u poznatom okolišu. Metastatske stanice trebaju napustiti primarni tumor i kolonizirati novo tkivo, no to rijetko uspijevaju. Sama pojava metastatskih klonova je paradoksalna jer bi takvi klonovi trebali biti prisutni u manjem broju od ostalih populacija stanica unutar primarnog tumora. Razlog možda leži u kaskadnoj reakciji niza mutacijskih kombinacija koje bi same po sebi bile tihe, tzv.

nekorisne mutacije ali njihovo zajedničko djelovanje u točno određenim kombinacijama dovodi do mutacijske kaskade koja uzrokuje povoljni fenotip. Ako su mutirana ključna čvorišta koja upravljaju staničnim ponašanjem, stanica dobiva mogućnost preuzimanja novog staničnog obrasca. (56).



Slika 4. Osnova ekologije tumora je poredbena: a) Heterogene populacije klonova u neoplazmi i metastazi kao b) Darwinov model. Ekosustav podrazumijeva tkivni okoliš. Preuzeto iz Greaves M, Maley C (2012.). (63).

Ekologija proučava dinamiku zajednica, vrsta i njihovo međudjelovanje. U kontekstu neoplazmi mogu se prepoznati mnoga međudjelovanja i predmet su trenutnih istraživanja. Već spomenut odnos između klonova je kompeticija, te u heterogenoj populaciji ona postoji u vidu uzimanja hranjivih tvari i ostalih resursa. Osim pasivnog preotimanja, neke klonske populacije luče topive tvari koje imaju negativno djelovanje na okolne klonove (57). Predatorstvo se prepoznaje u odnosu neoplazme i imunskog sustava, gdje tumorske stanice razvijaju različite metode izbjegavanja napada od strane imunskih stanica i njihovih produkata, a najpoznatija je utišana ekspresija sustava histokompatibilnosti (58). Pojava efekta uskog grla može se vidjeti kao posljedica predatorstva u smislu da samo sakriveni klonovi uspiju preživjeti (59). Između klonova uz to u različitoj mjeri možemo pronaći primjere parazitizma, iako se mogu u jednakoj mjeri opisati kao primjeri oportunitizma.

Mikrookoliš u kojem se tumor nalazi ima snažan utjecaj na razvoj neoplazme i u recipročnom je odnosu sa stanicama strome koje ga okružuju. Učestali i umjereni poremećaji u staničnoj populaciji tumora potiču selekciju i promiču heterogenost i stalnu pojavu novih fenotipova, nasljednih i nenasljednih. Ustaljeni mikrookoliš dovodi do pretjerano homogene populacije

najuspješnijih klonova, a nagle i dugotrajne promjene uvjeta dovode do istrjebljenja populacije (60).

Iako se govori o ekologiji tumora, način na koji klonovi žive u međudjelovanju unutar tumora i odnosi tumora i mikrokoliša te čitavog organizma samo su površno usporedivi s ekologijom organizama te se tek istražuju. Razni tipovi stanica u raznim stadijima diferencijacije i još k tome pojava plastičnosti, dediferencijacije i transdiferencijacije smanjuje mogućnosti opisa fiksnih odnosa (61). Kratko razdoblje od diobe do diobe i ogromne promjene u genomu dovode do pretpostavke da tumorske stanice nemaju potencijal razviti složenije prilagodbe prema okolišu jer se prebrzo mijenjaju, ali one nemaju načina održati ikakav odnos koji bi ograničio njihovu sposobnost promjene u zamjenu za ostvarenje stabilnosti, primjerice organizaciji tkiva koja bi se razdijelila u jasne uloge. Tumorska tkiva postoje u dinamici u uskim vremenskim okvirima te immortaliziraju gašenjem apoptotskih puteva ili puteva koji sprečavaju proliferaciju. Ono što se iz tumorske evolucije vidi jest promjena genotipa inicijalne stanice u normalnom tkivu kroz generacije tumorskih stanica, te promjene do kojih dolazi uslijed dugotrajnog izlaganja različitim genotoksičnim tvarima, a na koje svaka jedinka s jedinstvenim genotipom u jedinstvenim uvjetima reagira specifično (62).

7. Zaključak

Višestaničnošću su organizmi dobili mogućnost prilagodbe okolišu i ostvarivanje te usloznavanje funkcija koje nipošto nisu bile moguće u vidu jednostaničnog organizma pa se stanica pritom nužno odriče dijela svoje funkcije procesom visoke specijalizacije. Svaki organizam razvoj započinje iz samoobnovljivih embrijskih matičnih stanica čije karakteristike se obavezno gube diferencijacijom jer je postojanje stanica u sve specijaliziranijim tkivima ostvareno strogim regulacijskim mehanizmima koji ne dopuštaju stanici diobu osim ako je tako potaknuta, niti preživljavanje ako iz bilo kojeg razloga stanica počne eksprimirati gene koje je diferencijacijom trebala utišati. Putovi koji vode u matičnost korišteni u ranom razvoju ne mogu se drugačije i sigurnije ukloniti osim inaktivacijom, a pošto embrijske matične stanice moraju pri razvoju biti izrazito plastične, taj potencijal je prisutan u zapravo svakoj stanici. Tumorske stanice koje uspješno inaktiviraju apoptotske putove i aktiviraju onkogene počinju se ponašati poput embrijskih stanica koje započinju razvoj u sada stranom tkivnom okolišu kojeg prilagođavaju i kojem se prilagođavaju, pa se lako može zaključiti da evolucija tumora u tkivu

korelira evoluciji organizma u okolišu, u pravom smislu riječi pošto i unutar tumora među klonovima vlada kompeticija za resurse i bolji fitness.

8. Literatura:

1. Gurdon JB, 1962. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles *J Embryol Exp Morphol* **10**, 622 – 640
2. Mikkelsen TS, Hanna J, Zhang X, Ku M, Wernig M, Schorderet P, Bernstein BE, Jaenisch R, Lander ES, Meissner A, 2008. Dissecting direct reprogramming through integrative genomic analysis *Nature* **454**, 49 – 55
3. Friedmann-Morvinski, D, Verma I, 2014. Dedifferentiation and reprogramming: origins of cancer stem cells *EMBO Reports* **15**, 244–253
4. Visvader JE, Lindeman GJ, 2012. Cancer stem cells: current status and evolving complexities *Cell Stem Cell* **10**, 717 – 728
5. Visvader JE, 2011. Cells of origin in cancer *Nature* **469**, 314 – 322
6. Chaffer CL, Marjanovic ND, Lee T, Bell G, Klier CG, Reinhardt F, D'Alessio AC, Young RA, Weinberg RA, 2013. Poised chromatin at the ZEB1 promoter enables breast cancer cell plasticity and enhances tumorigenicity *Cell* **154**, 61 – 74
7. Ischenko I, Zhi J, Moll UM, Nemaierova A, Petrenko O, 2013. Direct reprogramming by oncogenic Ras and Myc *Proc Natl Acad Sci USA* **110**, 3937 – 3942
8. Landsberg J, Kohlmeyer J, Renn M, Bald T, Rogava M, Cron M, Fatho M, Lennerz V, Wolfel T, Holzner M i sur, 2012. Melanomas resist T-cell therapy through inflammation-induced reversible dedifferentiation *Nature* **490**, 412 – 416
9. Soda Y, Marumoto T, Friedmann-Morvinski D, Soda M, Liu F, Michiue H, Pastorino S, Yang M, Hoffman RM, Kesari S i sur, 2011. Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, 4274 – 428
10. Yamanaka S, 2012. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future *Cell Stem Cell* **10**, 678 – 684

11. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, Ge R, Bell GW, Regev A, Weinberg RA, 2008. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors *Nat Genet* **40**, 499 – 507
12. Takahashi K, Yamanaka S, 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors *Cell* **126**, 663 – 676
13. Baylin SB, Jones PA, 2011. A decade of exploring the cancer epigenome— biological and translational implications *Nat Rev Cancer* **11**, 726 – 734
14. Orkin SH, Hochedlinger K, 2011. Chromatin connections to pluripotency and cellular reprogramming *Cell* **145**, 835 – 850
15. Fox DT, Duronio RJ, Endoreplication and polyploidy: insights into development and disease *Development* **140**, 3–12.
16. Zack TI, Schumacher SE, Carter SL, Cherniack AD, Saksena G, Tabak B i sur, 2013. Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration *Nat Genet* **45**, 1134–1140.
17. Niu N, Zhang J, Zhang N, Mercado-Uribe I, Tao F, Han Z, Pathak S, Multani AS, Kuang J, Yao J, Bast RC, Sood AK, Hung MC, Liu J, 2016. *Oncogenesis* **5**, e281; doi:10.1038/oncsis.2016.75; published online
18. Zhang CZ, Leibowitz ML, Pellman D, 2013. Chromothripsis and beyond: rapid genome evolution from complex chromosomal rearrangements *Genes Dev* **27**, 2513–2530.
19. Zhang S, Mercado-Uribe I, Xing Z, Sun B, Kuang J, Liu J, 2014. Generation of cancer stem-like cells through the formation of polyploid giant cancer cells *Oncogene* **33**, 116–128.
20. Greaves M, 2000. Cancer: The Evolutionary Legacy *Oxford Univ. Press*
21. de Visser, JA, Rozen, DE, 2006. Clonal interference and the periodic selection of new beneficial mutations in Escherichia coli *Genetics* **172**, 2093–2100
22. Pepper, J, Scott Findlay C, Kassen R, Spencer S, Maley C, 2009. Cancer research meets evolutionary biology *Evol. Appl.* **2**, 62–70
23. Stratton MR, 2011. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise *Science* **331**, 1553–1558
24. Bardelli A i sur, 2001. Carcinogen-specific induction of genetic instability *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **98**, 5770–5775

25. Tao Y i sur, 2011. Rapid growth of a hepatocellular carcinoma and the driving mutations revealed by cell-population genetic analysis of whole-genome data *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **108**, 12042–12047
26. Schwartz M, Zlotorynski E Kerem B, 2006. The molecular basis of common and rare fragile sites *Cancer Lett.* **232**, 13–26
27. Hanahan D, Weinberg RA, 2011. Hallmarks of cancer: the next generation *Cell* **144**, 646–674
28. Siegmund KD, Marjoram P, Woo YJ, Tavaré S, Shibata D, 2009. Inferring clonal expansion and cancer stem cell dynamics from DNA methylation patterns in colorectal cancers *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **106**, 4828–4833
29. Sidransky D i sur, 1992. Clonal expansion of p53 mutant cells is associated with brain tumour progression *Nature* **355**, 846–847
30. Lathia JD, Heddleston JM, Venere M, Rich JN, 2011. Deadly teamwork: neural cancer stem cells and the tumor microenvironment *Cell Stem Cell* **8**, 482–485
31. Gilbert LA, Hemann MT, 2010. DNA damage-mediated induction of a chemoresistant niche *Cell* **143**, 355–366
32. Kreso A, Dick JE, 2014. Evolution of the Cancer Stem Cell Model *Cell Stem Cell* **14**, 275–291
33. Bonner WA, Hulett HR, Sweet RG, Herzenberg LA, 1972. Fluorescence activated cell sorting *Rev. Sci. Instrum.* **43**, 404–409.
34. Nguyen LV, Vanner R, Dirks P, Eaves CJ, 2012. Cancer stem cells: an evolving concept *Nat. Rev. Cancer* **12**, 133–143.
35. Pierce GB, Speers WC, 1988. Tumors as caricatures of the process of tissue renewal: prospects for therapy by directing differentiation *Cancer Res.* **48**, 1996–2004
36. Greaves M, Maley C, 2012. Clonal evolution in cancer *Nature* **481**, 306–313.
37. Marusyk A, Polyak K, 2010. Tumor heterogeneity: Causes and consequences *Biochimica et Biophysica Acta* **1805** 105–117
38. Hill RP, Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven *Cancer Res.* **66** 1891–1895 discussion 1890.

39. Loeffler M, Roeder I, 2004. Conceptual models to understand tissue stem cell organization *Curr. Opin. Hematol.* **11** 81–87.
40. Mintz B, Illmensee K, 1975. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72** 3585–3589.
41. Park CC, Bissell MJ, Barcellos-Hoff MH, 2000. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype *Mol. Med. Today* **6**, 324–329.
42. Spencer SL, Gaudet S, Albeck JG, Burke JM, Sorger PK, 2009. Non-genetic origins of cell-to-cell variability in TRAIL-induced apoptosis *Nature* **459**, 428–432.
43. Parmigiani G, Boca S, Lin J, Kinzler KW, Velculescu V, Vogelstein B, 2009. Design and analysis issues in genome-wide somatic mutation studies of cancer *Genomics* **93**, 17–21.
44. Polyak K, Haviv I, Campbell IG, 2009. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment *Trends Genet.* **25**, 30–38.
45. Fialkow PJ, 1979. Clonal origin of human tumors *Annu. Rev. Med.* **30**, 135–143.
46. Sieber OM, Tomlinson SR, Tomlinson IP, 2005. Tissue, cell and stage specificity of (epi)mutations in cancers *Nat. Rev., Cancer* **5**, 649–655.
47. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, Golub TR, 2003. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors *Nat. Genet.* **33**, 49–54.
48. Merlo L, Pepper J, Reid B and Maley C, 2006. Cancer as an evolutionary and ecological process *Nature* **6**, 924-935
49. Nagy JD, 2004. Competition and natural selection in a mathematical model of cancer *Bull. Math. Biol.* **66**, 663–687
50. Cairns J, 1975. Mutation selection and the natural history of cancer *Nature* **255**, 197–200
51. Gonzalez-Garcia I, Sole RV, Costa J, 2002. Metapopulation dynamics and spatial heterogeneity in cancer *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **99**, 13085–13089
52. Maley C i sur, 2006. Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma *Nature Genet.* **38**, 468–473
53. Sniegowski PD, Gerrish PJ, Johnson T, Shaver A, 2000. The evolution of mutation rates: separating causes from consequences *Bioessays* **22**, 1057–1066

54. Frank SA, Nowak MA, 2003. Cell biology: developmental predisposition to cancer *Nature* **422**, 494
55. Lewontin RC, 1970. The Genetic Basis of Evolutionary Change *Columbia University Press* New York
56. Hunter KW, 2003. Allelic diversity in the host genetic background may be an important determinant in tumor metastatic dissemination *Cancer Lett.* **200**, 97–105
57. Guba M i sur, 2001. A primary tumor promotes dormancy of solitary tumor cells before inhibiting angiogenesis *Cancer Res.* **61**, 5575–5579
58. Seliger B, 2005. Strategies of tumor immune evasion *BioDrugs* **19**, 347–354
59. Uhr JW, Scheuermann RH, Street NE, Vitetta ES, 1997. Cancer dormancy: opportunities for new therapeutic approaches *Nature Med.* **3**, 505–509
60. Roxburgh SH, Shea K, Wilson JB, 2004. The intermediate disturbance hypothesis: patch dynamics and mechanisms of species coexistence *Ecology* **85**, 359–371
61. Boyer B, Valles AM, Edme N, 2000. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions *Biochem. Pharmacol.* **60**, 1091–1099
62. Hanahan D, Weinberg RA, 2000. The hallmarks of cancer *Cell* **100**, 57–70
63. Greaves M, Maley C, 2012. Clonal evolution in cancer *Nature* **481**, 306–313
64. Nowell PC, 1976. The clonal evolution of tumor cell populations *Science* **194**, 23–28

9. Sažetak

Tumorske tvorbe nisu samo nasumična nakupina nedefiniranih stanica već ih sačinjava velik broj heterogenih stanica nastalih od istog pretka koje su klonalnom evolucijom, širenjem te međusobnom interakcijom, kao i interakcijom s tumorskim mikrookolišem ostvarile evolucijsku dinamiku koju najbolje može opisati prirodna selekcija.

U ovom radu kratko je izložen pogled na dosad primijećene obrasce koji vode dinamiku razvoja tumora i raspravlja se potencijalni razlog nastanka maligne iz transformirane stanice. Također se prate neke sličnosti koje postoje između ponašanja dediferenciranih tumorskih stanica i embrijskih matičnih stanica pošto i jedne i druge imaju većinu genoma aktivnu i tek njihovi potomci diferenciraju nakon što se neke genomske regije počnu regulirati. Taj proces je u velikoj mjeri ovisan o komunikaciji s okolišem stanice koji ju mijenja ali i stanice mijenjaju njega.

10. Summary

Tumour formations are not simple clusters of poorly defined cells, but a great number of heterogeneous cells which originate from a single ancestor cell by means of clonal evolution, expansion and interaction by clones themselves and with tumour microenvironment. They have therefore successfully established an evolutionary dynamic best described as natural selection.

In this paper a review of observed findings which guide the dynamic of tumour development is presented, and possible reasons for which a transformed cell becomes malignant are discussed. Also described are some resemblances which exist between the behavior of dedifferentiated tumor cells and embryonic stem cells, since both have mostly active genomes and only their offspring differentiate after genome regulation starts. This process is quite dependent on the communication with cell environment which changes it but is in return changed itself.