

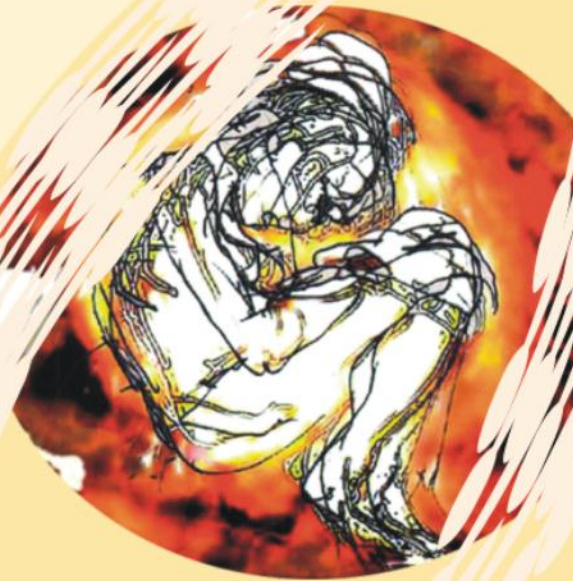
Seminář 3

Dva pohledy na vývoj nádorů

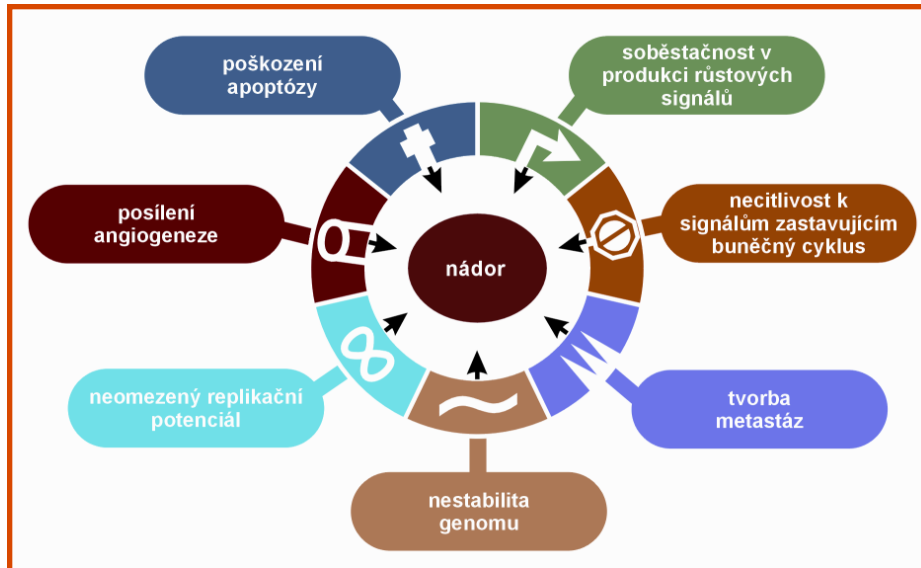
Prof. RNDr. Jana Šmardová, CSc.
Mgr. Lucia Knopfová, PhD.

Ústav experimentální biologie
PřF MU Brno

Bi9915
Speciální seminář z
biologie nádorů



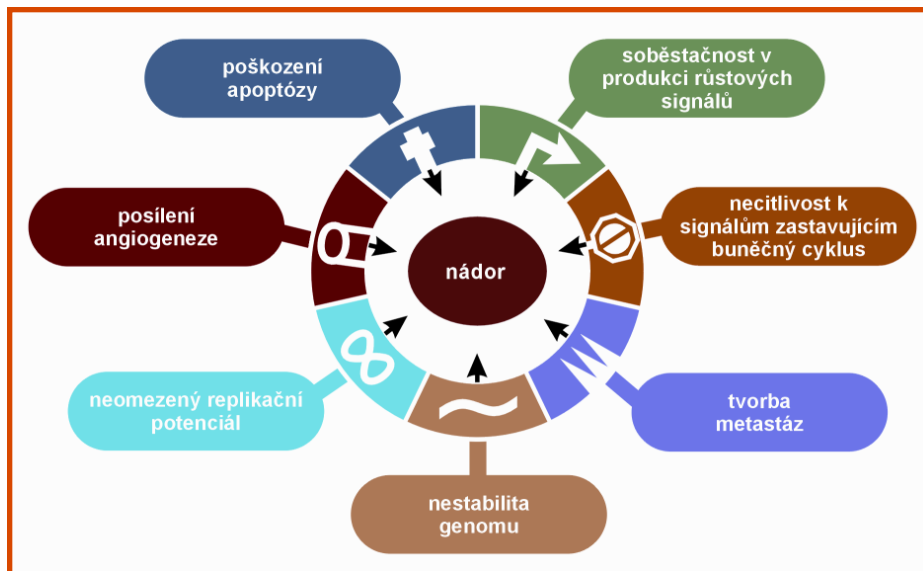
Seminář 2: „Nové znaky nádorů“



- zánět podporující nádor (8)
- přeprogramování energetického metabolismu (9)
- vyhnutí se dohledu imunitního systému (10)
- vliv mikroprostředí nádoru (11)

Seminář 3:

„Dva pohledy na vývoj nádorů“



- zánět podporující nádor (8)
- přeprogramování energetického metabolismu (9)
- vyhnutí se dohledu imunitního systému (10)
- **vliv mikroprostředí nádoru (11)**

Dva pohledy na vývoj nádorů



Dva pohledy na vývoj nádorů

Two Approaches to Cancers

Šmardová J.^{1,2}, Koptíková J.³

¹Ústav patologie, LF MU a FN Brno

²Ústav experimentální biologie, PpF MU, Brno

³Institut biostatistiky a analýz, LF a PpF MU, Brno

Souhrn

Východiska: V současnosti je obecně přijímanou představou o kancerogenezi somatická mutační teorie. Podle ní celý proces začíná jednou „odroditou“ buňkou, která se hromaděním genetických a epigenetických změn postupně proměňuje ze zdravé na plně maligní. Somatická mutační teorie se soustředí na mutace, genetické příčiny a buněčnou úroveň. Nádory považuje za onemocnění buněk, které ztratily kontrolu nad svou proliferací. Somatická mutační teorie, jejímiž protagonisty jsou Robert Weinberg a Douglas Hanahan, představuje převládající koncepci současné nádorové biologie. Naproti tomu teorie pole tkáňové organizace, kterou poprvé představili Carlos Sonnenschein a Ana Sotoová, považuje za klíčovou při vývoji nádorů ztrátu fyziologické struktury a organizace tkáně. Podle ní nádory vznikají na tkáňové úrovni. Vychází z představy, že stav proliferace je přednastaveným stavem buněk v mnohobuněčném organismu. **Cíl:** Text nabízí odpovědi na následující dotazy: Platí i v době, kdy hlavní proud nádorové biologie posunuje svou pozornost od nádorových buněk k nádorovému mikroprostředí, nekompatibilitost a neslučitelnost zastánců somatické mutační teorie, tzv. redukcionistů, a teorie pole tkáňové organizace, tzv. organicistů? Kde hledat třetí, spojující, systemickou teorii? Je přínosné uvědomovat si možný spor mezi redukcionisty a organicisty? V čem ten přínos spočívá? Jak ovlivňuje praktickou onkologii a biologii nádorů obecně? **Závěr:** Není důležité rozhodnout, zda mají pravdu redukcionisté nebo organicisté. Ale je důležité být si vědom těchto dvou pojetí, protože to zprěšňuje způsob, jakým o celé problematice vzniku a vývoje nádorů přemýšlíme, jak experimentujeme a interpretujeme své výsledky.

Klíčová slova

karcinogeneze – mutace – buňka – tkáň – buněčná proliferace – klidový stav buněk

Summary

Background: The somatic mutation theory explaining the process of carcinogenesis is generally accepted. The theory postulates that carcinogenesis begins in a first reneegade cell that under-

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT/13784-4/2012.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT/13784-4/2012.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

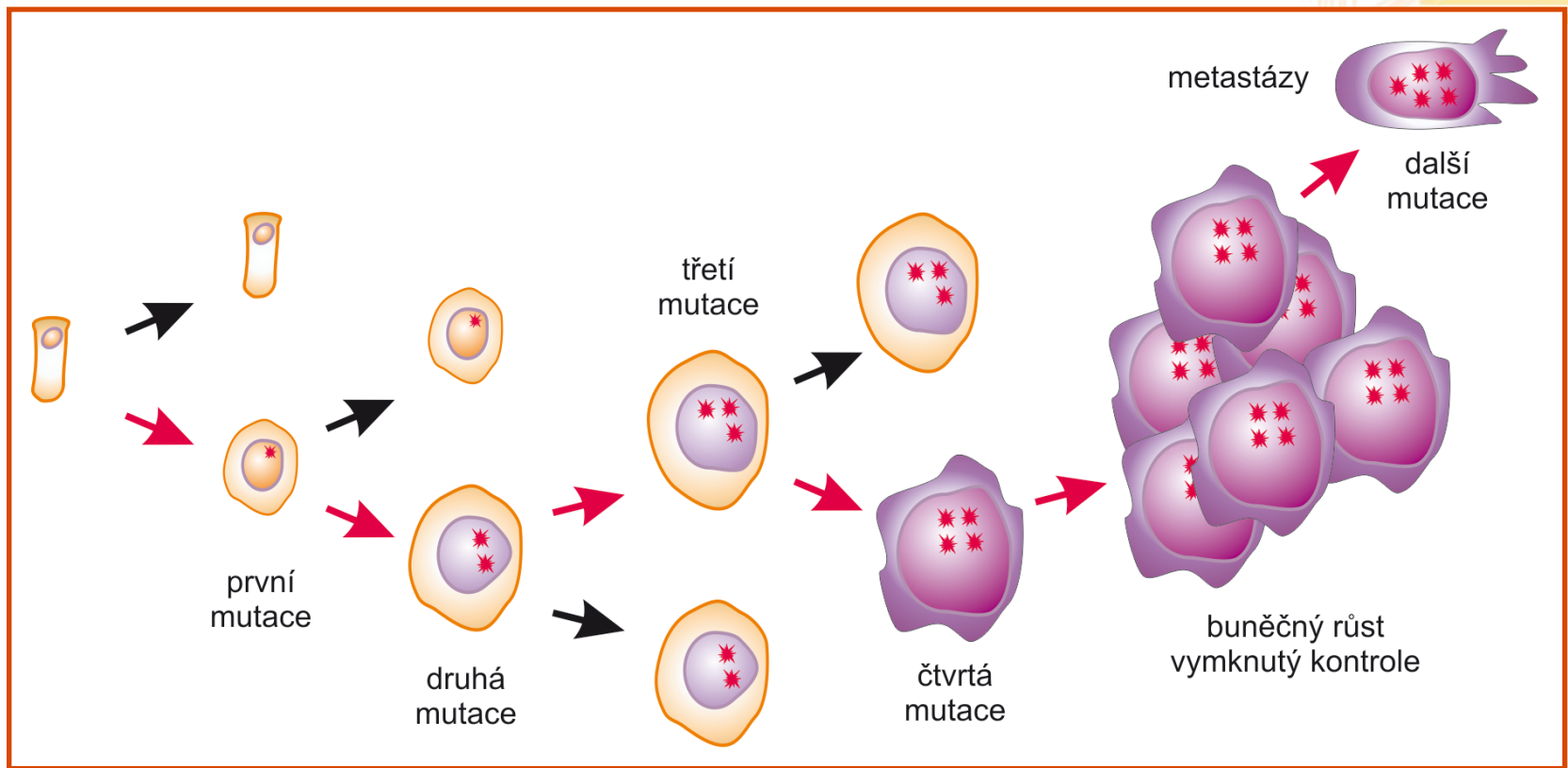
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. RNDr. Jana Šmardová, CSc.
Ústav patologie
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: janasmarda@seznam.cz



Nádorová buňka se vyvíjí postupnou přeměnou první odrodilé buňky hromaděním genetických změn



Které geny jsou zodpovědné za vývoj nádorů?

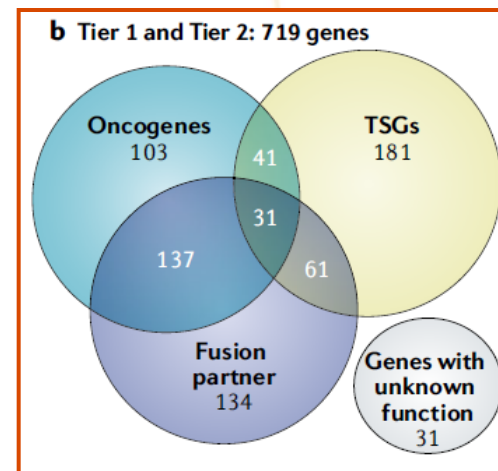


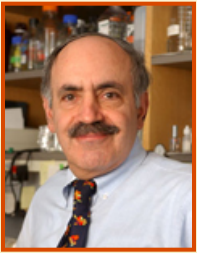
- **onkogeny a nádorové supresory**
- v 80. a 90. letech 20. století se seznam rozpoznaných onkogenů a nádorových supresorů explozivně rozrůstal, v oboru narůstala **komplexita a chaos**
- popsány **stovky genů**, jejichž produkty se mohou podílet na vývoji nádorů

Konkrétních genů, které mohou být během kancerogeneze změněny, jsou stovky



- Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) Cancer Gene Census (CGC)
- verze 86, srpen 2018: **719** „cancer-driving“ genů: onkogeny + nádorové supresory (554 genů), fúzní geny
- úroveň 1 (574 genů): jasná funkce a jasný dopad na transformaci
- úroveň 2: (i) méně jasný mechanismus transformace + (ii) partnerské geny ve fúzích s nejasnou funkcí, s prokázaným onkogenním dopadem partnerského genu
- **719** „cancer-driving“ genů (onkogeny, nádorové supresory, fúzní geny) + **145** expanding genes from more recent cancer studies that show supportive but less detailed indications of a role in cancer





Robert A. Weinberg

1991



„Oncogenes, tumor suppressor genes, and cell transformation:
Trying to put it all together“

Motto: „*To, co je jednoduché, je vždy špatně: to, co je komplikované, je neúčinné*“ (Paul Valéry)

?? Podaří se na základě narůstajícího a značně chaotického kvanta nových dat a poznatků postupně formulovat nějaké ústřední - i když třeba zjednodušující - principy, které umožní jasnější uchopení a porozumění vývoje nádorových buněk, anebo si tato oblast zkoumání podrží podobu čím dál komplexnější, bezbřehé fenomenologie??



Robert A. Weinberg

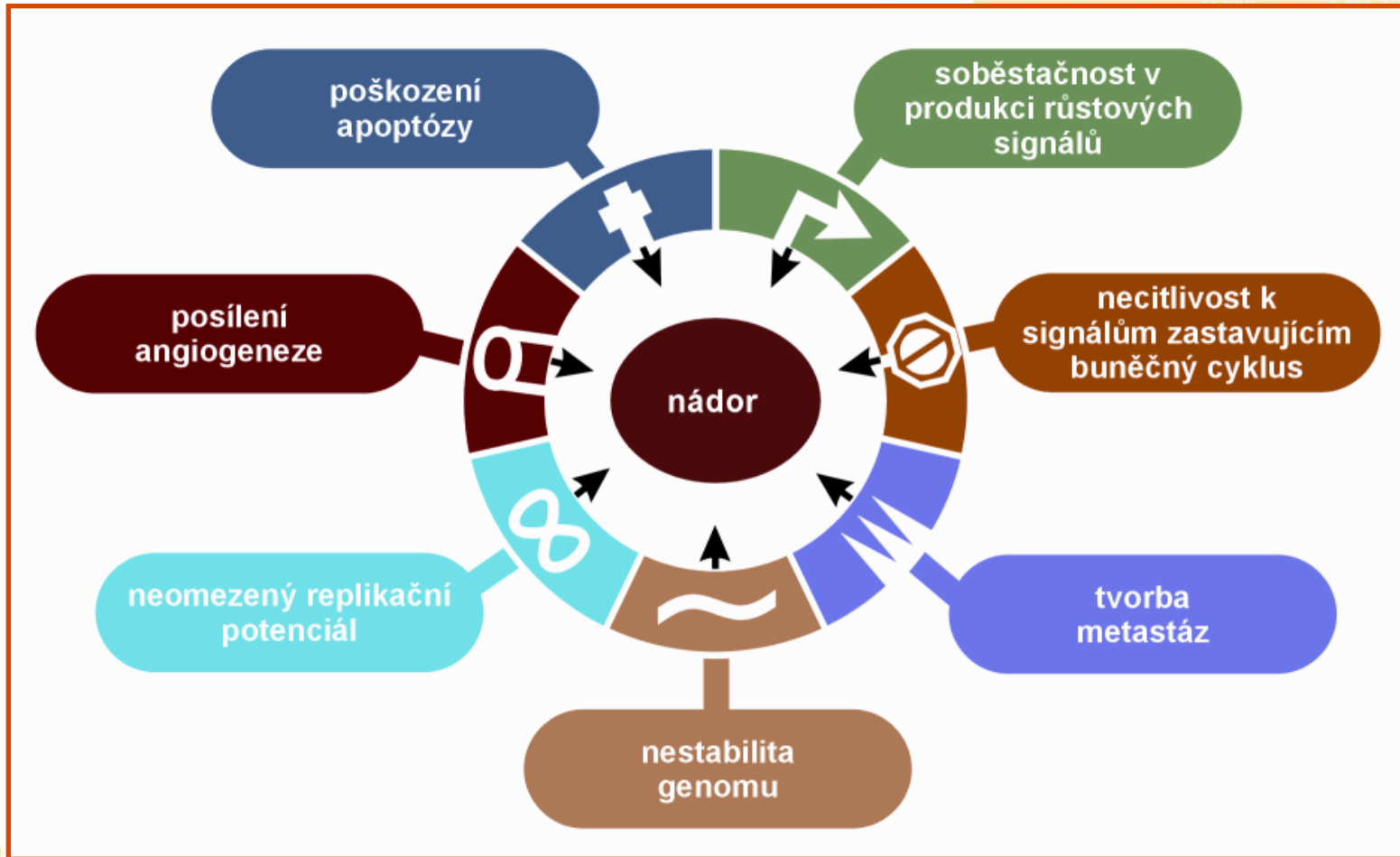
1991-2000



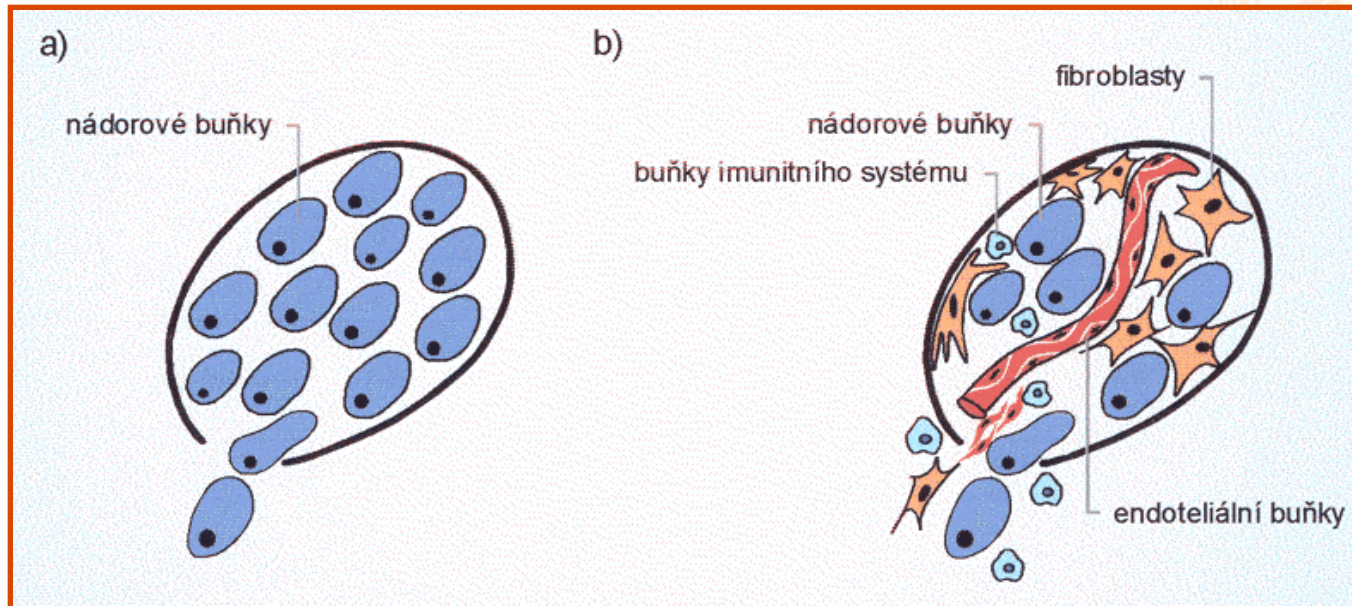
- Nepřestával věřit, že v pozadí tohoto komplexního chaosu popisujícího genetické a biochemické změny nejrůznějších signálních drah musí existovat nějaký řád.
- Společně s kolegou **Douglasem Hanahanem** odhlédli od biochemicky a geneticky konkrétní roviny a zaměřili se na biologii: na fenotypy nádorových buněk a vznikajících nádorů. Věřili, že právě tam najdou onen **pod povrchem skrytý řád**.
- A všechna konkrétní data se sbíhala, ústila do **šesti typických znaků**, které zahrnovaly téměř celou biologii všech nádorů...



Sedm typických znaků nádorových buněk (2000)



Nádor je komplexní tkáň



Při procesu vzniku a vývoje nádorů **spolupracují** s nádorovými buňkami i buňky nenádorové.



Weinberg a Hanahan (2000)

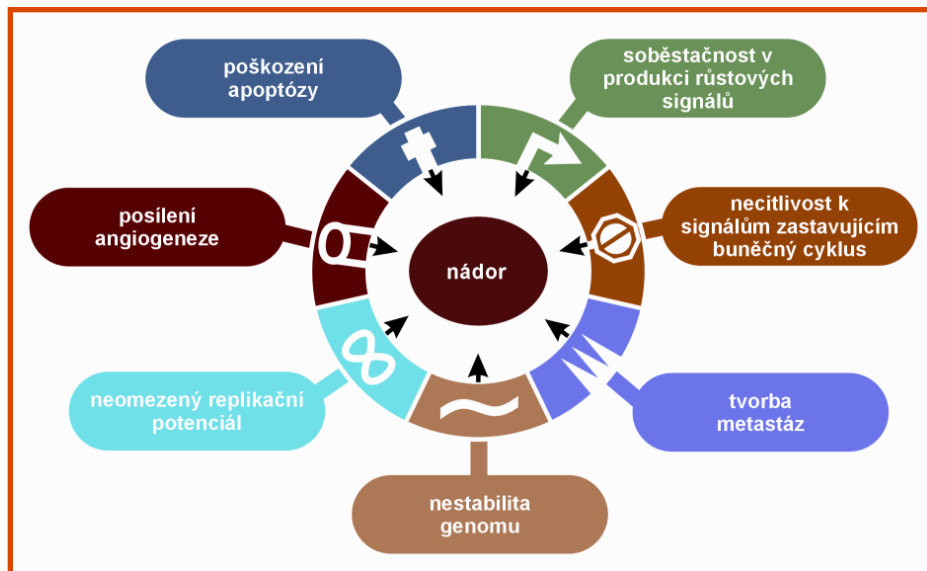


- Byli si téměř jisti, že jejich příliš zjednodušující pohled, jakkoliv objasňující jejich vlastní způsob uvažování, zapadne a nevyvolá nijak silnou odezvu. Nezapadl!
- Ukázalo se, že potřeba nalézt sjednocující klíčová témata vystihující vývoj nádorů byla hluboká, o čemž svědčily tisíce autorů a článků, které práci citovali...

Weinberg RA. Coming full circle – From endless complexity to simplicity and back again. *Cell* 157, **2014**, 267-271.



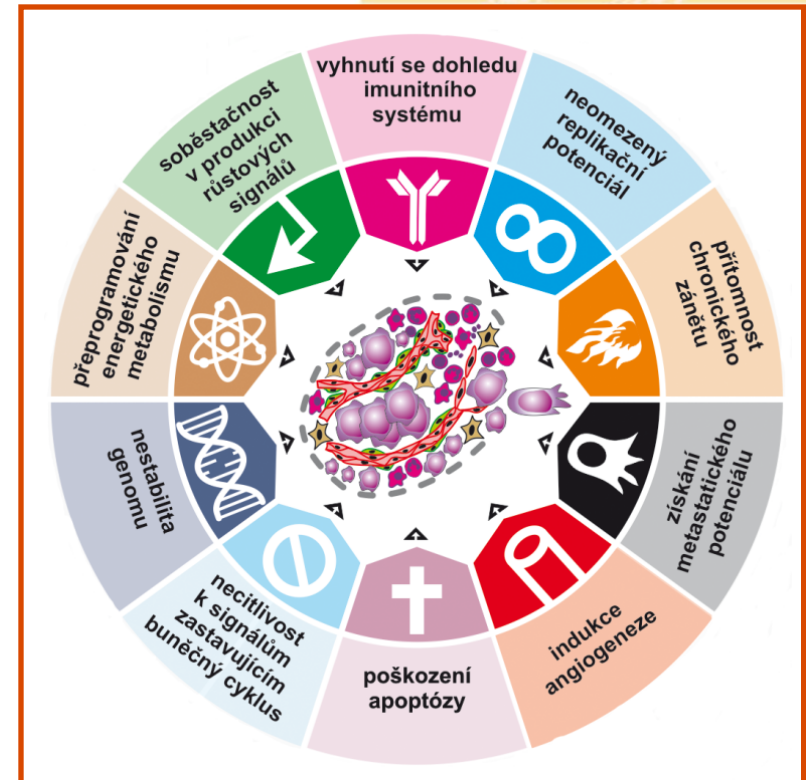
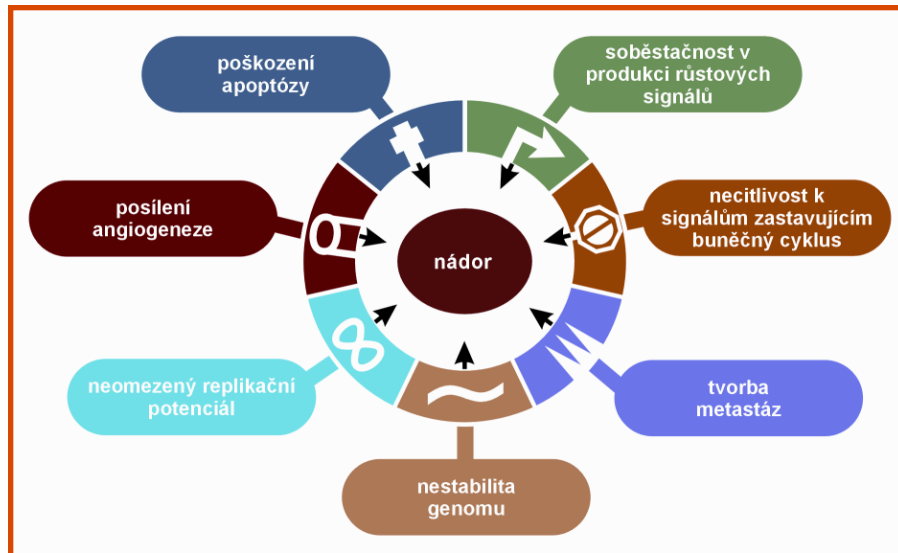
Weinberg a Hanahan (2000 → 2011)



- zánět podporující nádor (8)
- přeprogramování energetického metabolismu (9)
- vyhnutí se dohledu imunitního systému (10)
- vliv mikroprostředí nádoru (11)



Weinberg a Hanahan (2000 → 2011)

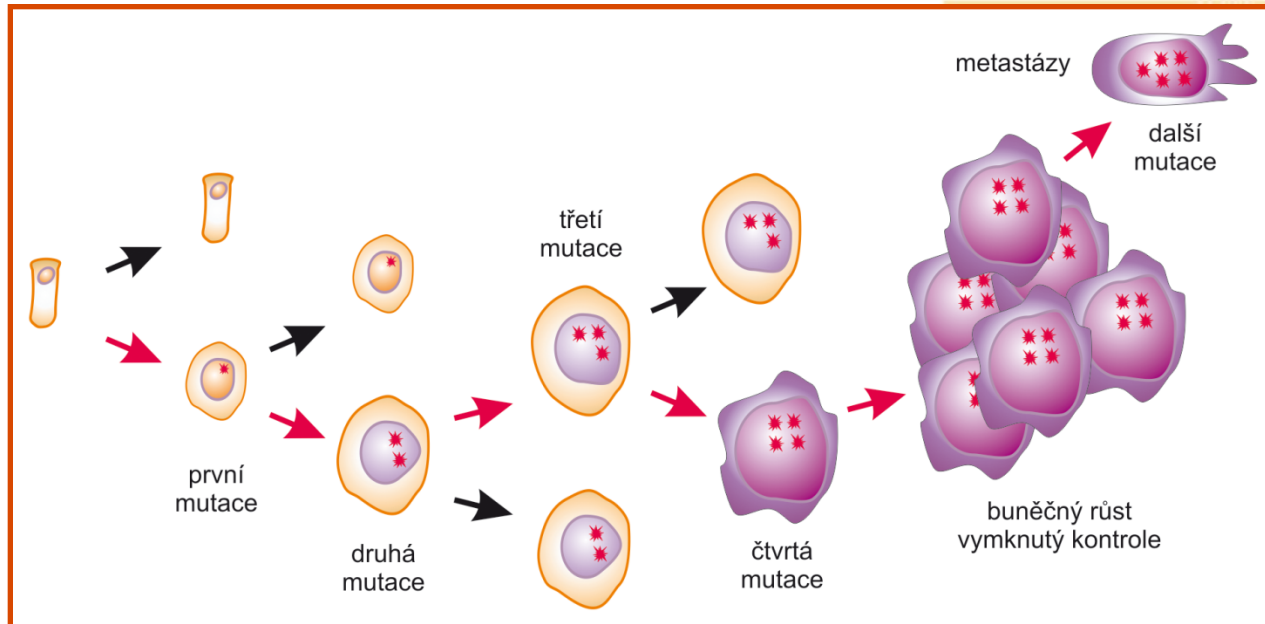


Hanahan D. and Weinberg R.A., *Cell* 100, **2000**, 57-70.

Hanahan D. and Weinberg R.A., *Cell* 144, **2011**, 646-674.

Kde se berou nádory?

Somatická mutační teorie



Proces vývoje nádoru:

- začíná **jednou odrodilou buňkou**
- je provázen **genetickými** (a epigenetickými) změnami

Znalost konkrétních mutací: cílená léčba nádorů



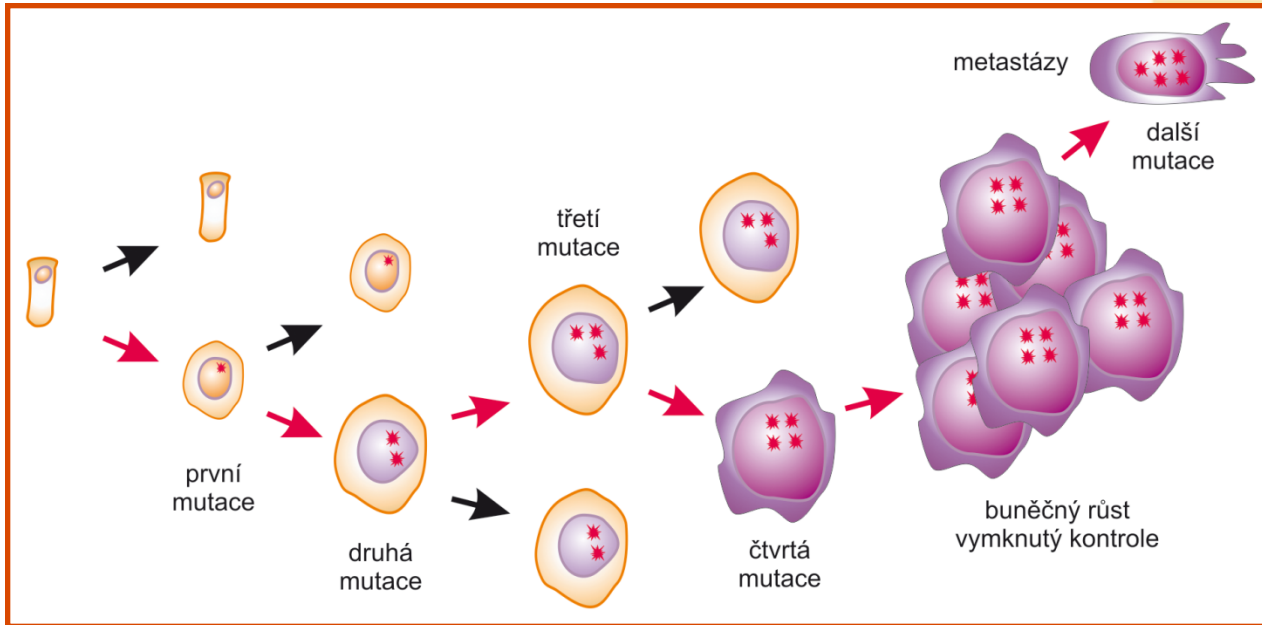
- inhibitory signálních molekul
- první cílený lék: inhibitor tyrozinkinázy buněk chronické myeloidní leukémie
gleevec (imatinib)



- monoklonální protilátky
- humanizovaná protilátka proti epidermálnímu receptoru HER2
herceptin (trastuzumab) pro léčbu karcinomu prsu a žaludku

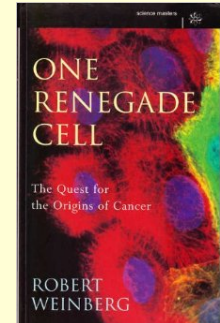


„Jediná odrodilá buňka: Jak vzniká rakovina“

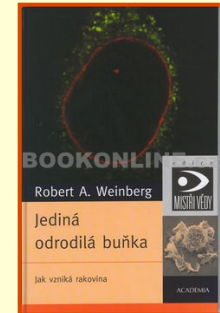


Proces vývoje nádoru:

- začíná **jednou odrodilou buňkou**
- je provázen akumulací **genetických** změn



1998



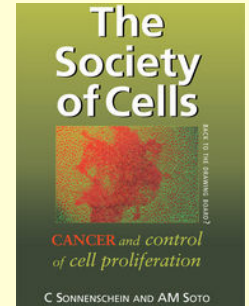
2003



„Společnost buněk: nádory a regulace proliferace“



- přirozeným (přednastaveným) stavem buněk je **stav proliferace**
- **narušení normální organizace tkání** je prvotní příčinou vývoje nádorů

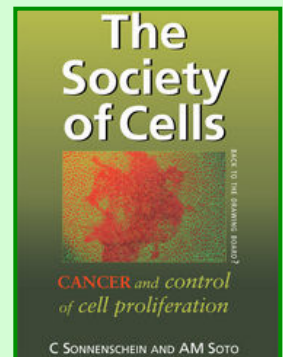


1999



Ana Soto a Carlos Sonnenschein

- vystudovali biologii a medicínu na universitě v Buenos Aires
- jsou profesory integrativní fysiologie & patobiologie, Tufts University v Bostonu, USA
- studují vliv steroidů na buněčnou proliferaci; vycházejí z předpokladu, že proliferace je normální stav žijících buněk
- A.S. identifikovala geny indukované androgeny, které zprostředkovávají navození klidového stavu epitelálních prostatických buněk
- C.S. studuje aktivaci proliferace buněk aktivovaných estrogenem
- jsou autory „**tissue organization field theory of carcinogenesis**“

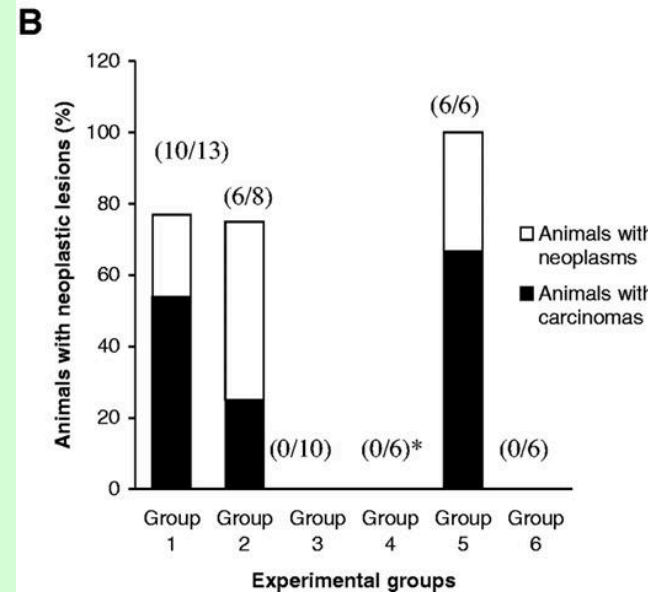
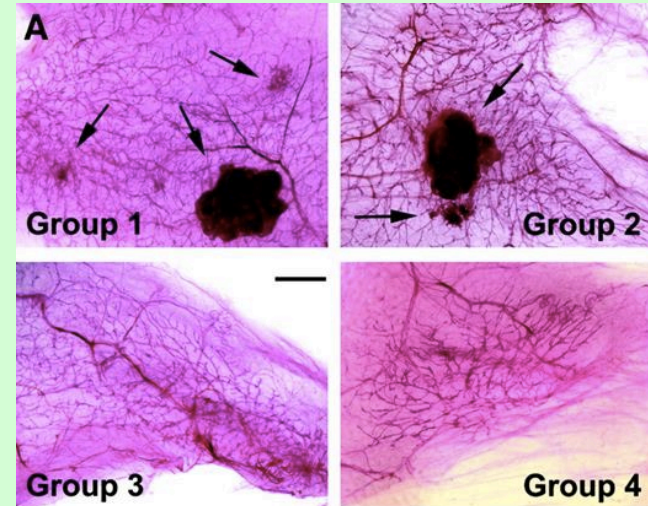




Ana Soto a Carlos Sonnenschein

Mammary tissue recombination model
 N-nitrosomethylurea – karcinogen – pôsobili
 zvlášť na epithelium a stroma

- Group 1 – NMU-exposed stroma + vehicle-treated epithelium
- Group 2 – NMU-exposed stroma + NMU-treated epithelium
- Group 3 – vehicle –exposed stroma + vehicle-treated epithelium
- Group 4 – vehicle- exposed stroma + NMU-treated epithelium





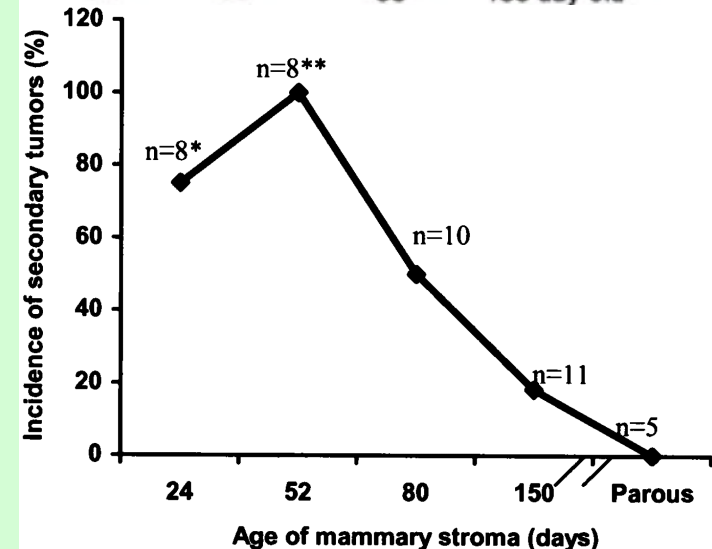
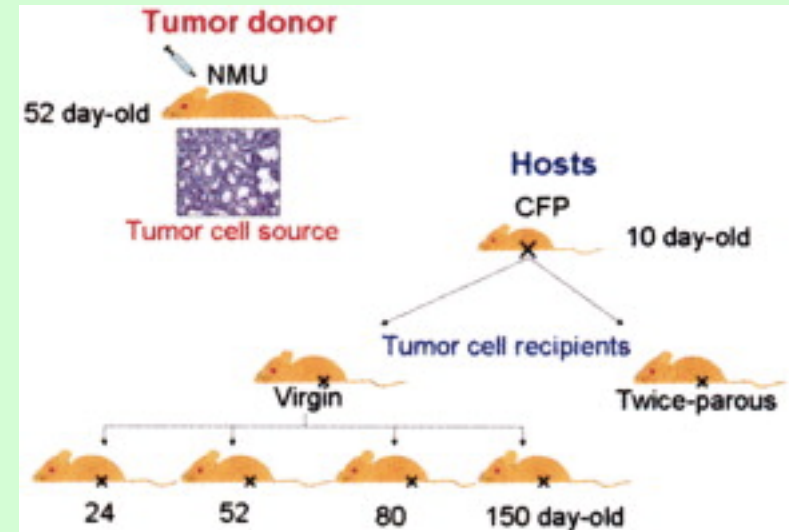
Ana Soto a Carlos Sonnenschein

TOFT - Proces kancerogeneze je potenciálně reverzibilní

Normalizace nádorových buněk v mikroprostředí normální mléčné žlázy (tvorba normálních epiteliálních duktů nesoucích mutaci Ha-Ras)

Dále:

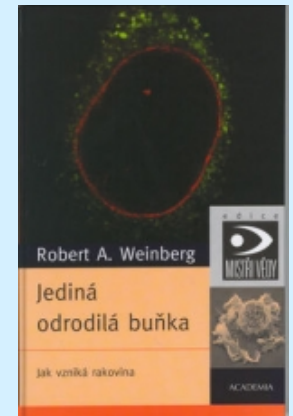
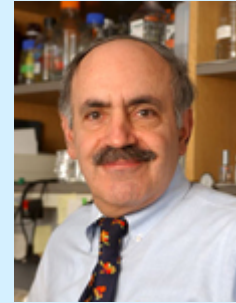
- Spontánní nebo hormonu-indukovaná regrese některých tumorů
- Normalizace maligních teratomů po injekci do blastocyst
- Nemutagenní účinek některých karcinogenů



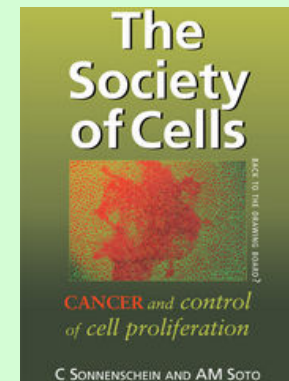
•Riva L et al. Nat Genet. 2020;52(11):1189-1197.

•Maffini et al. Am J Pathol. 2005;167(5):1405-10.

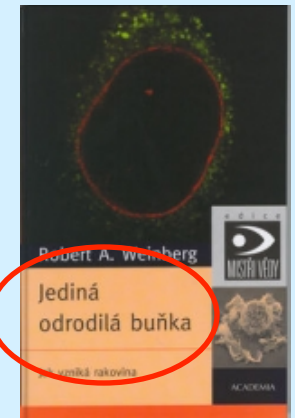
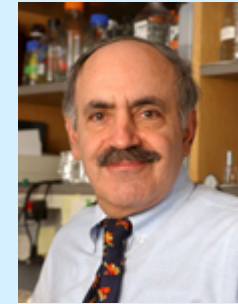
Redukcionisté – SMT („somatic mutation theory“) – soustředí se na rozplétání genetických a molekulárních souvislostí karcinogeneze; vysvětlují nádory poukazováním na mutace a genetické příčiny, expresi poškozených genů a tím také na buněčnou úroveň (**Robert Weinberg**)



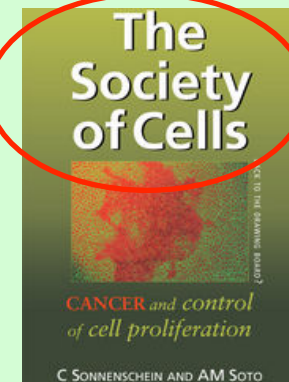
Organicisté – TOFT („tissue organization field theory“) - zkoumají vývoj nádorů na úrovni tkání; vidí příčinu nádorů v narušení struktury tkání, vycházejí spíše z vývojové biologie (**Ana Soto, Carlos Sonnenschein**)



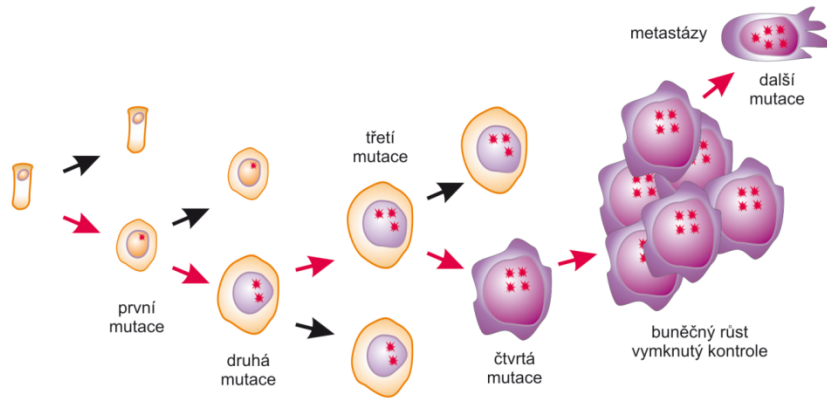
Redukcionisté – SMT („somatic mutation theory“) – soustředí se na rozplétání genetických a molekulárních souvislostí karcinogeneze; vysvětlují nádory poukazováním na mutace a genetické příčiny, expresi poškozených genů a tím také na buněčnou úroveň (**Robert Weinberg**)



Organicisté – TOFT („tissue organization field theory“) - zkoumají vývoj nádorů na úrovni tkání; vidí příčinu nádorů v narušení struktury tkání, vycházejí spíše z vývojové biologie (**Ana Soto, Carlos Sonnenschein**)



Dva odlišné pohledy na vývoj nádorů: organicismus a redukcionismus

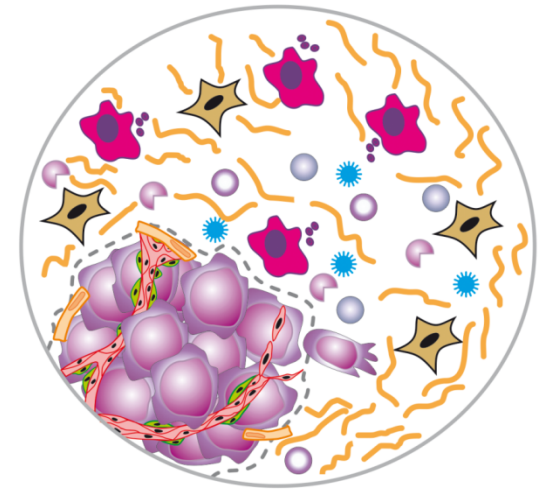
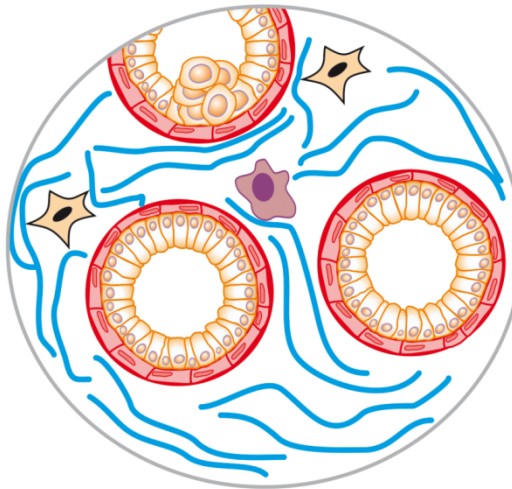


somatická mutační teorie

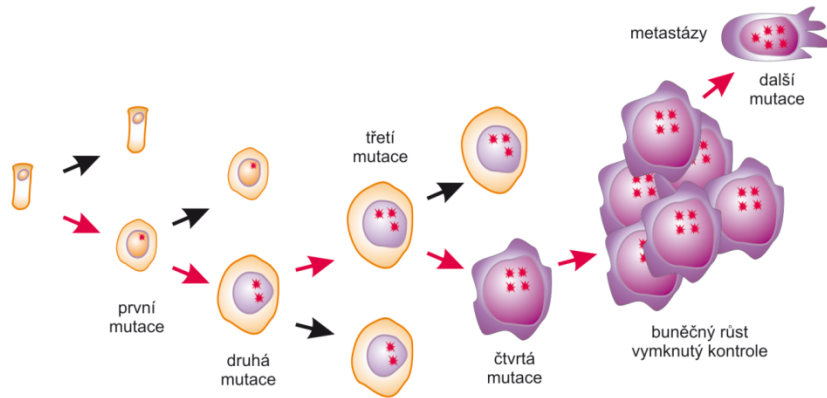
- buněčná úroveň
- příčinou nádorů jsou mutace

teorie pole tkáňové organizace

- tkáňová úroveň
- příčinou nádorů je porušená organizace tkání



Jsou SMT a TOFT kompatibilní či nesmiřitelné?

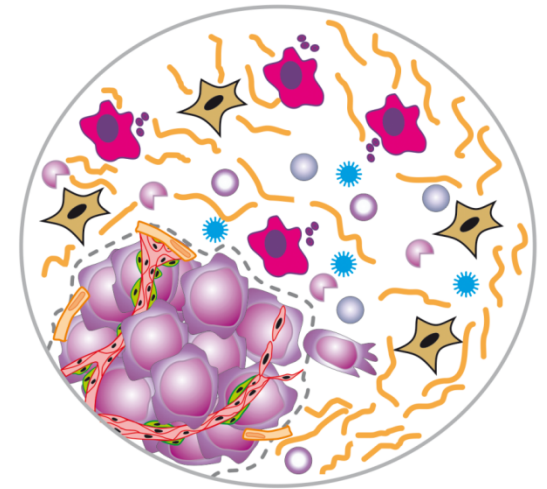
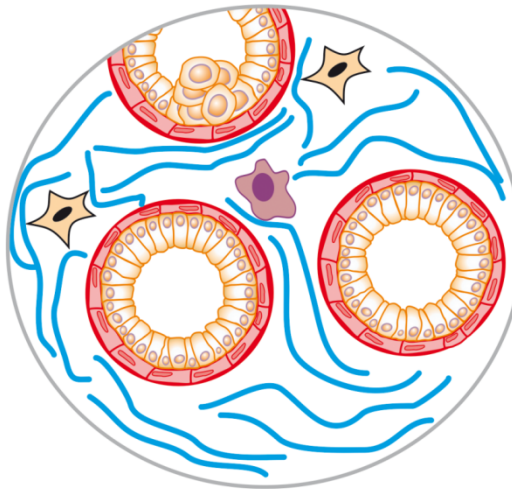


somatická mutační teorie

- buněčná úroveň
- příčinou nádorů jsou mutace

teorie pole tkáňové organizace

- tkáňová úroveň
- příčinou nádorů je porušená organizace tkání



Dva odlišné pohledy na vývoj nádorů: organicismus a redukcionismus



- **Redukcionisté** – SMT („somatic mutation theory“) – soustředí se na rozplétání genetických a molekulárních souvislostí karcinogeneze; vysvětlují nádory poukazováním na mutace a genetické příčiny, expresi poškozených genů a tím také na buněčnou úroveň (Robert Weinberg); („*biological mainstream*“)
- **Organicisté** – TOFT („tissue organization field theory“) - zkoumají vývoj nádorů na úrovni tkání; vidí příčinu nádorů v narušení struktury tkání, vycházejí spíše z vývojové biologie (Ana Soto, Carlos Sonnenschein; Mina Bissell)
- **Hybridní teorie...**



Mina Bissell

(*Teherán, Írán)

- studovala v Teheránu, na Harvardu (Ma) a v Berkeley (Ca) (chemii a bakteriologii)
- íránsko-americká bioložka a světově uznávaný lídr v oblasti úlohy extracelulární matrix a mikroprostředí v regulaci tkáňově specifických funkcí, především u nádorů prsu
- vyvinula 3D kultivaci buněk v tkáňových kulturách
- její radikální představa, že fenotyp může dominovat nad genotypem v normálním vývoji i při vývoji onemocnění, je v onkologii stále akceptovanější

Mina Bissell – východiska: mnoho lidí má okultní nádory



- Prekancerózní léze i maligní nádory jsou pravděpodobně mnohem častější, než se obvykle uvádí, než se domníváme.
- 1935 – Arnold Rich rutinně vyšetřil biopsie náhodně odebrané z prostaty při pitvě mužů, kteří zemřeli ze zcela jiných příčin. Ve 42 z 292 (**14%!!**) vzorcích detekoval malé karcinomy.
- Později, při pečlivější a cílenější analýze detekovány nádory prostaty u **34%** čtyřicetiletých mužů!!
- U **39%** čtyřicetiletých žen (zemřelých z jiných příčin) detekovány nádory prsu.
- Podobná pozorování u plic, slinivky a dalších tkání.
- Frekvence záchytů tak vysoká u štítné žlázy, že přítomnost lézí je zde považována za „**normální**“ nález.

⇒ **Proč nemáme nádory častěji??**

Mina Bissell – některé experimenty a závěry



Virus Roussova sarkomu (RSV) obsahující aktivní onkogen:

- infikuje kuřecí buňky v kultuře na Petriho miskách
 - injikován do křídel kuřat, vyvolává sarkomy
 - po injikování do kuřecích embryí, nevede k vývoji žádného nádoru; je-li takové embryo destruováno a buňky kultivovány v kultuře, mají transformovaný charakter
 - jak embryo stárlo a blížilo se k vylíhnutí, některé tkáně jeví známky aberace/transformace
- ⇒ **Kontext** je klíčový, **mikroprostředí** – tedy to, co je mimo buňku - je rozhodující, i když buňky nesou aktivní onkogen!!

Mina Bissell – některé experimenty a závěry



Buňky mléčné žlázy:

- po umístění na ploché dno Petriho misky ztrácejí polaritu, schopnost produkovat mléko – „zapomenou“ formu i funkci, kterou měly uvnitř mnohobuněčného těla
- po přemístění na materiál, který simuluje 3-D prostředí reálné tkáně, se buňky reorganizují a získávají typický vzhled, strukturu, funkci
- po odstranění matrix kolem buněk mají buňky tendenci zahájit apoptózu

⇒ Když buňky a ECM adekvátně vzájemně **komunikují**, každá buňka ví, kam v systému patří a co má dělat.

⇒ Takto je malignita držena pod kontrolou!

Mina Bissell – některé experimenty a závěry



Platí to i naopak? Nesprávná signalizace z mikroprostředí narušuje homeostázi a indukuje buněčnou transformaci??

- během stárnutí se mění struktura stroma (stroma: fibroblasty, vaskulatura, buňky imunitního systému, ECM)
 - korelace mezi fibrotickým stroma a nádory jednoznačně prokázána např. u jater
 - prokázána korelace mezi zvyšující se stromální denzitou a pravděpodobností vývoje nádoru prsu
- ⇒ **Fibroblasty** nejsou pouhými diváky procesu kancerogeneze, často jsou přímo v centru dění, aktivně se účastní a přímo organizují (*orchestrate*) transformační proces.

Mina Bissell – teorie dynamické reciprocity



- Změny genů nádorových buněk jsou důležité, ale samy o sobě nevysvětlují karcinogenezi (ne všechno)! Bez pochopení úlohy mikroprostředí, struktury tkáně/orgánu tento proces nepochopíme!!
- Při hledání nové protinádorové terapie mají „běžné“ 2-D tkáňové kultury jen omezenou vypovídací hodnotu.
- Má smysl vyvíjet protinádorovou terapii, která cílí nikoli přímo na nádorové buňky, ale právě na mikroprostředí - stroma, fibroblasty...

Nelson CM, Bissell MJ (2005) Modeling dynamic reciprocity: engineering three-dimensional culture models of breast architecture, function, and neoplastic transformation. *Semin Cancer Biol* 15(5):342–352.




Mina Bissell – závěry



POTLAČUJÍCÍ FAKTORY:

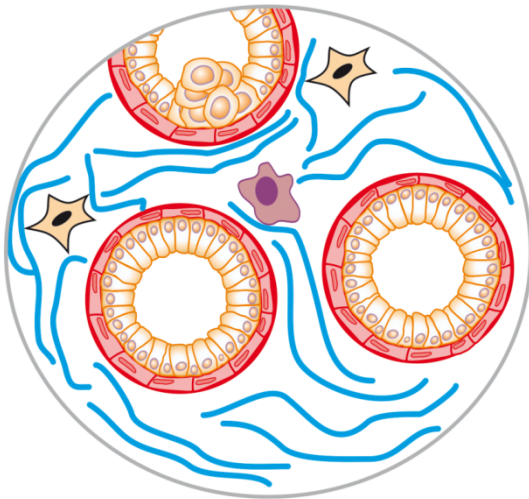
fyzilogická architektura tkáně

 tkáňově specifická ECM

 myoepiteliální buňky

 tkáňové makrofágy

 fibroblasty



PODPŮRNÉ FAKTORY:

porušená tkáňová architektura

 angiogeneze

 aberantní ECM

 aberantní myoepiteliální buňky


 makrofágy asociované s nádorem

 fibroblasty asociované s nádorem

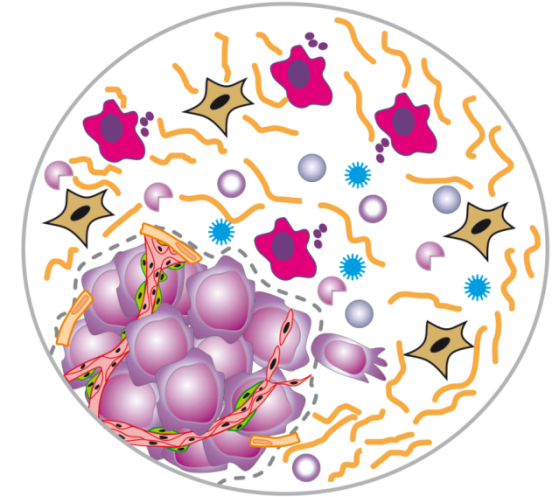
 hormony

 růstové faktory

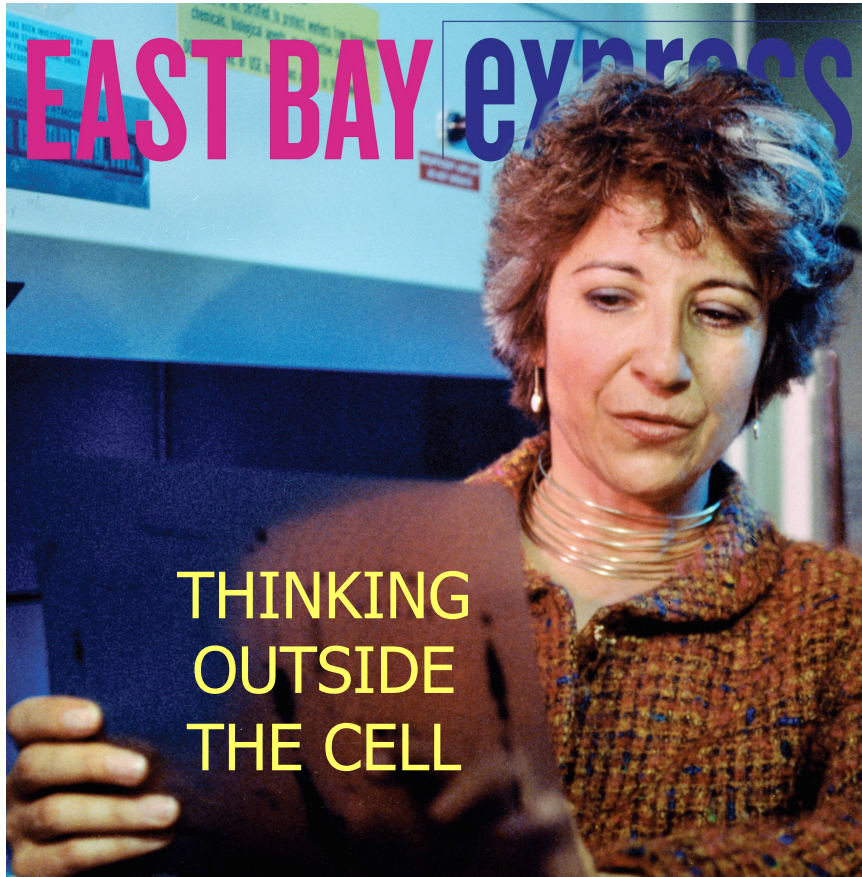
 reaktivní kyslíkové radikály

 matrixové metaloproteázy / aberantní proteázy

 cytokiny



East Bay Express, 12.12.2007

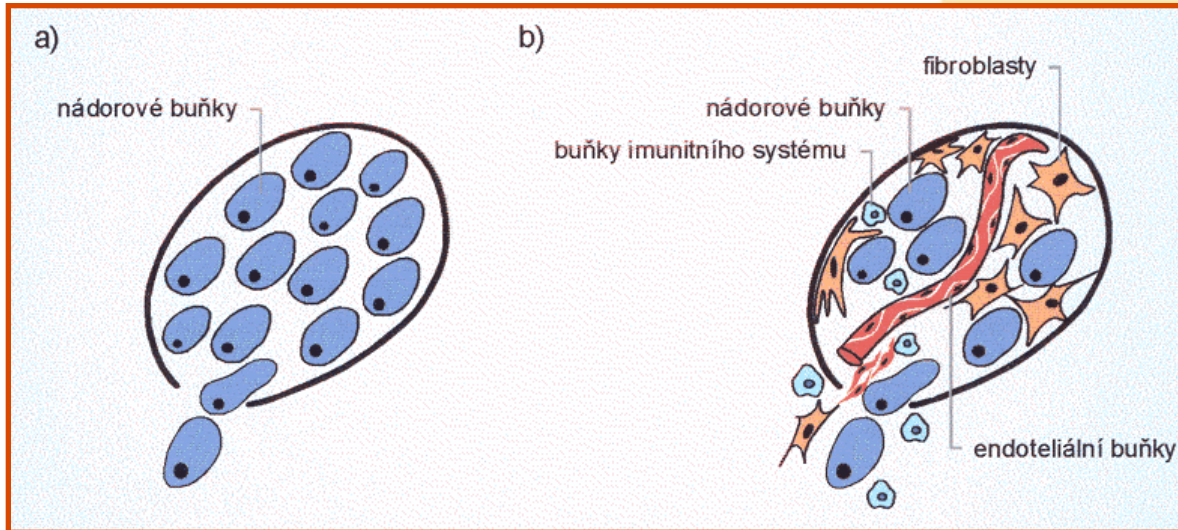


Platoni K. (Mina Bissel) -
Thinking outside the cell:

„...For decades, the national scientific establishment ignored Mina Bissell. Now her insights could revolutionize how cancer is understood and treated...“



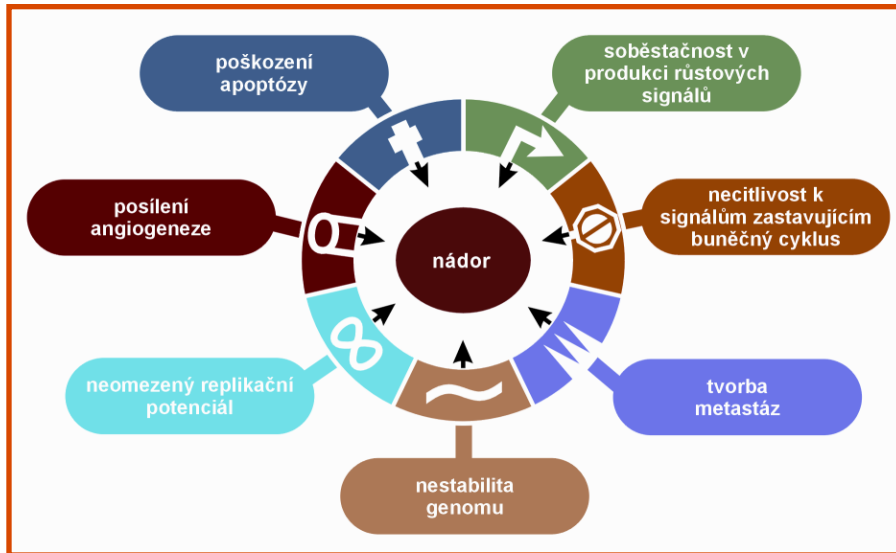
Weinberg a Hanahan (2000)



- nádor je **komplexní** tkáň
- při procesu vzniku a vývoje nádorů **spolupracují** s nádorovými buňkami i buňky nenádorové



Weinberg a Hanahan (2000 → 2011)



Hanahan D. and Weinberg R.A., *Cell* 100, **2000**, 57-70.
Hanahan D. and Weinberg R.A., *Cell* 144, **2011**, 646-674.

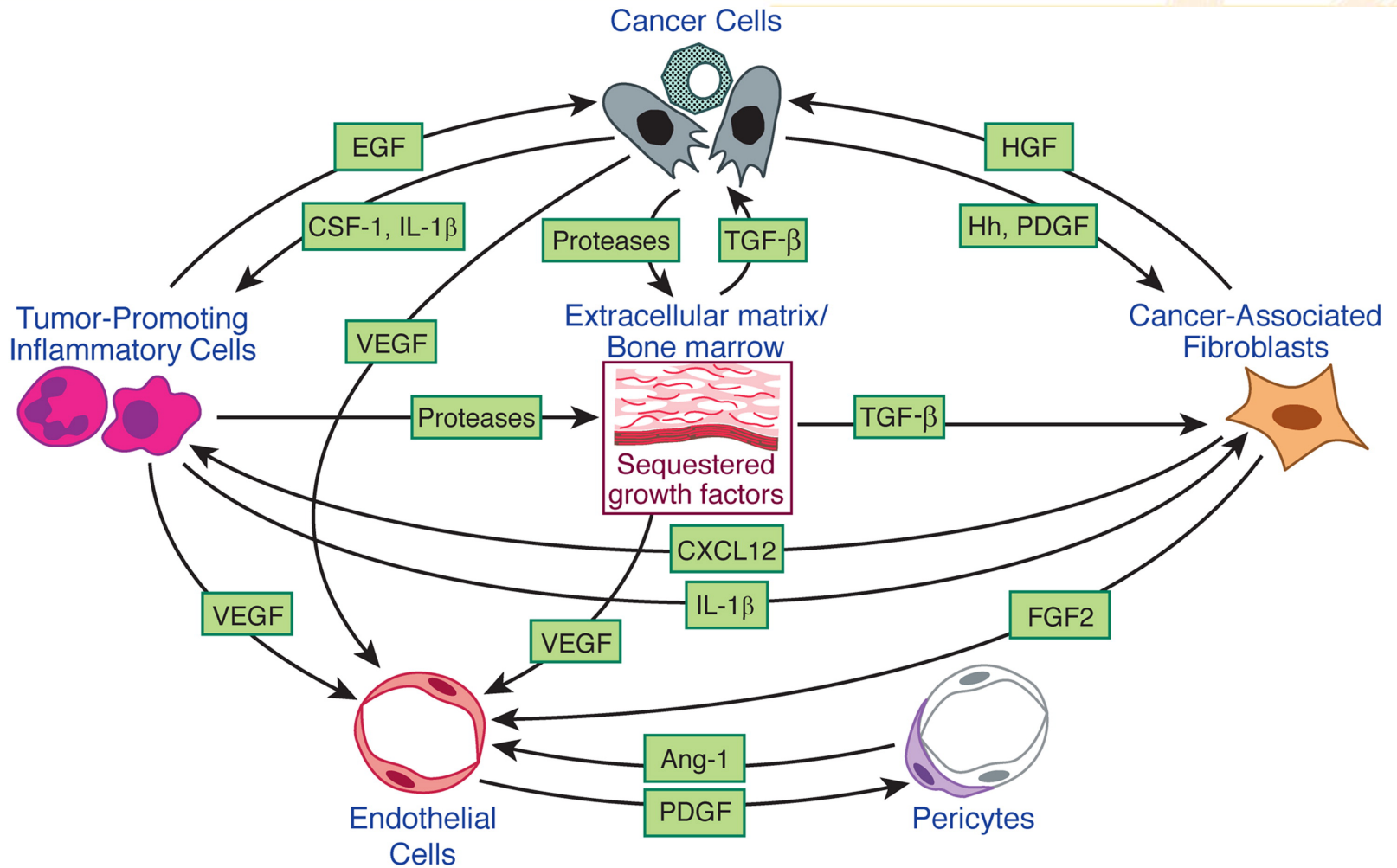
Nádorové mikroprostředí



Buněčné typy, které jsou součástí nádorů a významně ovlivňují jejich biologii:

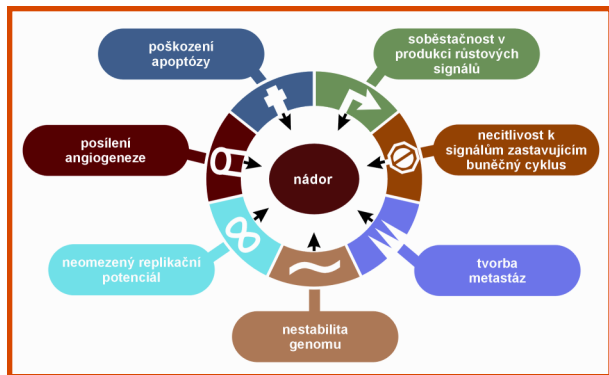
- nádorové buňky a nádorové kmenové buňky (nádor iniciující b.)
- endoteliální buňky
- pericyty
- buňky imunitního systému, které jsou součástí zánětu (makrofágy, neutrofily, T a B lymfocyty, žírné buňky, myeloidní progenitory, ..)
- fibroblasty asociované s nádory
- kmenové a progenitorové buňky z bezprostředního okolí nádoru, které nejsou přímou součástí nádoru
- ...

Nádorové mikroprostředí





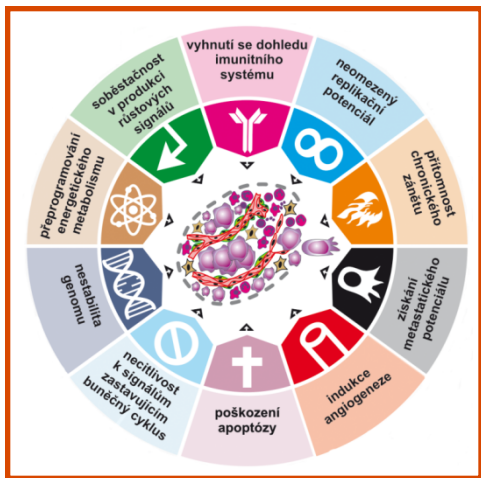
Weinberg a Hanahan (2000 – 2011 - ?)



2000



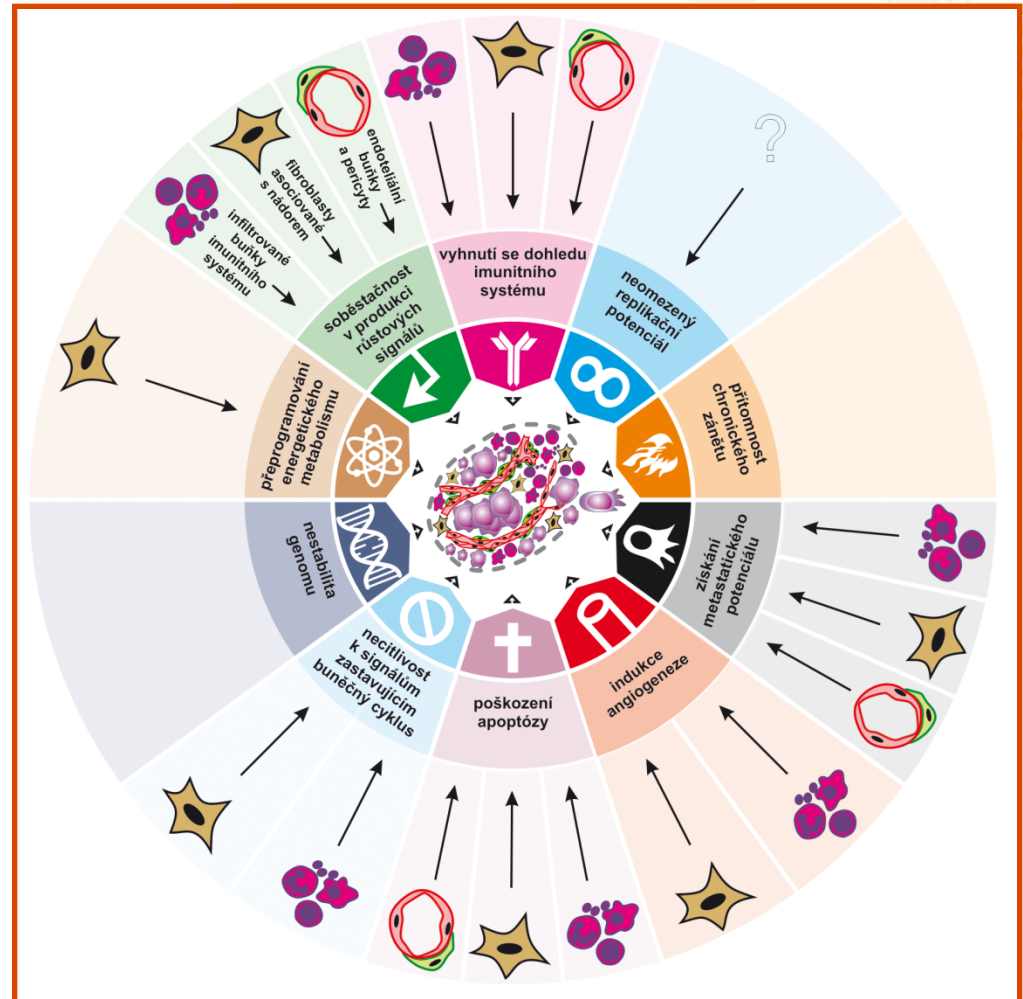
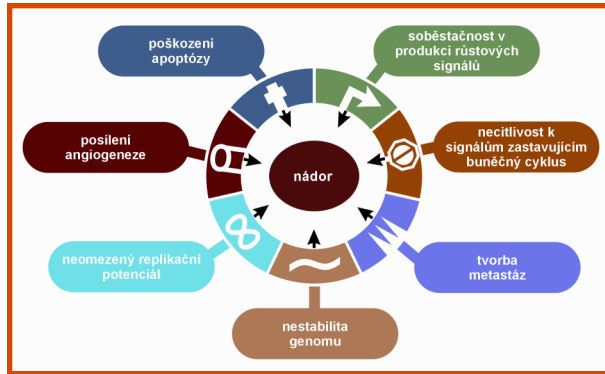
2011



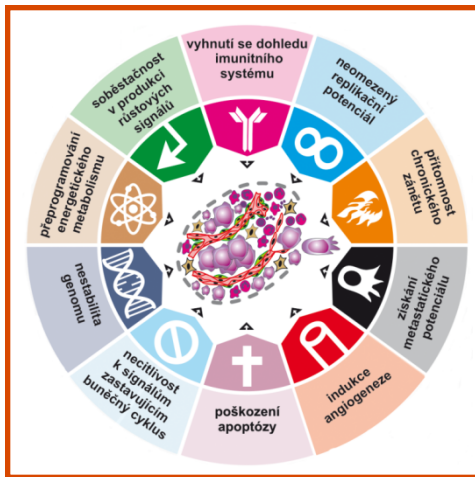
???



Hanahan a Coussens (2012)



2000



2011



Hanahan a Coussens (2012)



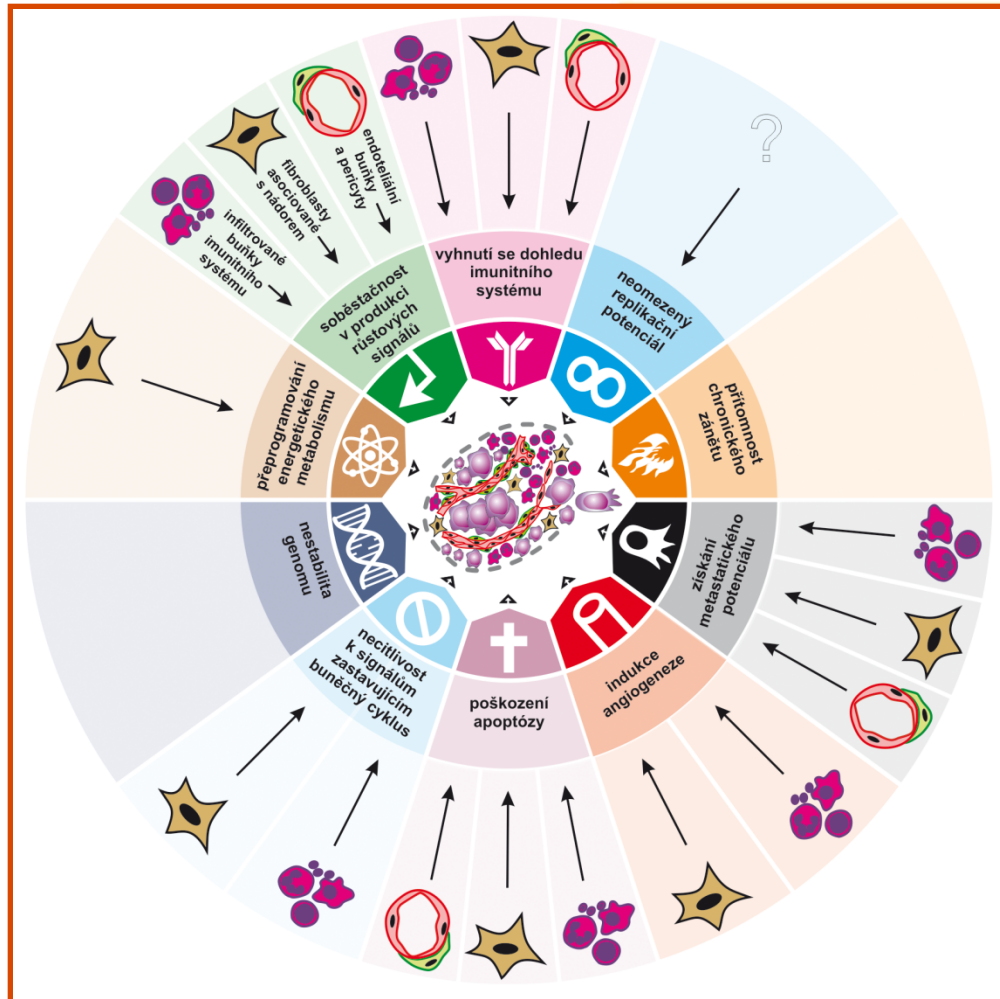
„... Different stromal cell types

1. angienní vaskulární buňky (AVCs) a pericyty
2. infiltrující buňky imunitního systému (IICs)
3. fibroblasty asociované s nádorem (CAFs)



demonstrably contribute to the core and emergent hallmarks of cancer, namely, sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, resisting cell death, enabling replicative immortality, inducing angiogenesis, activating invasion and metastasis, reprogramming energy metabolism, and evading immune destruction. Stromal cell types are significantly influencing most of the hallmark capabilities, highlighting the realization that malignant cancer cells, despite their mutational entitlement, do not act alone in elaborating the disease...”

Hanahan a Coussens (2012)





Hanahan a Coussens (2012)



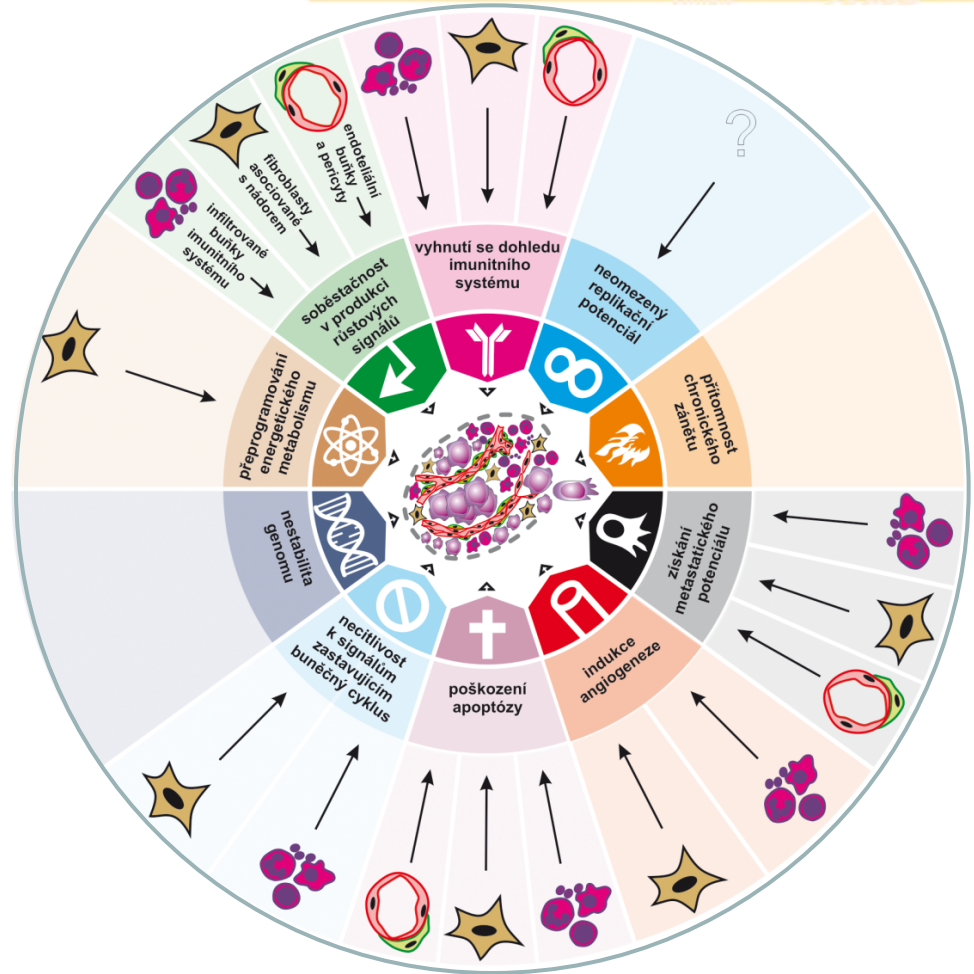
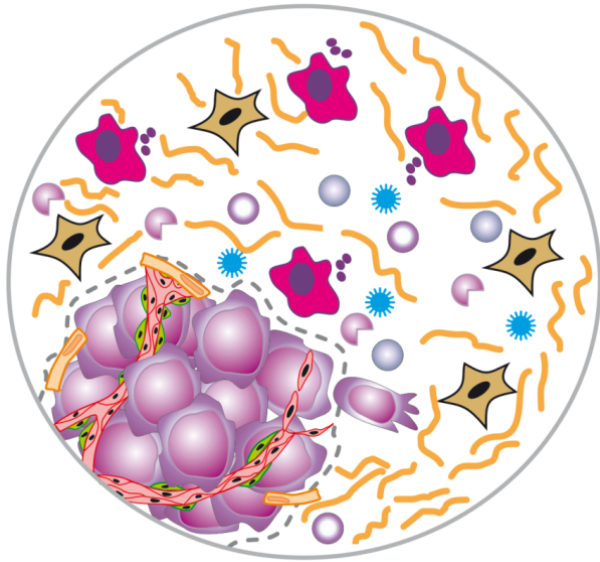
Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment

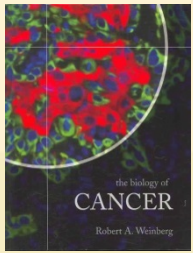
(Hanahan D. and Coussens L.M. **2012**, *Cancer Cell* 21:
309-322)

„...Nádorové buňky nevyvolávají nemoc samy, ale svádějí a korumpují ostatní buňky ve svém okolí, aby se postavily mimo zákon buněčné společnosti...“

Spolupachatelé zločinu:

Jsou SMT a TOFT kompatibilní či nesmiřitelné?

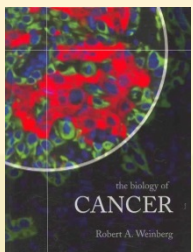




Robert Allan Weinberg – redukcionista??



- Kapitola 13: Dialog nahrazuje monolog: heterotypické interakce a biologie angiogeneze.
- „Většinu předchozích částí knihy prostupovalo jednoduché a účinné konceptuální paradigma: nádor je nemoc buněk a fenotypy nádorových buněk lze pochopit studováním jejich genů a proteinů. Vznik této myšlenky je jasný a vychází z genetiky bakterií a kvasinek...
- Bylo s výhodou používat tento přístup. Metazoa jsou obrovsky komplexní organismy a tato komplexita často znemožňuje extrahovat jednoduché a nevyvratitelné pravdy o organismální funkci. Proto mnoho vědců přijalo krédo **redukcionistické** vědy: nejlepší cestou, jak získat solidní a rigorózní závěry při studiu komplexních organismů je rozložit tyto systémy na jednotlivé součásti a ty jednotlivě studovat.



Robert Allan Weinberg – redukcionista??



- I když jsou tyto výsledky platné jen pro malé části velkých systémů, jsou alespoň solidní a definitivní a není třeba je každou chvílí zásadně revidovat...
- Tento redukcionistický přístup přinesl mnoho úspěchů teoretických (pochopení řady procesů při vzniku a vývoji nádorů) i praktických.....
- Na konci 20. století ale začalo být jasné, že mnoho vlastností nádorů nelze odvozovat pouze z jednotlivých nádorových buněk a jejich genů. **Ohromné zjednodušení, které bylo tak produktivní v předchozí éře, ztratilo svou užitečnost. Začalo se ve zvýšené míře ukazovat, že rakovina je skutečně nemocí komplexních tkání...**



SMT a TOFT jsou nesmiřitelné!!



- „...Pokud zastánci SMT narazí na nesrovnalosti, nakládají s nimi podobně jako astronomové v éře před Koperníkem, když naráželi na nesrovnalosti mezi teorií a svými daty o pohybu planet. Oběžným drahám planet neustále přidávali další a další korekce. Přitom řešením nesrovnalostí bylo odstranit Zemi ze středu Ptolemaiovského vesmíru a zasadit na její místo Slunce. A tato metafora je pro současnou kancerogenezi plně platná.“



SMT a TOFT jsou nesmiřitelné!!



- dlouholeté hledání toho „správného“ pojetí kancerogeneze a skutečných příčin vývoje nádorů je postupně přivedlo až k poznání, že celá současná biologie prochází krizí: ta je způsobena na jedné straně explozivním rozvojem technologií, které lze v biologickém výzkumu využívat a které přináší obrovská kvanta nových dat, na druhé straně neschopností adekvátně získané výsledky interpretovat a integrovat, a přinášet průlomové vhledy a pochopení komplexních biologických jevů a problémů
- současná biologie postrádá aktuální **globální teorii** obecnou a jednotící „teorii organismů“ a tomu adekvátní **paradigma**; v minulosti sehrály úspěšně tuto roli **buněčná teorie** a **evoluční teorie**, které představovaly adekvátní východisko i rámec pro interpretaci a integraci tehdy nových poznatků
- redukcionismus převládá na všech úrovních: ontologické: přesvědčení, že organismy jsou tvořeny molekulami a jejich interakcemi; epistemické: přesvědčení, že systémy a jevy vyšší hierarchie lze redukovat na nižší úroveň; metodologické: přesvědčení, že biologické systémy je nejvýhodnější zkoumat na co nejnižší úrovni



SMT a TOFT jsou nesmiřitelné!!



“So far, cells carrying so-called oncogenes isolated from clinically “malignant” neoplasms have been shown to be **normalized by normal morphogenic fields**. These series of experiments implicitly show that **the concept of the “cancer cell” is erroneous**. The identity of cells is determined by the structure where they reside (the tissue) by way of their developmental trajectory in the three dimensions of space and that of time.”



SMT a TOFT jsou nesmiřitelné!!



Table 1. Comparison between the SMT and the TOFT.

	SMT	TOFT
Premise 1: What is the default state of cells in multicellular organisms?	Proliferative quiescence. Cells require stimulation by external (“growth factors”) and/or intrinsic (“oncogenes”) factors.	Proliferation with variation and motility. Regulation of constitutive cell proliferation and of motility is exclusively exerted by external and/or intrinsic inhibitors of these functions.
Premise 2: How does the process of carcinogenesis take place?	Changes in the DNA of the founder cell makes this cell unable to control its proliferation. As a consequence, a neoplasm will be formed.	Carcinogenesis is “development gone awry.” Chronic abnormal interactions between mesenchyme/stroma and parenchyma of a given morphogenetic field are responsible for the appearance of a neoplasm.
Level of biological organization at which carcinogenesis takes place	Cellular	Tissue
Target disrupted by the carcinogenic insult	DNA	Morphogenetic field
Role of DNA mutations	Causal	Irrelevant, epiphenomenon
Consequence of the insult	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uncontrolled cell proliferation. 2. Formation of a clonal neoplasm in which all cells are mutated in the same gene(s) affecting the control of cell proliferation. 3. Additional mutations are invoked by most researchers to explain metastasis. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Altered tissue structure involving hyperplasia, metaplasia, dysplasia, and carcinoma. 2. Formation of polyclonal neoplasms. 3. The constraints imposed by the tissue to its cells are impaired. As a result, cells express their default state (i.e., proliferate and migrate), thus causing tumor growth, invasion, and metastases.
Weaknesses and strengths of theories of carcinogenesis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Failure in explaining “foreign-body” carcinogenesis due to a lack of induced DNA mutations by physical or inert materials. 2. Failure in explaining the normalization/”maturation” of cancer tissues when they undergo “spontaneous regression.” 3. In principle, no objection in explaining germline cancers by DNA mutations that may alter the control of cell proliferation. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Explains “foreign-body” carcinogenesis as an unspecific tissue disruption of a morphogenetic field. 2. “Spontaneous cancer regression” is compatible with the TOFT. Tissue recombinants show that cancer cells (even of those carrying alleged “oncogenic” mutations) are “normalized” when placed in homotypic “normal” tissues. 3. The TOFT explains germline cancers through a morphogenetic field effect because the mutation is present in all cells in the affected organism.
Corollary	Irreversibility. “Once a cancer cell, always a cancer cell.”	Reversibility. Due to spontaneous and induced normalization, cancer is not destiny.

•Sonnenschein C, Soto AM. Over a century of cancer research: Inconvenient truths and promising leads. PLoS Biol. 2020;18(4):e3000670.



SMT a TOFT jsou nesmiřitelné!!



SMT navádí zkoumání dovnitř buňky, hledá další mutace, další stimulatory proliferace a motility, aby vysvětlila růst nádorů, invazivitu, metastázování.

“pokrok v našem chápání toho, co se děje uvnitř buněk (v jádře, mitochondriích, ER, metabolismu, buněčné membráně), zůstává povětšinou irelevantní pro naše chápání kancerogeneze a nepřináší výrazný benefit pro objekt celého snažení, to je pro onkologického pacienta”

“Přijetí TOFT by znamenalo ... studium dysfunkční organogeneze a regenerace, uznávajíc centralitu organismu jako celku... Přestává být relevantní ptát se, co žene proliferaci a motilitu, ale jaké faktory v tkáni je inhibují a jak operují v změněném morfogenním poli.”

Nestabilita paradigmatu?



Whole-genome sequencing

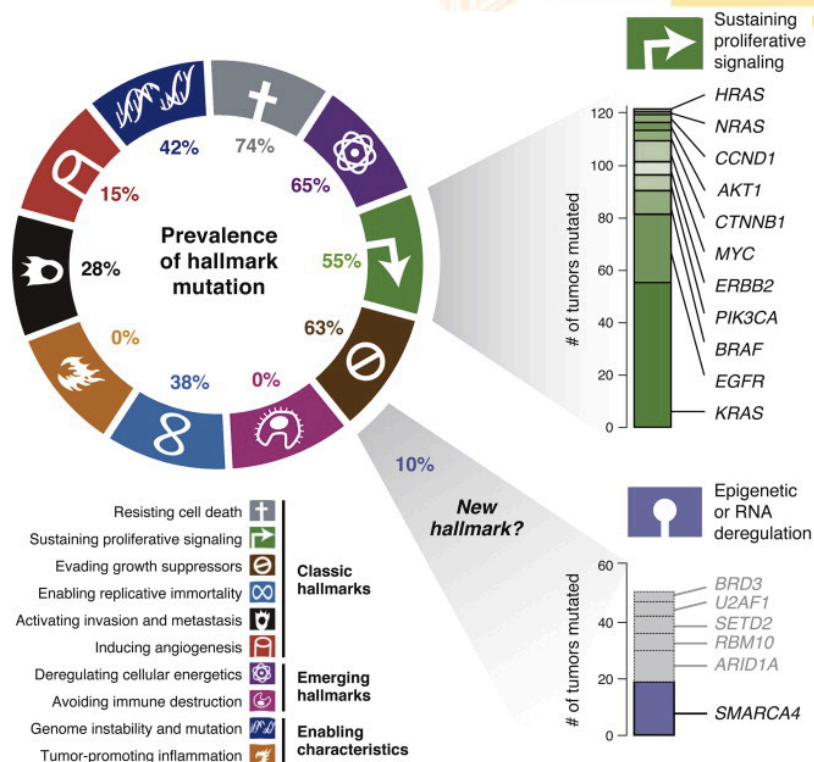
Tumory bez mutací (zero-mutation tumors)

Vysoká četnost mutací v normálních tkáních ve vyšším věku

Nemutagenní karcinogeny

Mutace nespádající pod žádný z znaků nádorů

Některé mutace mají onkogenní a tumor-supresivní efekt v závislosti na kontextu





Jsou SMT a TOFT (uměle) nesmiřitelné?



The growing complexity of the cancer genomic landscape leads to a situation called **paradigm instability**. Paradigm instability is **like waiting for a bus that is overdue** and planning your strategy based on your view of the situation; either: 1) the bus is stuck in traffic and will arrive momentarily, so staying at the bus stop is best; or 2) the bus had a mechanical problem, so alternative travel plans should be pursued. Similarly, the complexity of cancer genomic landscape can suggest either: 1) more sequencing, bioinformatics, and systems biology research under the premise that a full SMT understanding is approaching, or 2) more investigations of the role of morphostats, mechanical forces, and bioelectric cues in carcinogenesis under the premise that a TOFT view is more relevant. However, unlike the bus example, it is possible to allocate resources to cover research under both SMT and TOFT viewpoints.



JNCI Natl Cancer Inst, 2015, 1–8

doi:10.1093/jnci/dju405

First published online December 20, 2014
Commentary

Stuart G Baker
NIH, Division of Cancer Prevention

COMMENTARY

A Cancer Theory Kerfuffle Can Lead to New Lines of Research

Stuart G. Baker



Jsou SMT a TOFT (uměle) nesmiřitelné?



Searchers for the treasure (understanding tumorigenesis) can either follow a well-known treasure map A (SMT) or a less well-known treasure map B (alternative theories of tumorigenesis, each corresponding to a different location on the map). Paradigm instability says that the more you dig at the map A location without finding treasure, (i) the more you want to continue digging at the map A location because you think you are close to the treasure, and (ii) the more you want to start some digging at the map B locations because of doubts about the correctness of map A. The **diversification strategy** recommends splitting efforts between digging based on map A (studies guided by the SMT) and digging on the same island based on map B (studies guided by alternative theories of tumorigenesis).



**Cancer
paradox
initiative**

Paradoxes under the dominant somatic mutation theory

- Non-genotoxic carcinogens
- Foreign-body tumorigenesis
- Tumors lacking the inducing mutation
- Spontaneous regression
- Scharlach R experiment
- Flatworms and bladder cancer
- Stromal carcinogen yields epithelial cancer



Carcinogenesis, 2021, Vol. 42, No. 8, 1023–1025

doi:10.1093/carcin/bgab052
Advance Access publication 15 June, 2021
Commentary

COMMENTARY

The case for a cancer paradox initiative

Stuart G. Baker^{*,o}

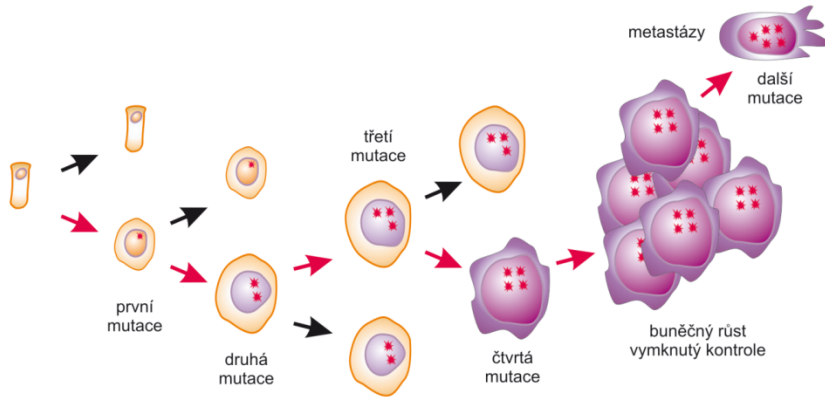
Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, 9609 Medical Center Drive, MSC 9789, Bethesda, MD 20892-9789, USA
^{*}To whom correspondence should be addressed. Tel: +1 240 276 7147; Fax +1 240 276 7845; Email: sb16@nih.gov

Jaký je praktický přínos TOFT?



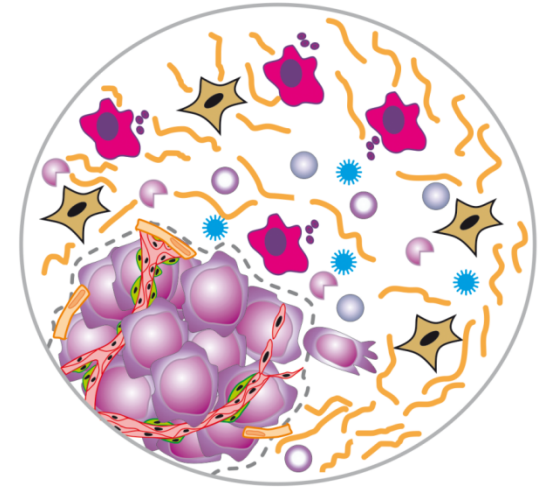
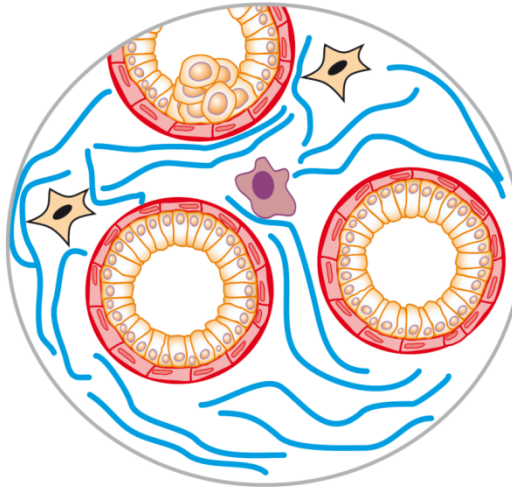
somatická mutační teorie

- buněčná úroveň
- příčinou nádorů jsou mutace



teorie pole tkáňové organizace

- tkáňová úroveň
- příčinou nádorů je porušená organizace tkání



Organicistní pohled na nádory: terapeutické možnosti?



- **avastin** (bevacizumab)
 - humanizovaná protilátka, inhibitor angiogeneze
 - používaná v léčbě metastatických forem několika typů nádorů



Organicistní pohled na nádory: terapeutické možnosti?



- **avastin** (bevacizumab)
 - humanizovaná protilátka, inhibitor angiogeneze
 - používaná v léčbě metastatických forem několika typů nádorů



Judah Folkman (klasik nádorové angiogeneze)

- při vysvětlování výhod anti-angiogenní terapie se vymezoval vůči převládajícímu, tj. somatickému mutačnímu paradigmatu, které opakovaně nazýval geno-centrickým a vtipně označil svůj odlišný úhel pohledu jako „**endoteliálně-centrické paradigma**“

Organicistní pohled na nádory: terapeutické možnosti?



- **avastin** (bevacizumab)
 - humanizo-vaná proti-látka, inhibitor angiogeneze
 - používaná v léčbě metastatických forem několika typů nádorů



Judah Folkman

- vtipný bonmot respektovaného velikána nádorové biologie?
- dlouhé roky odmítání, ostrakizace ze strany zastánců SMT
- na dlouhou dobu jeho práce ignorována, nazýván šarlatánem, na dlouho znemožňováno, aby na svém objevu dále účinně pracoval

Organicistní pohled na nádory: terapeutické možnosti?



- **avastin** (bevacizumab)
 - humanizo-vaná proti-látka, inhibitor angiogeneze
 - používaná v léčbě metastatických forem několika typů nádorů



- **holistický pohled na prevenci a terapii nádorů**





Mina Bissell

„That concept is very important for people to think about how much they can change and how much they can work with. In treating cancer, people still do not pay attention to the rest of the body. There’s a huge amount of attention on the tumor, but not in all of the other things that happens in the body...

It’s really important to pay attention to the rest of the body in cancer. The wholeness is important. It sounds wacky, but that is true.“

Cell

Leading Edge

CellPress

Conversations

Asking the Question of Why

Pioneering research from Mina Bissell established the “Dynamic-Reciprocity” view of biology in which there is a bidirectional interaction between cells and their microenvironment. Her revolutionary work showed that extracellular matrix signaling and microenvironment impact gene expression, taking cancer research beyond genetics. For these contributions, she is the recipient of the 2020 Canada Gairdner International Award. Growing up in a well-educated family in Iran, Mina liked to ask many “why” questions. She spoke with *Cell* editor Miao-Chih Tsai about how she tackles scientific questions and life challenges. Excerpts from this conversation are presented below, and the full conversation is available with the article online.

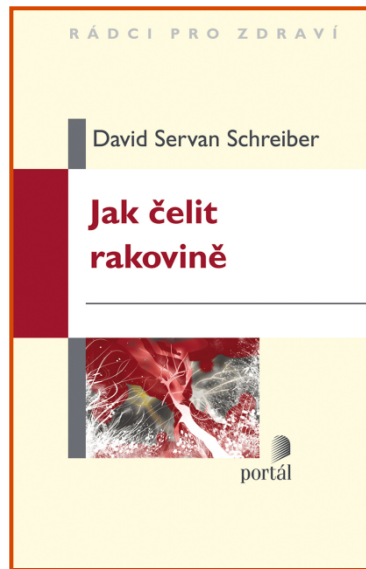
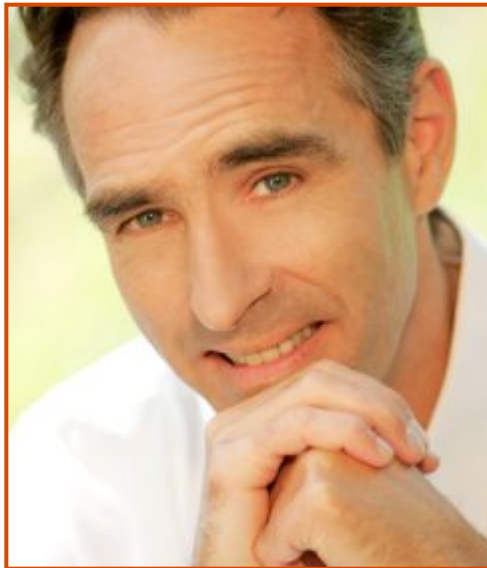


Asking the Question of Why. *Cell*. 2020 Apr 30;181(3):503-506.

Holistický pohled na prevenci a terapii nádorů



- **David Servan Schreiber: „Jak čelit rakovině“**,
Portál 2010, ISBN 978-80-7367-785-5

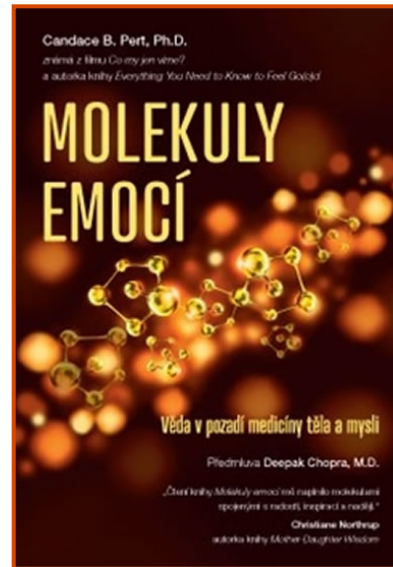
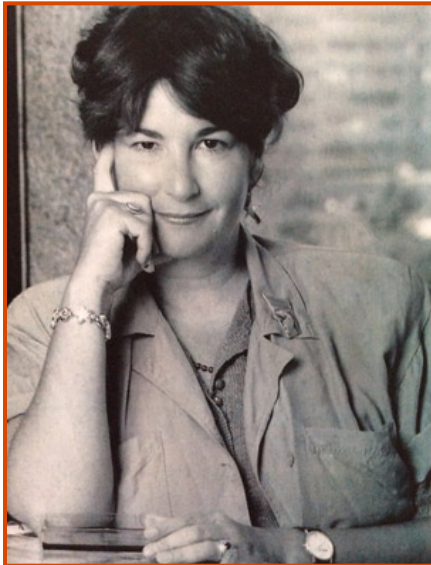


- 21.4.1961 – 24.7.2011; zemřel téměř 20 let poté,
co mu byl poprvé diagnostikován nádor mozku

Holistický pohled na prevenci a terapii nádorů



- **Candace B. Pert: „Molekuly emocí“, Anag 2016, ISBN 978-80-7554-049-2**

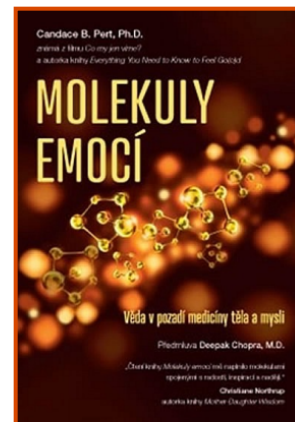
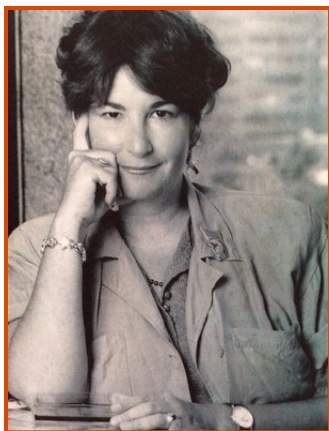


Candace Beebe Pert

(1946-2013)



- 1972 - jako doktorandka objevila v mozku opiátové receptory
- mezinárodně uznávaná ve farmakologii neuropeptidů a jejich receptorů a v chemické neuroanatomii, publikovala více než 250 odborných článků o peptidech a jejich receptorech a o úloze neuroreceptorů v imunitním systému
- **psycho-imuno-endokrinní síť**
- známá svou teorií o emocích a psychosomatice



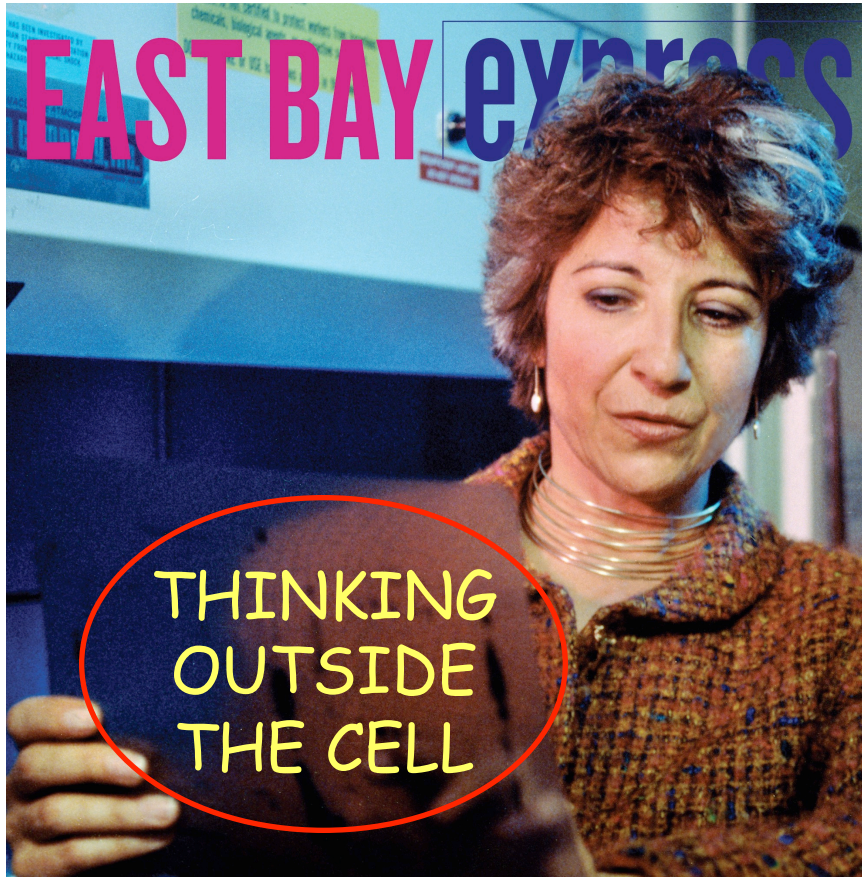
1999

Pert CB, Dreher HE, Ruff MR. The psychosomatic network: Foundations of mind-body medicine. *Altern Ther Health Med* 4(4) 30-41: **1998**

Závěr: oblíbený vtip Miny Bissell...

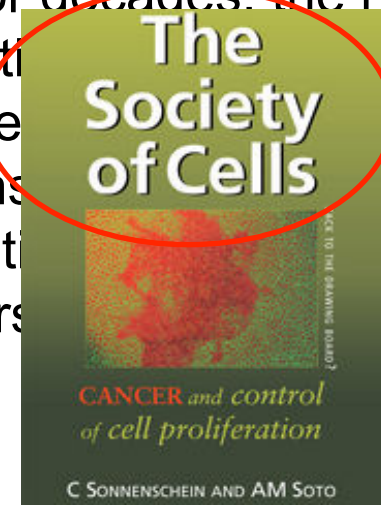


Závěr: oblíbený vtip Miny Bissell...



Platoni K. (Mina Bissel) -
Thinking outside the cell:

„...For decades, the national
scientist community has
ignored her insights. Now
her insights are being
evolutionary biology. Her is
understanding...“



Platoni K. Thinking outside the cell. East Bay Express online (2007)
<http://www.eastbayexpress.com/oakland/thinking-outside-the-cell/Content?oid=1087861>

Závěr: oblíbený vtip Miny Bissell...



TED

- **T**echnology
- **E**ntertainment
- **D**esign

každoroční
konference s
heslem „myšlenky,
které stojí za
rozšíření“

Závěr: oblíbený vtip Miny Bissell...



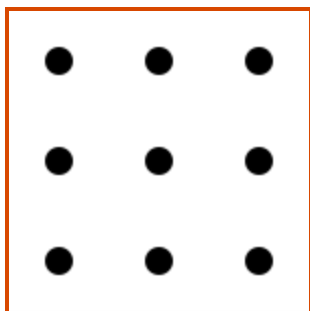
Závěr: oblíbený vtip Miny Bissell...



„Thinking outside the box ... (cell)“



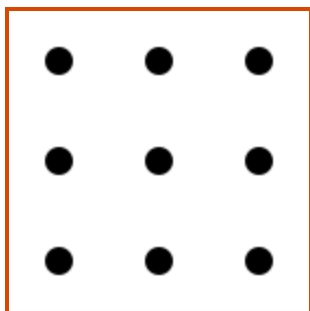
„Thinking outside the box“



The "nine dots" puzzle. **Hádanka devíti teček.**
Úkolem je spojit všech 9 teček použitím čtyř (nebo méně) rovných čar bez toho, že by člověk zvedl pero z papíru a bez toho, že by některou čáru obtáhl vícekrát.

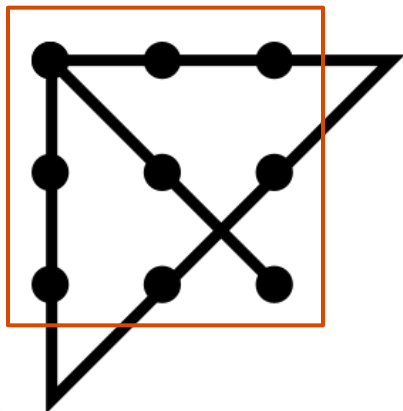
Jedno z možných řešení:

„Thinking outside the box“

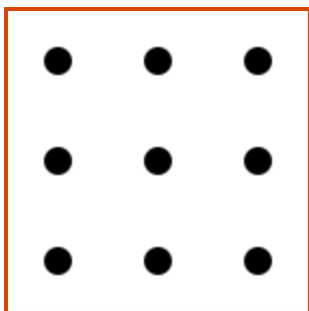


The "nine dots" puzzle. **Hádanka devíti teček.**
Úkolem je spojit všech 9 teček použitím čtyř (nebo méně) rovných čar bez toho, že by člověk zvedl pero z papíru a bez toho, že by některou čáru člověk obtáhl vícekrát.

Jedno z možných řešení:

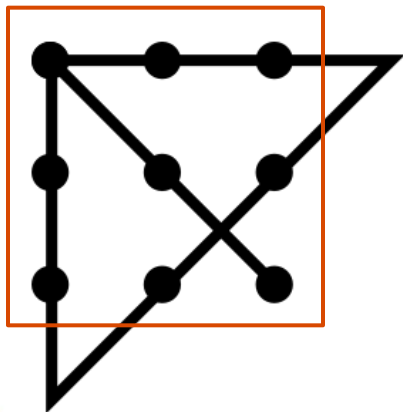


„Thinking outside the cell“



The "nine dots" puzzle. **Hádanka devíti teček.**
Úkolem je spojit všech 9 teček použitím čtyř (nebo méně) rovných čar bez toho, že by člověk zvedl pero z papíru a bez toho, že by některou čáru člověk obtáhl vícekrát.

Jedno z možných řešení:



„Thinking outside the box“

- znamená myslet nekonvenčně, z jiné perspektivy
- tato fráze často odkazuje na neotřelé, kreativní myšlení

Závěr: oblíbený vtip Miny Bissell...



„Thinking outside the box ... cell“



Platoni K. (Mina Bissel) -
Thinking outside the cell:

„...For decades, the national scientific establishment ignored Mina Bissell. Now her insights could revolutionize how cancer is understood and treated...“

...a jeho česká mutace



- v Česku obvykle příliš „nepřemýšlíme mimo box/krabici“ ...
- ... ale býváme často „mimo mísu“ ...



Dva pohledy na vývoj nádorů

Two Approaches to Cancers

Smařdová J.^{1,2}, Koptíková J.³

¹Ústav patologie, LF MU a FN Brno

²Ústav experimentální biologie, PF MU, Brno

³Institut biostatistiky a analýz, LF a PF MU, Brno

Souhrn

Východiska: V současnosti je obecně přijímanou představou o kancerogenezi somatická mutační teorie. Podle ní celý proces začíná jednou „odroditou“ buňkou, která se hromaděním genetických a epigenetických změn postupně proměňuje ze zdravé na plně maligní. Somatická mutační teorie se soustředí na mutace, genetické příčiny a buněčnou úroveň. Nádory považuje za onemocnění buněk, které ztratily kontrolu nad svou proliferací. Somatická mutační teorie, jejímiž protagonisty jsou Robert Weinberg a Douglas Hanahan, představuje převládající koncepci současné nádorové biologie. Naproti tomu teorie pole tkáňové organizace, kterou poprvé představil Carlos Somjenstein a Ana Sotová, považuje za klíčovou při vývoji nádorů ztrátu fyziologické struktury a organizace tkáně. Podle ní nádory vznikají na tkáňové úrovni. Vychází z představy, že stav proliferace je přednastaveným stavem buněk v mnohobuněčném organismu. **Cíl:** Text nabízí odpovědi na následující dotazy: Platí i v době, kdy hlavní proud nádorové biologie posunuje svou pozornost od nádorových buněk k nádorovému mikroprostředí, nekompatibilitnost a neslučitelnost zastánců somatické mutační teorie, tzv. redukcionistů, a teorie pole tkáňové organizace, tzv. organizistů? Kde hledat třetí, spojující systematickou teorii? Je přínosné uvědomovat si možný spor mezi redukcionisty a organizisty? V čem ten přínos spočívá? Jak ovlivňuje praktickou onkologii a biologii nádorů obecně? **Závěr:** Není důležité rozhodnout, zda mají pravdu redukcionisté nebo organizisté. Ale je důležité být si vědom těchto dvou pojetí, protože to zpřesňuje způsob, jakým o celé problematice vzniku a vývoje nádorů přemýšlíme, jak experimentujeme a interpretujeme své výsledky.

Klíčová slova

karcinogeneze – mutace – buňka – tkáň – buněčná proliferace – klidový stav buněk

Summary

Background: The somatic mutation theory explaining the process of carcinogenesis is generally accepted. The theory postulates that carcinogenesis begins in a first renegade cell that under-

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR c. NT/13784-4/2012.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health No. NT/13784-4/2012.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

✉ prof. RNDr. Jana Smařdová, CSc.
Ústav patologie
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: janasmarda@seznam.cz

Děkuji za pozornost!

