

Rola plastyczności komórkowej w procesie powstawania przerzutów nowotworowych

STRESZCZENIE

Przerzuty nowotworowe stanowią ogromne wyzwanie kliniczne, ponieważ odpowiedzialne są za 90% wszystkich zgonów spowodowanych rakiem. Stąd też istnieje silna potrzeba zapobiegania tworzeniu się przerzutów albo celowanego niszczenia już istniejących. Obecnie przyjmuje się, że zainicjowanie procesu przejścia epitelialno - mezenchymalnego (EMT) w zróżnicowanych nowotworach, może silnie zwiększać potencjał migracyjny i inwazyjność komórek nowotworowych. Molekularnym zmianom zachodzącym podczas EMT towarzyszą zmiany morfologiczne, których efektem jest zmiana fenotypu epitelialnego na mezenchymalny oraz nabycie przez komórki nowotworowe wzmożonej ruchliwości i zdolności do inwazji. Po utworzeniu przerzutu w miejscu odległym od ogniska pierwotnego, komórki nowotworowe ulegają procesowi odwrotnemu, przejściu mezenchymalno - epitelialnemu (MET), zyskując z powrotem fenotyp epitelialny. To właśnie zdolność komórki nowotworowej do przechodzenia z jednego stanu do drugiego, pozwala na jej trwałe przystosowanie się do wymagających warunków zmieniającego się środowiska i sprzyja powstawaniu przerzutów.

W niniejszym artykule przeglądowym omówię dwa zasadnicze typy progresji przerzutów: typ plastyczny obejmujący przejściowy proces EMT-MET i typ genetyczny obejmujący wewnętrzne zmiany genetyczne utrzymujące komórki w ciągłym stanie EMT.

Ta uproszczona klasyfikacja łączy ze sobą klinicznie istotne aspekty spoczynku komórkowego, tropizmu tkankowego i oporności na terapię, a także wskazuje perspektywy strategii leczenia przerzutów.

WSTĘP

Wbrew powszechnej opinii to nie guz pierwotny jest odpowiedzialny za śmierć z powodu choroby nowotworowej. W 90% przypadków śmierć spowodowana jest ogniskami wtórnymi, czyli właśnie przerzutami. Z tego też powodu nowotwory o największej śmiertelności to te najbardziej złośliwe, czyli najczęściej przerzutujące [1]. Gdybyśmy mogli zahamować proces przerzutowania lub już na samym początku wykrycia choroby nowotworowej określić złośliwość guza, pozwoliłoby to na wprowadzenie odpowiedniego leczenia, które mogłoby prowadzić do całkowitej remisji choroby.

Najlepszym sposobem opracowania skutecznych strategii terapeutycznych jest zrozumienie biologii, która leży u podstaw powstawania przerzutów. Jedną z podstawowych obserwacji odległych przerzutów wywodzących się ze wszystkich typów nowotworów pochodzenia nabłonkowego (tj. raków) jest to, że duża część z nich wykazuje zróżnicowanie komórkowe, czyli ich komórki są podobne do komórek tkanki, z której się wywodzą. Na pierwszy rzut oka wydaje się to trywialne, jednakże zdumiewa fakt, że komórki rakowe muszą rozprzestrzenić się przez cienką „sieć” naczyń krwionośnych, co oczywiście byłoby trudnym zadaniem dla zróżnicowanych nabłonkowo skupisk komórek nowotworowych. Ponadto, zarówno zróżnicowane guzy pierwotne jak i odpowiadające im przerzuty często mają podobną heterogeniczną organizację, która charakteryzuje się regionami gdzie występują również komórki nie wykazujące zróżnicowania, szczególnie ma to miejsce na froncie inwazyjnym guza. To „odróżnicowanie” (ang. *dedifferentiation*) komórek przypomina zjawisko EMT. Jest to zespół zmian w morfologii i fizjologii komórek, które wiążą się z osłabieniem połączeń międzykomórkowych. W wyniku tego procesu tkanka nowotworowa staje się mniej lita, co prowadzi do oderwania pojedynczych komórek. Obecnie przyjmuje się, że zainicjowanie tego procesu w zróżnicowanych nowotworach, może silnie zwiększać potencjał migracyjny i inwazyjność komórek nowotworowych [1].

Dr Karolina Bajdak-Rusinek ✉

Zakład Genetyki Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 40-752, Katowice, Polska

https://doi.org/10.18388/pb.2021_378

✉ autor korespondujący: kbajdak-rusinek@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: EMT, MET, przerzuty nowotworowe, plastyczność komórkowa

Wykaz najważniejszych skrótów: CSC – rakowe komórki macierzyste (ang. *cancer stem cells*), CTC – krążące komórki nowotworowe (ang. *circulating tumour cells*), DTC – rozsiane komórki nowotworowe (ang. *disseminated tumor cells*), EMT – przejście epitelialno-mezenchymalne (ang. *epithelial-mesenchymal transition*), MET – przejście mezenchymalno-epitelialne (ang. *mesenchymal-epithelial transition*), miRNA – mikroRNA (ang. *microRNA*)

Na podstawie wyników badań z przerzutów raka jelita grubego, zaproponowano proces EMT i odwrotny proces MET jako zjawisko przejściowe, stanowiące siłę napędową w tworzeniu przerzutów. W tym modelu, komórki rakowe, na froncie inwazyjnym guza, były odróżnicowane, przypominając stan EMT. Dodatkowo wykazywały niski poziom ekspresji E-kadheryny, która jest markerem epitelialnym. Natomiast odwrócenie tego niezróżnicowanego fenotypu, czyli MET, który charakteryzował się ponowną ekspresją E-kadheryny, zaobserwowano w przerzutach tego raka do wątroby [2]. Dalsze analizy profilu ekspresji genów wskazały, że inwazyjne, odróżnicowane komórki rakowe łączą ze sobą właściwości EMT z fenotypem przypominającym komórki macierzyste (ang. *stem cell-like phenotype*). Doprowadziło to do koncepcji, że na froncie inwazyjnym guza (ang. *invasive front*) istnieją komórki, które łączą ze sobą cechy niezbędne do uzyskania przez nie ruchliwości, oraz posiadają fenotyp przypominający komórki macierzyste. Z tego powodu zostały nazwane „migrującymi rakowymi komórkami macierzystymi”, które stanowią potencjalne źródło powstawania przerzutów [3]. Biologiczne i kliniczne konsekwencje tego odkrycia są dalekosiężne, ponieważ pokazują, że komórki nowotworowe z nieprawidłowo aktywowanym programem EMT otrzymują za jednym razem wszystkie cechy niezbędne do rozsiewu jak i do tworzenia przerzutów.

„Klasyczne” właściwości EMT wywołują nieprawidłową ruchliwość komórek. Z kolei typowe właściwości komórek macierzystych (ang. *stemness properties*), tj.: odporność na apoptozę, przejściowy stan spoczynku (ang. *quiescence*) i zdolność do samoodnowy (ang. *self-renewal*), pozwalają na przeżycie podczas rozsiania, kolonizacji w miejscu przerzutów, ewentualnej lekooporności i długotrwałego utrzymywania się rakowych komórek macierzystych w organizmie (CSC ang. *cancer stem cells*) [1]. Konieczna jest dalsza charakterystyka CSC w różnych typach guzów, aby wykazać, czy rzeczywiście właściwości EMT jak i właściwości komórek macierzystych są zawsze ze sobą powiązane.

Niemniej jednak ta kaskada odkryć pozwala na łączenie teorii nowotworowych komórek macierzystych z koncepcją zjawiska EMT – MET i skutkuje kompleksową hipotezą o nieprawidłowej plastyczności fenotypowej komórek, która umożliwia trwałą adaptację komórek rakowych do trudnych zmian w środowisku guza [3].

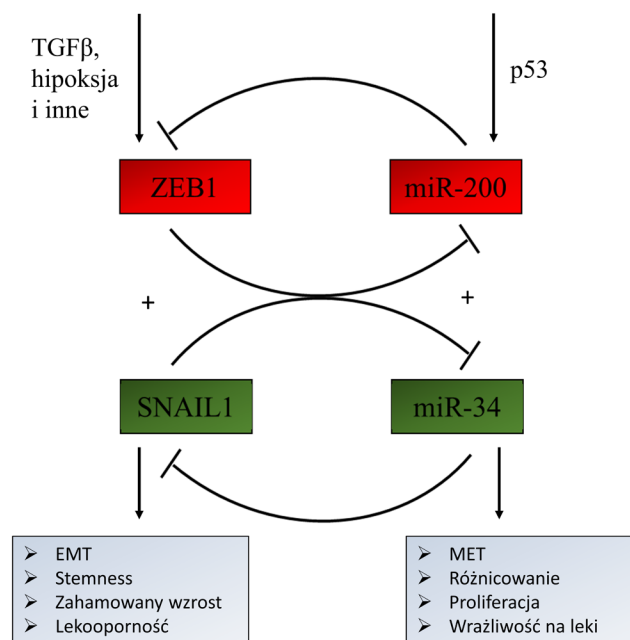
Chociaż wiele wyników eksperymentalnych potwierdza rolę nieprawidłowej plastyczności fenotypowej jako jednej z sił napędowych przerzutów, to od dawna wiadomo, że u pacjentów nowotworowych mogą występować również niezróżnicowane przerzuty. Nawet u indywidualnego pacjenta heterogeniczność w statusie zróżnicowania przerzutów jest możliwa, ponieważ wiele z nich w jednym narządzie może być zarówno zróżnicowanych jak i niezróżnicowanych, co widać na przykładzie przerzutów w jelicie grubym, raku piersi i płuc [4]. Stan zróżnicowania przerzutów jest również powiązany z wynikiem klinicznym. Wykazano, że przerzuty z nieoperacyjnego raka jelita grubego do wątroby, które wykazywały

niski poziom zróżnicowania komórkowego, korelowały ze słabym współczynnikiem 2-letniego przeżycia [5]. Co ciekawe, wygląda na to, że te niezróżnicowane przerzuty nie wymagają ponownego zróżnicowania lub przejścia procesu MET, aby możliwa była ich kolonizacja. Jest kilka możliwych wyjaśnień tego zjawiska, które bazują raczej na zmianach genetycznych, niż na plastyczności fenotypowej komórek.

W tym artykule przeglądowym zostanie omówiona rola plastyczności komórkowej jako kluczowego zjawiska powstawania przerzutów wywodzących się z dobrze zróżnicowanych nowotworów. Omówię również wpływ plastyczności na główne aspekty przerzutów, tj. ich rozprzestrzenianie się, kolonizację, tropizm tkankowy, nisze, odporność na leczenie i perspektywy terapeutyczne.

MECHANIZM POWSTAWANIA PRZERZUTÓW

Najważniejsze elementy powstawania odległych przerzutów, to rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych przez cienką sieć naczyń krwionośnych i ich kolonizacja w nowym miejscu. W przeciwieństwie do niezróżnicowanych, anaplastycznych guzów pierwotnych, wydawałoby się, że komórki z guzów zróżnicowanych nie będą posiadały niezbędnych cech potrzebnych do ich rozsiewu, a mimo to, one również dają przerzuty. Dlatego na podstawie obserwacji klinicznych, propozycja przejściowego zjawiska EMT – MET, skutkującego nieprawidłową plastycznością fenotypową jest prostą koncepcją wyjaśniającą powstawanie przerzutów z nowotworów o wysokim stopniu zróżnicowania komórkowego [1].



Rycina 1. Klasyfikacja przerzutów. **A)** Typ plastyczny charakteryzuje się powtórnie zróżnicowanymi przerzutami (na niebiesko) i przejściową utratą różnicowania nabłonka (EMT), co prowadzi do fenotypu komórek przypominających komórki macierzyste (ang. *stemness*) (zaznaczone na czerwono). **B)** Typ genetyczny charakteryzuje się niezróżnicowanymi komórkami, które nabywają dodatkowych zmian genetycznych, uniemożliwiających powtórne zróżnicowanie, a tym samym tracą plastyczność fenotypową. Więcej szczegółów w tekście. DTC- rozsiarne komórki nowotworowe.

Aby wnikliwie przedstawić temat, mechanizmu powstawania przerzutów należy również przybliżyć zjawisko nieróżnicowania guzów wtórnych. W uproszczonej klasyfikacji dwóch podstawowych rodzajów powstawania przerzutów przedstawiają: typ I- plastyczny, oparty na plastyczności fenotypowej i typ II- genetyczny, indukowany wewnętrznymi zmianami genetycznymi (Ryc. 1).

TYP I - PLASTYCZNY

W typie plastycznym, przerzuty mają zróżnicowany fenotyp. Zachodzi tu przejściowy proces przemiany komórek, zaczynając od EMT, który umożliwia inwazję i rozsiadanie komórek nowotworowych. Natomiast do kolonizacji i wytworzenia makroprzerzutów, niezbędny jest odwrotny proces, czyli MET i ponowne różnicowanie się komórek. Podsumowując, proces ten charakteryzuje się wysoką plastycznością fenotypową, która jest inicjowana i regulowana głównie przez warunki środowiskowe guza (Ryc. 1a).

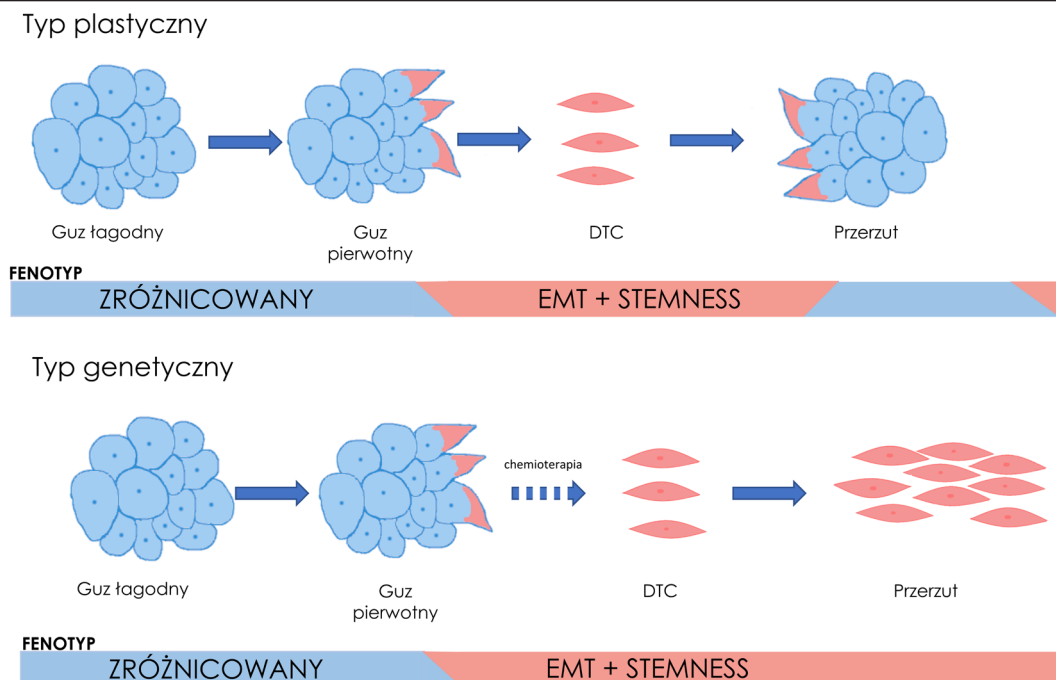
MOLEKULARNE PODSTAWY PLASTYCZNOŚCI KOMÓRKOWEJ

Najważniejszą zasadą leżącą u podstaw powstawania przerzutów typu I jest fakt, iż EMT (a zarazem fenotyp komórek podobny do komórek macierzystych) jest przejściowy i odwracalny. Jakie są natomiast podstawowe zmiany molekularne, które umożliwiają plastyczność i adaptację komórkową do różnych wyzwań środowiskowych, oraz jak kontrolowane są te procesy?

Liczne badania wykazały, że ważną rolę w indukcji procesu EMT odgrywiają represory transkrypcyjne, które często obejmują wzajemne interakcje z mikroRNA. Seria publikacji

wskazała, że plastyczność komórkowa jest wywierana przez wzajemną pętlę sprzężenia zwrotnego między rodziną induktorów EMT, czyli ZEB (ZEB1 i ZEB2), a rodziną miR-200 jako induktora różnicowania epitelialnego [6,7]. W ramach tej pętli, ZEB hamuje transkrypcję miR-200, z kolei miR-200 hamuje translację ZEB. To sprawia, że obydwa czynniki kontrolują swoją wzajemną ekspresję (Ryc. 2). ZEB1 wywołuje EMT i stan podobny do tego, który jest charakterystyczny dla komórek macierzystych, nie tylko poprzez bezpośrednie hamowanie ekspresji markerów nabłonkowych, ale także poprzez tłumienie własnego represora - miR-200. Co istotne, miR-200 wywołuje różnicowanie nie tylko poprzez bezpośrednie wyciszenie swojego represora- ZEB1, ale także poprzez bezpośrednie zahamowanie translacji czynników komórek macierzystych oraz epigenetycznych regulatorów związanych z komórkami macierzystymi, takimi jak BMI1 [8] i SUZ12 [9]. Potencjalne konsekwencje kliniczne tego procesu są dalekosiężne. ZEB1 jest silnym induktorem inwazji komórek nowotworowych i jest konieczny do generowania przerzutów w modelach zwierzęcych [2]. Ponadto, jego wysoka ekspresja, u pacjentów cierpiących na różne nowotwory jak np. rak piersi, wiąże się z gorszym rokowaniem. Co ciekawe, w niektórych typach raka, takich jak rak jajnika, endometrium czy rak trzustki, wysoka ekspresja miR-200 również wiąże się ze złym rokowaniem [10]. Wyjaśnieniem tak sprzecznych wyników na poziomie molekularnym może być to, że chociaż obniżona ekspresja miR-200 nasila rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych, to jego ponowna ekspresja, poprzez indukowanie procesu MET, ma kluczowe znaczenie dla kolonizacji przerzutów i tworzenia makroprzerzutów [11].

Pętla sprzężenia zwrotnego ZEB-miR-200 odgrywa również kluczową rolę w kontrolowaniu lekooporności. Wyka-



Rycina 2. Pętla sprzężenia zwrotnego regulujące fenotypową plastyczność. Cytokiny jak np. TGFβ, hipoksja, stymulują ekspresję aktywatorów EMT z rodziny ZEB i rodziny SNAIL, które indukują związaną z EMT ruchliwość komórek, fenotyp komórek macierzystych, zatrzymanie wzrostu i lekooporność. Aktywatory EMT połączone są w podwójnie ujemnych pętlach sprzężenia zwrotnego z członkami rodziny miR-200 i miR-34 wywołującymi MET. Aktywatory EMT bezpośrednio hamują transkrypcję mikroRNA (miRNA) i odwrotnie, miRNA blokują translację induktorów EMT. p53 aktywuje ekspresję obu rodzin miRNA, przesuując w ten sposób pętlę sprzężenia zwrotnego w kierunku MET, różnicowania nabłonka, proliferacji i wrażliwości na leki w komórkach nowotworowych.

ziano, że ekspresja ZEB1 nadaje oporność na inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i na standardowe chemioterapeutyki, takie jak gemcytabina [12]. Z drugiej strony wrażliwość na leki może zostać przywrócona przez nadekspresję rodziny miR-200 [12].

Słabością zaproponowanego modelu ZEB-miR-200, jako czynnika napędzającego plastyczność fenotypową było to, że inne silne induktory EMT, takie jak SNAIL1 (znany również jako SNAI1), nie są regulowane przez miR-200, a zatem nie są bezpośrednio kontrolowane przez tę pętlę.

Problem ten został rozwiązany wraz z odkryciem, że SNAIL1 jest osadzony w drugiej pętli sprzężenia zwrotnego wraz z miR-34, która, co ciekawe, kieruje się tymi samymi zasadami (Ryc. 2). Mówiąc najprościej, SNAIL1 hamuje transkrypcję członków rodziny miR-34, a z kolei miR-34 hamują translację SNAIL1 [13,14]. Co więcej, SNAIL inicjuje EMT, fenotyp charakterystyczny dla komórek macierzystych i lekooporność, a rodzina miR-34 indukuje MET, różnicowanie i wrażliwość na leki.

Podczas gdy wiele już wiadomo na temat zewnątrzkomórkowej i wewnątrzkomórkowej kontroli induktorów EMT, to nadal niewiele wiadomo o tym, co aktywuje ekspresję zarówno miR-200, jak i miR-34. Co ciekawe, transkrypcja obu rodzin mikroRNA jest indukowana przez p53, umieszczając jeden z najważniejszych supresorów nowotworowych w centrum regulacji plastyczności fenotypowej [15]. Znaczenie tego odkrycia dla biologii raka jest istotne, ponieważ sugeruje, że dla plastyczności fenotypowej wymagana jest prawidłowa funkcja p53. Czy w konsekwencji mutacje p53 są sposobem na genetyczne zatrzymanie raka w stanie EMT? Pomysł ten zyskał aprobatę dzięki odkryciu pokazującemu, że epigenetyczne inaktywacje genów miR-34 mogą zastąpić utratę funkcji p53 w raku jelita grubego [16]. Jednak duża liczba mutacji p53 w wielu typach nowotworów, jak również w guzach zróżnicowanych, sugeruje, że sama mutacja p53 nie jest wystarczająca do utrzymania komórek w ciągłym stanie EMT. Konieczne zatem będzie zbadanie, czy mutacje w p53 korelują z innymi znanymi lub nieznanymi zmianami genetycznymi, aby utrzymać stan EMT w nieodróżnionych guzach i ich przerzutach.

DLACZEGO PRZERZUTY PONOWNIE SIĘ RÓŻNICUJĄ?

Chociaż prawdopodobnie istnieje kilka odpowiedzi na to pytanie, jedną z najbardziej prawdopodobnych jest to, że w przypadku zróżnicowanych guzów, zdolności do wzrostu i rozprzestrzeniania się, wzajemnie się wykluczają. Potwierdziły to badania inwazyjnego raka jelita grubego, gdzie komórki, które przeszły EMT, wykazywały niski poziom markera proliferacji Ki67. Natomiast wzmożoną proliferację zaobserwowano w zróżnicowanych regionach zarówno guza pierwotnego, jak i przerzutów [17]. To sugeruje, że MET lub ponowne różnicowanie komórek jest konieczne, aby przezwyciężyć zatrzymanie wzrostu guza związane z EMT. Dodatkowo, zostało to potwierdzone w badaniu, gdzie komórki inwazyjne wykazywały ekspresję inhibitora cyklu komórkowego i markera starzenia INK4A (znanego również jako p16). Warto zaznaczyć, że ekspresja

INK4A w inwazyjnych komórkach nowotworowych korelowała ze złym rokowaniem u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem jelita grubego [2,18-19].

Zahamowanie wzrostu (ang. *growth arrest*) jest również cechą wielu prawidłowych komórek macierzystych występujących w tkankach, a także wielu krążących komórek nowotworowych (CTC, ang. *circulating tumour cells*) i rozsianych komórek nowotworowych (DTC, ang. *disseminated tumor cells*). Analiza szpiku kostnego pokazała, że duża część DTC wykazuje właściwości komórek macierzystych i przebywa w stanie spoczynku, czyli fazie G0/G1 cyklu komórkowego [20]. Zatrzymanie cyklu komórkowego, które jest ewidentne podczas inwazji i rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych, można również wyjaśnić na poziomie molekularnym. Od dawna wiadomo, że indukcja EMT poprzez transformację czynnika wzrostu- β (TGF β) wiąże się ze zmniejszoną proliferacją i zatrzymaniem wzrostu komórek nabłonka, co dzieje się za sprawą zwiększonej ekspresji np. ZEB1 [1]. Z kolei Vega i wsp. wykazali, że SNAIL1 może bezpośrednio wywoływać zatrzymanie wzrostu poprzez zahamowanie ekspresji cykliny D2. Co więcej, SNAIL1 bezpośrednio hamuje również ekspresję antygeny jądrowego proliferujących komórek (PCNA) [21,22].

Zjawisko to, polegające na wyjściu komórki ze stanu spoczynku do stanu aktywnej proliferacji w celu stworzenia makroprzerzutów zostało potwierdzone w wielu badaniach. U pacjentek z rakiem piersi, rozsiane komórki nowotworowe (DTC) mogą utrzymywać się w stanie uśpionych mikroprzerzutów, przez lata po usunięciu guzów pierwotnych. Przejście od mikroprzerzutów do rosnących makroprzerzutów wymaga przejścia od stanu uśpienia do proliferacji. Co istotne, przejście to, zwane kolonizacją, uważa się za ostatni etap powstawania przerzutów. Wykazano eksperymentalnie, że chociaż większość krążących komórek nowotworowych (CTC) przeżywa proces rozsiewu i ponownej adhezji, to tylko około 0,01% z nich jest się w stanie zagnieździć i przekształcić w makroprzerzuty. Co więcej, kolonizacja możliwa jest przez ponowną ekspresję rodziny miR-200, co w konsekwencji prowadzi do różnicowania nabłonka [4]. Warto zauważyć, że ekspresja miR-200 sprzyja również proliferacji i wzrostowi komórek rakowych [23].

Podsumowując, na poziomie molekularnym pętla sprzężenia zwrotnego między ZEB i miR-200 oraz SNAIL i miR-34 mogą stanowić istotny czynnik wpływający na plastyczność fenotypową i zarazem I typ przerzutów.

CZYNNIKI INICJUJĄCE MET I PONOWNE RÓŻNICOWANIE KOMÓREK

Ze względu na odwracalny charakter EMT w komórkach zaangażowanych w inwazję i rozsiew komórek nowotworowych w przerzutach typu I, kluczową kwestią jest to, co wywołuje proces MET. Najprawdopodobniej nie jest to wewnątrzkomórkowy proces komórek nowotworowych, lecz jest to proces zależny od czynników zewnętrznych i środowiska. W tym kontekście należy rozważyć czynniki związane z niszą przerzutową, jako te, które umożliwiają lub wywołują MET w rozsianych komór-

kach nowotworowych (DTC). Należy jednak pamiętać, że rakowe komórki macierzyste są zmienione genetycznie i nie reagują w podobny sposób na bodźce zewnętrzne, jak prawidłowe komórki (macierzyste). Wiele czynników inicjujących EMT zostało już zidentyfikowanych [1], jednak znacznie mniej wiadomo o induktorach MET. Ciekawą hipotezę, zaproponował 15 lat temu Steven Frisch, mówiąc, że różnicowanie nabłonka jest domyślną ścieżką komórkową [24]. Gdyby tak było, EMT mogłoby wystąpić tylko w obecności pozytywnych wyzwalaczy EMT, a ich brak zawsze skutkowałby powstaniem nabłonka. Istnieją dane molekularne, które częściowo potwierdzają tę hipotezę. Na przykład, ekspresja E-kadheryny może ustabilizować MET poprzez związanie β -kateniny i składnika czynnika jądrowego- κ B (NF- κ B), p65, hamując w ten sposób indukowany przez SNAIL1 proces EMT [25]. Wyniki te wskazują, że istnieje próg wymaganego poziomu E-kadheryny do indukowania „domyślnego” szlaku stabilizującego fenotyp epithelialny. Ponadto kontakt nieodróżnionych komórek nowotworowych z normalnymi komórkami nabłonkowymi może skutkować ich różnicowaniem się do nabłonka. Zostało to wykazane w przypadku komórek raka prostaty i komórek raka piersi w mysim modelu przerzutów do wątroby [26,27]. W tym procesie może być zaangażowanych wiele ścieżek, ale wykazano, że białko morfogenetyczne 7 (BMP7) indukuje MET w fibroblastach nerkowych oraz w komórkach raka prostaty i piersi, zmniejszając w ten sposób ich zdolność do tworzenia przerzutów do kości [4]. Jeśli MET jest niezbędny do utworzenia makroprzerzutów, wówczas niezdolność do poddania się MET w określonych narządach z powodu braku sygnałów, może również odgrywać rolę w tropizmie tkankowym obserwowanym w przypadku przerzutów z różnych typów guzów.

Potwierdzają to badania na mysim modelu raka piersi. Wykazano, że rekrutacja szpikowych komórek progenitorowych do niszy w płucach była niezbędna do wywołania MET w rozsianych komórkach nowotworowych (DTC) i późniejszego tworzenia makroprzerzutów [28]. Aktywna rola określonych czynników środowiskowych w wywoływaniu MET, a tym samym definiowaniu tropizmu tkankowego w przypadku określonych nowotworów, również przemawiałaby przeciwko różnicowaniu jako „domyślnej ścieżce”. Dalsza identyfikacja takich czynników może mieć duże znaczenie kliniczne w zapobieganiu przerzutom typu I. Z drugiej strony, tworzenie nieodróżnionych przerzutów typu II jest prawdopodobnie bardziej niezależne od bodźców środowiskowych i napędzane wewnątrznie, zwłaszcza przez akumulację zmian genetycznych.

DOWODY KLINICZNE NA ISTNIENIE PLASTYCZNOŚCI KOMÓRKOWEJ

Występowanie zróżnicowanych przerzutów zostało potwierdzone klinicznie. Jednak nadal pozostaje kwestią dyskusyjną [29], czy zjawisko EMT rzeczywiście występuje w nowotworach, przy czym to pytanie jest głównie wywołane błędnym poglądem, że EMT w komórce rakowej jest równoznaczne z całkowitym przejściem do czystego fenotypu mezenchymalnego, jak ma to miejsce podczas rozwoju osobniczego.

Niedawno wykazano, że inicjujące nowotwór komórki z ksenograftu ludzkiego raka okrężnicy, mogą tworzyć przerzuty do wątroby tylko wtedy, gdy mają komórki macierzyste i wykazują zdolności do samoodnowy [30]. Co więcej, plastyczność fenotypowa nie ogranicza się tylko do komórek nowotworowych, ponieważ jest szczególnie ważna podczas rozwoju embrionalnego. Na przykład EMT indukuje gastrulację, po której następuje MET przy implantacji w celu utworzenia trofoektodermi, pierwszego nabłonka embrionalnego. Plastyczność fenotypowa, która obejmuje procesy EMT i MET, ma również kluczowe znaczenie w naprawie tkanek, a jej nieprawidłowa aktywacja jest widoczna w procesach patologicznych, takich jak zwłóknienie narządów [31].

Od prawie 20 lat wiadomo, że wczesne stadium raka jelita grubego, który wykazuje pączkujący fenotyp (ang. *budding-type*), ma gorsze rokowanie, niż rak nie wykazujący tego fenotypu (ang. *non-budding*). Jednak fakt, iż pączkujące komórki rakowe prezentują fenotyp EMT i mają cechy komórek macierzystych został odkryty znacznie później [4]. Wysoki poziom EMT w inwazyjnych obszarach zróżnicowanych guzów pierwotnych, koreluje z niekorzystnym wynikiem klinicznym i słabą przeżywalnością we wczesnym stadium raka jelita grubego [32]. Dodatkowe badania wykazały, że złe rokowanie związane z pączkującym rakiem jelita grubego jest spowodowane przerzutami do węzłów chłonnych, a także odległymi przerzutami do wątroby lub płuc [4].

W guzie pierwotnym raka piersi, odsetek rakowych komórek macierzystych CD44 + CD24 low koreluje ze zwiększonym ryzykiem odległych przerzutów. Co uderzające, przerzuty wysiane z tych guzów czasami wykazują wyższe wskaźniki różnicowania w porównaniu z guzem pierwotnym, na co wskazuje zwiększona ekspresja CD24. U pacjentek ze złośliwym rakiem piersi, liczba CTC wykazujących fenotyp EMT i markery rakowych komórek macierzystych jest silnie zwiększona. Ponadto liczba rozsianych komórek nowotworowych (DTC) koreluje ze złym rokowaniem [33].

Istnieje również coraz więcej dowodów eksperymentalnych, które potwierdzają istnienie zjawiska EMT. W mysim modelu raka piersi MMTV-PyMT, krążące komórki nowotworowe (CTC), dodatnie pod względem markera komórek macierzystych CD90, są odpowiedzialne za przerzuty do płuc. Natomiast w różnicowanych, rosnących przerzutach, odsetek komórek CD90 + ponownie ulega zmniejszeniu [34]. Chaffera i wsp. po raz pierwszy wykazali znaczenie ponownego zróżnicowania dla wzrostu makroprzerzutów. Selekcja *in vivo* linii komórek raka pęcherza TSU-PR1 doprowadziła do powstania subklonów mezenchymalnych, które miały wysoką zdolność do inwazji, rozprzestrzeniania się i tworzenia mikroprzerzutów [35]. Natomiast komórki te nie były w stanie przekształcić się w makroprzerzuty. Tylko subklony o fenotypie nabłonkowym tworzyły makroprzerzuty po wstrzyknięciu do układu krążenia. Podobne wyniki uzyskano stosując izogeniczny system czterech linii komórkowych raka piersi. Jedynie nabłonkowy klon 4T1 ekspresyjny E-kadherynę i miR-200 tworzył makroprzerzuty, podczas gdy mezenchymalny klon 4T07, chociaż rozsiewał

i tworzył więcej mikroprzerzutów, nie generował makroprzerzutów. Co ciekawe, transfekcja miR-200 do 4T07 pobudzała MET i umożliwiała wzrost makroprzerzutów [36]. Niedawno, stosując ten sam system hodowli komórkowych, Korpai i wsp. wykazali, że ponowna ekspresja miR-200 jest absolutnie konieczna do kolonizacji przerzutów. W związku z tym ponowna ekspresja miR-200 nie tylko napędza różnicowanie nabłonka, ale także sprzyja wzrostowi makroprzerzutów, poprzez bezpośrednie zablokowanie SEC23A, który pośredniczy w wydzielaniu białek hamujących przerzuty, takich jak białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 4 (IGFBP4) i antygen 1 rurkowo-śródmiaższowego zapalenia nerek (TINAGL1) [11].

TYP II - GENETYCZNY

Przerzuty genetyczne typu II mają niezróżnicowany fenotyp, niezależnie od ich pierwotnego guza, który może być różnicowany lub niezróżnicowany. Ich inwazyjne i rozsiane komórki nowotworowe są w permanentnym stanie EMT i jedynie słabe, ponowne różnicowanie tych komórek jest możliwe i/lub konieczne do utworzenia makroprzerzutów (Ryc.1b).

Jakie jest ich pochodzenie i dlaczego nie muszą się ponownie różnicować? Prawdopodobny scenariusz zakłada, że pierwotny guz był wcześniej zróżnicowany, ale jego wybrane subklony, mające fenotyp przypominający komórki macierzyste i EMT, są utrzymywane na stałe w tym stanie poprzez serie zmian genetycznych i zewnętrzne sygnały.

Klinicznie najbardziej prawdopodobną i istotną przyczyną przejścia guza zróżnicowanego do niezróżnicowanego jest leczenie cyklami chemioterapii. Guzy, które nawracają po leczeniu chemioterapią, mogą być wysoce odporne, mniej zróżnicowane i silnie przerzutujące. Potwierdza to wiele obserwacji klinicznych.

Dobrym przykładem jest rak piersi. Leczenie pacjentek ze zróżnicowanym rakiem piersi przez 3 miesiące konwencjonalnymi hormonami i chemioterapią skutkowało nawracającymi, niezróżnicowanymi guzami o fenotypie EMT i nowotworowych komórek macierzystych (CD44 + CD24^{low}), a także agresywnym, niskoklaudynowym (ang. *claudin-low*) profilem [31,37]. Inne doniesienia wykazały, że po zastosowaniu chemioterapii, w organizmie pozostają rakowe komórki macierzyste o fenotypie EMT, które są źródłem wznowy guza pierwotnego i przerzutów [38].

Dlaczego natomiast rakowe komórki macierzyste z przerzutów typu II nie przechodzą MET? Możliwym wytłumaczeniem może być to, że cykle chemioterapii powodują zmiany genetyczne w tych komórkach, które pozwalają zarówno na utrzymanie kluczowych cech komórek macierzystych (szczególnie oporność na leki i samoodnawianie), jak i na trwałą niekontrolowaną proliferację. W tym przypadku samoodnawianie się komórek macierzystych zostałoby odłączone od stanu spoczynku komórek macierzystych, a zatem ponowne zróżnicowanie byłoby mało prawdopodobne i potencjalnie niepotrzebne w przypadku generowania makroprzerzutów. Rezultatem byłby wysoce proliferujący, lekooporny guz o trwałym fenotypie komórek macie-

rzystych i EMT, który w ten sposób uzyskał już wszystkie cechy rozsiewu i kolonizacji przerzutów bez konieczności ponownego różnicowania. Niedawne odkrycie wewnątrznowotworowej heterogeniczności pod względem ekspresji genów, mutacji genów i rearanżacji genomu wskazuje, że wiele nowotworów może szybko przystosować się do sił selekcyjnych, takich jak chemioterapia, dzięki różnorodności podklonów genetycznych obecnych w guzie [39]. Jednak w tym scenariuszu pozostaje główne pytanie: jakie są kluczowe zmiany genetyczne, które utrzymują guzy w stanie EMT, a jednocześnie umożliwiają proliferację oraz co sprawia, że ponowne zróżnicowanie staje się niepotrzebne podczas kolonizacji i tworzenia makroprzerzutów?

Biorąc pod uwagę niedawno odkrytą rolę p53 w kontrolowaniu plastyczności fenotypowej poprzez regulację ekspresji członków rodziny miR-200 i miR-34, mutacje p53 mogą być ważne dla utrzymania komórek w stanie EMT. Niemniej jednak duża liczba mutacji p53 również w zróżnicowanych nowotworach sugeruje, że mutacje p53 nie są wystarczające do utrzymania tego stanu, co podkreśla konieczność dodatkowych mutacji, w celu przezwyciężenia stanu spoczynku lub starzenia się. Dlatego ważne będzie, aby znaleźć nowe zmiany genetyczne, które wywołują przerzuty typu II, być może we współpracy z mutacjami w p53. Ponadto, jeśli tropizm tkankowy jest częściowo definiowany przez zdolność do wywoływania MET, czy oznacza to, że niezróżnicowane przerzuty typu II wykazują mniejszy tropizm? Dokładne badanie przerzutów do rzadkich i odległych miejsc mogłoby odpowiedzieć na to pytanie.

PERSPEKTYWY

Proponowana klasyfikacja progresji przerzutów na dwa główne typy odzwierciedla sytuację w idealnych przypadkach. Jednak w praktyce klinicznej oba typy mogą się płynnie pokrywać z dominacją jednego lub drugiego typu. Mimo to klasyfikacja przerzutów na te dwa typy pozwala na wyraźne powiązanie z ważnymi aspektami biologii przerzutów, takimi jak rola sygnałów środowiskowych i niszy przerzutów w porównaniu z kluczowymi zmianami genetycznymi, tropizmem tkankowym, uśpieniem, a także z wyzwaniem klinicznym, zwłaszcza przezwyciężaniem odporności na leczenie. Obecnie powszechnie uważa się, że oporność ta dotyczy komórek o fenotypie podobnym do komórek macierzystych [3]. Zróżnicowaną masę guza można często całkowicie wyeliminować za pomocą radioterapii i/lub chemioterapii, ale uważa się, że nawrót choroby u takich pacjentów jest spowodowany przeżywającymi nowotworowymi komórkami macierzystymi. Ich oporność w porównaniu ze zróżnicowanymi komórkami rakowymi może wynikać z mechanizmów istniejących w komórkach macierzystych zapewniających ich długotrwałe przeżycie oraz zdolności nowotworowych komórek macierzystych do istnienia w stanie uśpienia (spoczynku) [40].

Rzeczywiście, komórki rakowe, które przechodzą EMT i wykazują cechy komórek macierzystych, są bardziej odporne na induktory apoptozy i starzenia, czyli na dwa mechanizmy, o których wiadomo, że hamują rozwój nowotworu [1]. Istnieje wiele przykładów pokazujących związek EMT z opornością na leki w różnych typach raka.

Rosnąca wiedza na temat powiązań molekularnych między fenotypami przypominającymi komórki macierzyste raka, a EMT oraz molekularnymi podstawami plastyczności fenotypowej oferuje wiele możliwości terapeutycznych. Jednak takie strategie muszą uwzględniać główną różnicę między plastycznością typu I, a genetycznymi przerzutami typu II - to znaczy zdolność do ponownego różnicowania. Zdolność ta potencjalnie umożliwi ponowną wrażliwość na konwencjonalną chemioterapię w przypadku plastyczności typu I, ale nie w przypadku typu II genetycznego. Rzeczywiście, wrażliwość na leki można przywrócić poprzez ektopową nadekspresję rodziny miR-200 [12], przypuszczalnie dlatego, że pomagają one przywrócić stan zróżnicowany. Dlatego obiecującą i prostą strategią mogłoby być ponowne zróżnicowanie rakowych komórek macierzystych.

Prawdopodobnie nie można pobudzić przerzutów genetycznych typu II w celu różnicowania i przywrócenia chemowrażliwości. Zatem jedynym sposobem leczenia przerzutów typu II jest bezpośrednie celowanie w komórki charakteryzujące się stanem EMT i fenotypem komórek macierzystych. Opracowanie leków, które wybiórczo celują w rakowe komórki macierzyste, przyniosłoby korzyści obu typom przerzutów, ale jest to trudne zadanie. Obecnie prowadzone są badania *in vitro* i przedkliniczne w celu znalezienia kombinacji leków, które wybiórczo celują w szlaki sygnałowe aktywne w komórkach macierzystych i progenitorowych, takie jak WNT [41], Hedgehog (HH)[42], AKT - mTOR [43,44] i szlaki Notch [45].

Jednak poważny problem dla przyszłych strategii terapeutycznych może wynikać z zasadniczych różnic w biologii prawidłowych komórek macierzystych i rakowych komórek macierzystych. Molekularne podstawy tych różnic nie są dobrze poznane i prawdopodobnie wynikają z podstawowych zmian genetycznych, które zakłócają normalną hierarchię komórek macierzystych, progenitorowych i zróżnicowanych oraz sprawiają, że komórki nowotworowe są znacznie bardziej elastyczne we wzajemnym przekształcaniu się między tymi stanami. Ważną konsekwencją jest to, że rakowe komórki macierzyste mogą ponownie powstać z nienowotworowych komórek macierzystych poprzez aktywację programu EMT [46,47]. Czy zatem musimy celować we wszystkie typy subpopulacji komórek rakowych (rakowe komórki macierzyste, CTC, DTC zróżnicowane komórki rakowe) w tym samym czasie? Takie obawy wskazują, że jakkolwiek terapia jednym środkiem prawdopodobnie zakończy się niepowodzeniem, co dodatkowo podkreśla znaczenie opracowania terapii skojarzonych, ukierunkowanych na różne etapy kaskady przerzutów.

PIŚMIENNICTWO

- Zhang Y, Weinberg RA (2018) Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities. *Front Med* 12(4): 361-373
- Puisieux A, Brabletz T, and Caramel J (2014) Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nat Cell Biol* 16(6): 488-494
- Chang JC (2016) Cancer stem cells: Role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance. *Medicine (United States)* 95(1): S20-S25
- Brabletz T (2012) To differentiate or not-routes towards metastasis. *Nat Rev Cancer* 12(6): 425-436

- Stillwell AP, Ho YH, and Veitch C (2011) Systematic review of prognostic factors related to overall survival in patients with stage IV colorectal cancer and unresectable metastases. *World J Surg* 35(3): 684-692
- Brabletz S, Bajdak K, Burk U, Wellner U, et al. (2011) The ZEB1/miR-200 feedback loop controls Notch signalling in cancer cells. *EMBO J* 30(4): 770-782
- Burk U, Schubert J, Wellner U, Schmalhofer O, Vincan E, Spaderna S, Brabletz T (2008) A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep* 9(6): 582-589
- Scheel C and Weinberg RA (2011) Phenotypic plasticity and epithelial-mesenchymal transitions in cancer and normal stem cells? *Int J Cancer* 129(10): 2310-2314
- Iliopoulos D, Lindahl-Allen M, Polytarchou C, Hirsch HA, Tschlis PN, Struhl K (2010) Loss of miR-200 Inhibition of Suz12 Leads to Polycomb-Mediated Repression Required for the Formation and Maintenance of Cancer Stem Cells. *Mol Cell* 39(5): 761-772
- Brabletz S and Brabletz T (2010) The ZEB/miR-200 feedback loop-a motor of cellular plasticity in development and cancer? *EMBO Rep* 11(9): 670-677
- Korpala M, Ell BJ, et al.(2012) Direct targeting of Sec23a by miR-200s influences cancer cell secretome and promotes metastatic colonization. *Nat Med* 17(9): 1101-1108
- Wellner U, Schubert J, Burk U, Brabletz T, et al. (2009) The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat Cell Biol* 11(12): 1487-1495
- Kim NH, Kim HS, et al.(2011) A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 195(3): 417-433
- Siemens H, Jackstadt R, Hünten S, Kaller M, Menssen A, Götz U, Hermeking H (2011) miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions. *Cell Cycle* 10(24): 4256-427
- Kaller M and Hermeking H (2016) Interplay between transcription factors and microRNAs regulating epithelial-mesenchymal transitions in colorectal cancer. *Adv. Exp Med Biol* 937: 71-92
- Vogt M, Munding J, Grüner M, Liffers ST, Verdoodt B, Hauk J, Steinstraesser L, Tannapfel A, Hermeking H (2011) Frequent concomitant inactivation of miR-34a and miR-34b/c by CpG methylation in colorectal, pancreatic, mammary, ovarian, urothelial, and renal cell carcinomas and soft tissue sarcomas. *Virchows Arch* 458(3): 313-322
- Brabletz T, Jung A, Reu S, Porzner M, Hlubek F, Kunz-Schughart LA, Knuechel R, Kirchner T (2001) Variable β -catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(18):10356-10361
- Jung A, Schrauder M, Oswald U, Knoll C, Sellberg P, Palmqvist R, Niedobitek G, Brabletz T, Kirchner T (2001) The invasion front of human colorectal adenocarcinomas shows co-localization of nuclear β -catenin, cyclin D1, and p16INK4A and is a region of low proliferation. *Am J Pathol* 159(5):1613-1617
- Wassermann S, et al. (2008) p16INK4a Is a β -Catenin Target Gene and Indicates Low Survival in Human Colorectal Tumors. *Gastroenterology* 136(1): 196-205
- Uhr JW and Pantel K (2011) Controversies in clinical cancer dormancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(30): 12396-12400
- Yang X, Liang X, Zheng M, and Tang Y (2018) Cellular phenotype plasticity in cancer dormancy and metastasis. *Front Oncol* 8: 505
- Vega S, Morales AV, Ocaña OH, Valdés F, Fabregat I and Nieto MA (2004) Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death. *Genes Dev* 18(10): 1131-1143
- Mateescu B, Batista L, Cardon M, Guosso T, de Feraudy Y, Mariani O, Nicolas A, Meyniel JP, Cottu P, Sastre-Garau X, Mechta-Grigoriou F (2011) MiR-141 and miR-200a act on ovarian tumorigenesis by controlling oxidative stress response. *Nat Med* 17(12): 1627-1635
- Frisch SM (1997) The epithelial cell default-phenotype hypothesis and its implications for cancer. *BioEssays* 19(8): 705-709

25. Basu S, Cheriyaundath S and Ben-Ze'ev A (2018) Cell-cell adhesion: Linking wnt/ β -catenin signaling with partial emt and stemness traits in tumorigenesis. *F1000Res* 7(F1000 Faculty Rev):1 488
26. Yates CC, Shepard CR, Stolz DB and Wells A (2007) Co-culturing human prostate carcinoma cells with hepatocytes leads to increased expression of E-cadherin. *Br. J Cancer* 96(8): 1246–1252
27. Chao YL, Shepard CR and Wells A (2010) Breast carcinoma cells re-express E-cadherin during mesenchymal to epithelial reverting transition. *Mol Cancer* 9: 1–18
28. Gao D, Joshi N, Choi H, et al. (2012) Myeloid progenitor cells in the premetastatic lung promote metastases by inducing mesenchymal to epithelial transition. *Cancer Res* 72(6): 1384–1394
29. Ledford H (2011) Cancer theory faces doubts. *Nature* 472(7343): 273
30. Dieter SM, Ball CR, Hoffmann CM, et al. (2011) Distinct types of tumor-initiating cells form human colon cancer tumors and metastases. *Cell Stem Cell* 9(4):3 57–365
31. Nieto MA, Huang RYY, Jackson RAA, Thiery JPP (2016) EMT: 2016. *Cell* 166(1): 21–45
32. Hostettler L, Zlobec I, Terracciano L, Lugli A (2010) ABCG5-positivity in tumor buds is an indicator of poor prognosis in node-negative colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 16(6): 732–739
33. Krawczyk N, Meier-Stiegen F, Banyas M, Neubauer H, Ruckhaeberle E, Fehm T (2014) Expression of stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers in circulating tumor cells of breast cancer patients. *Biomed Res Int* 2014: 415721
34. Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, Huelsken J (2012) Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature* 481(7379): 85–91
35. Chaffer CL, Brennan JP, Slavin JL, Blick T, Thompson EW, Williams ED (2006) Mesenchymal-to-epithelial transition facilitates bladder cancer metastasis: Role of fibroblast growth factor receptor-2. *Cancer Res* 66(23): 11271–11278
36. Le MTN, Hamar P, Guo C, Basar E, Perdigão-Henriques R, Balaj L, Lieberman J (2014) MiR-200-containing extracellular vesicles promote breast cancer cell metastasis. *J Clin Invest* 124(12): 5109–5128
37. Creighton CJ, Lia X, Landisa M, et al. (2009) Residual breast cancers after conventional therapy display mesenchymal as well as tumor-initiating features. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(33): 13820–13825
38. Singh A and Settleman J (2010) EMT cancer stem cells and drug resistance. *Oncogene* 29(34): 4741–4751
39. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. (2013) Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 366(10): 883–892
40. Monteiro J and Fodde R (2010) Cancer stemness and metastasis: Therapeutic consequences and perspectives. *Eur J Cancer* 46(7): 1198–1203
41. Takahashi-Yanaga F and Kahn M (2010) Targeting Wnt signaling: Can we safely eradicate cancer stem cells? *Clin Cancer Res* 16(12): 3153–3162
42. Feldmann G, Fendrich V, McGovern K, et al. (2008) An orally bioavailable small-molecule inhibitor of Hedgehog signaling inhibits tumor initiation and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 7(9): 2725–2735
43. Dubrovskaya A, Kimb S, Salamone RJ, et al. (2009) The role of PTEN/Akt/PI3K signaling in the maintenance and viability of prostate cancer stem-like cell populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(1): 268–273
44. Mueller MT, Hermann PC, Witthauer J, et al. (2009) Combined Targeted Treatment to Eliminate Tumorigenic Cancer Stem Cells in Human Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 137(3): 1102–1113
45. Plentz R, Park JS, Rhim AD, et al. (2009) Inhibition of γ -Secretase Activity Inhibits Tumor Progression in a Mouse Model of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 136(5): 1741–1749
46. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, et al. (2011) Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(19): 7950–7955
47. Iliopoulos D, Hirsch HA, Wang G and Struhl K (2011) Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(4): 1397–1402

Role of cellular plasticity as the crucial motor for the metastasis of differentiated carcinomas.

Dr Karolina Bajdak-Rusinek✉

Department of Medical Genetics, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia, ul. Medyków 18, 40-752, Katowice, Polska

✉Corresponding author: kbajdak-rusinek@sum.edu.pl

Key words: EMT, MET, metastasis, cellular plasticity

ABSTRACT

Metastasis is of great clinical importance as it is responsible for more than 90% of cancer-related mortality. Therefore, there is a strong need to prevent metastasis formation or to target existing metastases. It is currently assumed that initiating the epithelial-mesenchymal transition (EMT) process in differentiated cancers may strongly increase the migration potential and invasiveness of cancer cells. Molecular changes occurring during EMT are accompanied by morphological changes, the effect of which is the change of the epithelial phenotype to the mesenchymal one and the acquisition by cancer cells of increased mobility and the ability to invade. After metastasis is formed at a site distant from the primary tumor, cancer cells undergo the reverse process, the mesenchymal-epithelial transition (MET), regaining the epithelial phenotype. This ability of the tumour cell to switch from one state to the other allows permanent adaptations to the demanding conditions of a changing environment and promotes the formation of metastasis. In this review, I discuss two principle types of metastatic progression: phenotypic plasticity involving transient EMT-MET processes and intrinsic genetic alterations keeping cells in an EMT and stemness state. This simplified classification integrates clinically relevant aspects of dormancy, metastatic tropism and therapy resistance, and implies perspectives on treatment strategies against metastasis

