Poveznice između tkivne regeneracije i tumora

Šutevski, Iva

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:124404

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

POVEZNICE IZMEĐU TKIVNE REGENERACIJE I TUMORA

LINKS BETWEEN TISSUE REGENERATION AND TUMOUR FORMATION

SEMINARSKI RAD

Iva Šutevski
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2018.

Sadržaj:

1. Uvod.....1
1.1. Regeneracija.....1
1.2. Regeneracija i karcinogeneza.....4
2. Poveznice između regeneracije i tumora.....6
2.1. Tumor supresor p53.....6
2.1.1. Uloga p53 u regeneraciji jetrenih stanica.....9
2.1.2. Uloga p53 u regeneraciji živčanih stanica.....11
2.2. Molekularni mehanizmi u regeneraciji i tumorima.....13
2.2.1. Wnt-signalni put.....13
2.2.2. Hedgehog (Hh) signalni put.....14
2.3. Odrasle matične stanice u regeneraciji i karcinogenezi.....19
2.4.1. Matične stanice u zarastanju rane epiderme.....23
2.4.2. Matične stanice u razvoju tumora kože.....24
2.4. Kolektivna migracija stanica u regeneraciji i tumorima.....26
2.5.1. Kolektivna migracija u regeneraciji krvnih žila (angiogenezi).....28
2.5.2. Kolektivna migracija stanica tumora.....28
3. Zaključak.....30
Literatura.....31
Sažetak.....35
Summary.....35

1. Uvod

1.1. Regeneracija

Regeneracija je proces popravka stanica, tkiva i organa koji su oštećeni ili izgubljeni, s ciljem održavanja njihovog strukturnog identiteta (Charni i sur., 2016). Na molekularnoj razini regeneracija je recikliranje biomolekula, organela i plazmatske membrane s ciljem popravka i zamjene oštećenog tkiva (Dinsmore, 2001). Proces regeneracije dijeli se u tri glavna stanja koja se međusobno preklapaju. To su upala, rekonstrukcija i remodeliranje tkiva (Charni i sur., 2016).

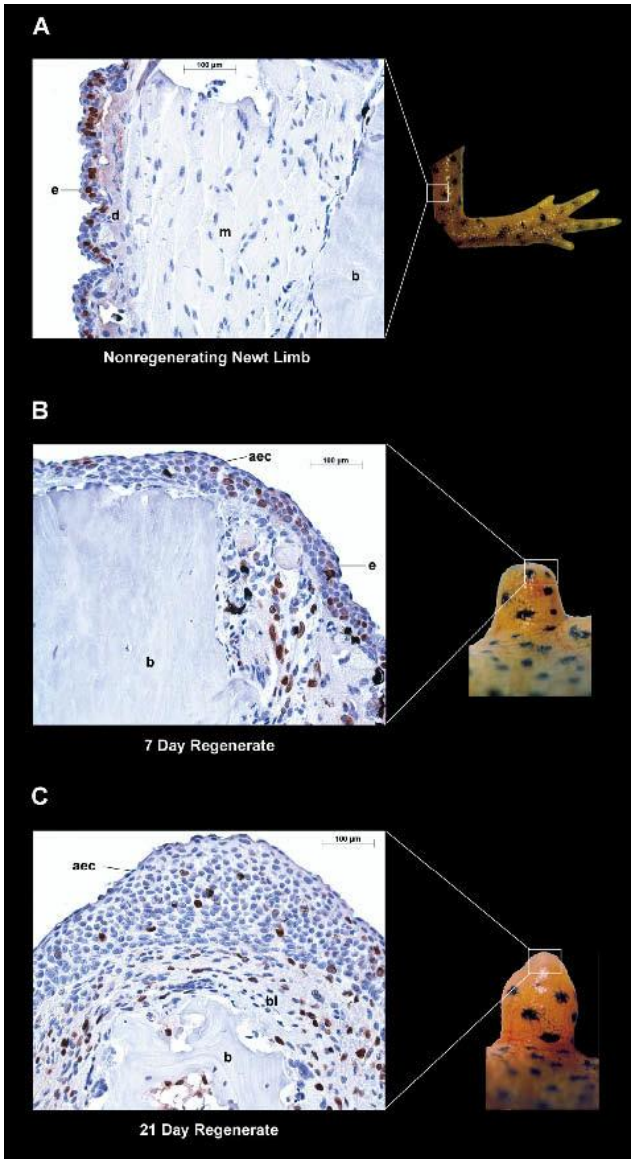
Regeneracija je relativno česta pojava, ali je neravnomjerno zastupljena u životinjskom svijetu (Sanchez, 2009). Korelacija položaja na filogenetskom stablu i mogućnost regeneracije do sada nije pronađena i teško je objasniti zašto neki organizmi i neka tkiva imaju regeneraciju dok druga nemaju. Hipotezu da dijelovi tijela koji su osjetljiviji na ozljede imaju veću mogućnost regeneracije nije moguće uvijek potvrditi. Udovi vodozemaca i kliješta rakova jesu strukture koje se lako izgube u životu tih jedinki i imaju veliku mogućnost regeneracije. Međutim postoji niz struktura koje su također osjetljive, poput ribljih peraja ili nogu insekata, koje nemaju sposobnost regeneracije. Također postoje i strukture koje nisu osjetljive a imaju sposobnost regeneracije (Dinsmore, 2001).

S obzirom na učestalost tijekom života jedinke, razlikuju se dva tipa regeneracije; fiziološka i reparativna regeneracija. Fiziološka regeneracija je normalna pojava tijekom života jedinke, a primjer takve je stalna zamjena epitelnih stanica kože te kontinuirani rast noktiju i kose. Za razliku od toga, reparativna regeneracija se aktivira uslijed ozljede i ne mora se nužno dogoditi tijekom života jedinke (Dinsmore, 2001).

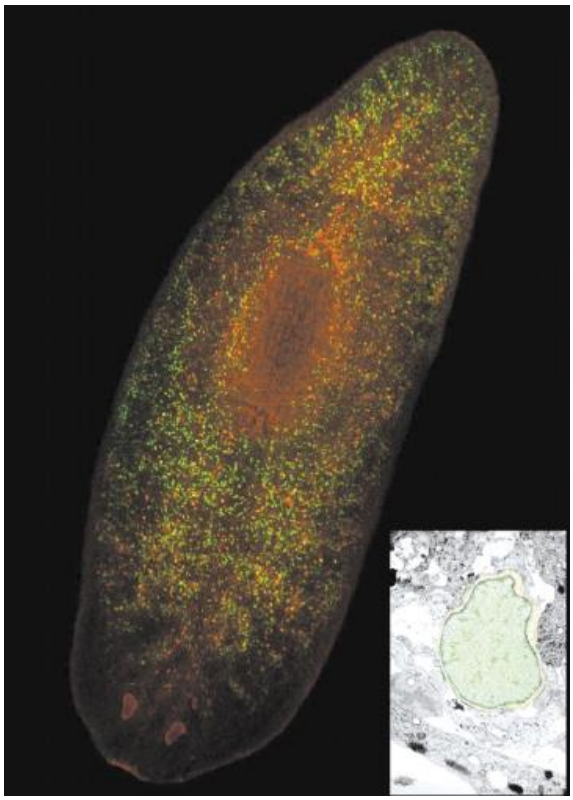
Reparativna regeneracija kompleksnijih struktura, odnosno regeneracija u užem smislu, razlikuje se od organizma do organizama, ali i između različitih tkiva. Dok je zarastanje rane univerzalni proces, regeneracija cijelih struktura, poput udova daždevnjaka, je specifičan proces prisutan samo u pojedinih vrsta (Dinsmore, 2001). Pritom i srodne vrste koriste različite mehanizme regeneracije za popravak istog tipa tkiva (Echeverri i Zayas, 2018).

Na temelju različitog mehanizma djelovanja, definirana su tri tipa reparativne regeneracije; epimorfoza, morfolaksija i kompenzacijska segregacija. Epimorfoza je tip regeneracije izgubljenog tkiva u kojoj odrasle stanice dediferenciraju u nediferenciranu nakupinu stanica koje se nakon intenzivne proliferacije respecificiraju. Takav mehanizam se događa tijekom regeneracije izgubljenog uda ili leće kod daždevnjaka. Morfolaksija uključuje ponovno strukturiranje postojećeg tkiva s malo novog rasta, a prisutna je kod hidre. Kod kompenzacijske segregacije dolazi do diobe, ali stanice pritom zadržavaju svoju diferenciranu funkciju, odnosno ne dolazi do dediferencijacije. Takav mehanizam prisutan je u regeneraciji jetre sisavaca (Dinsmpore, 2001; Gilbert, 2010). Potrebno je naglasiti da znanstvenici nemaju jedinstven stav o navedenoj podijeli. Mnogi su mišljenja da podjela nije u potpunosti točna jer je nastala prije dovoljnih saznanja o staničnim i molekularnim mehanizmima (Agata, 2007).

Bez obzira na tip reparativne regeneracije, ključni proces tkivne regeneracije je produkcija novih stanica (King i Newman, 2012). U produkciji novih stanica sudjeluju tzv. stanice prethodnice (engl. *progenitor cells*). Stanice prethodnice mogu biti matične stanice koje miruju u nakupinama po cijelom tijelu te se aktiviraju uslijed ozljede, u slučaju regeneracije plošnjaka, hidre te kože, krvi, kostiju i mišića sisavaca ili stanice prethodnice mogu biti odrasle stanice koje prolaze proces dediferencijacije, u slučaju regeneracije udova daždevnjaka, gujavica te riba zebrica (Slika1. i Slika 2) (Odelberg, 2004; Sanches Alvaredo, 2009; Liu i sur., 2013; Charni i sur., 2016). Nove tehnike praćenja stanica dovele su do zanimljivog otkrića, da stanice pamte svoj identitet tijekom dediferencijacije u regeneraciji uda aksolotla *Ambystoma mexicanum* i prilikom respecifikacije se vraćaju u onaj tip stanica koje su prethodno bile (Kragl i sur., 2009).



Slika 1. Dediferencijacija stanica tijekom regeneracije uda daždevnjaka (preuzeto iz Odelberg, 2004).



Slika 2. Rapodjela proliferirajućih stanica kod virnjaka (preuzeto iz Newmark i Alvarado, 2002).

1.2. Regeneracija i karcinogeneza

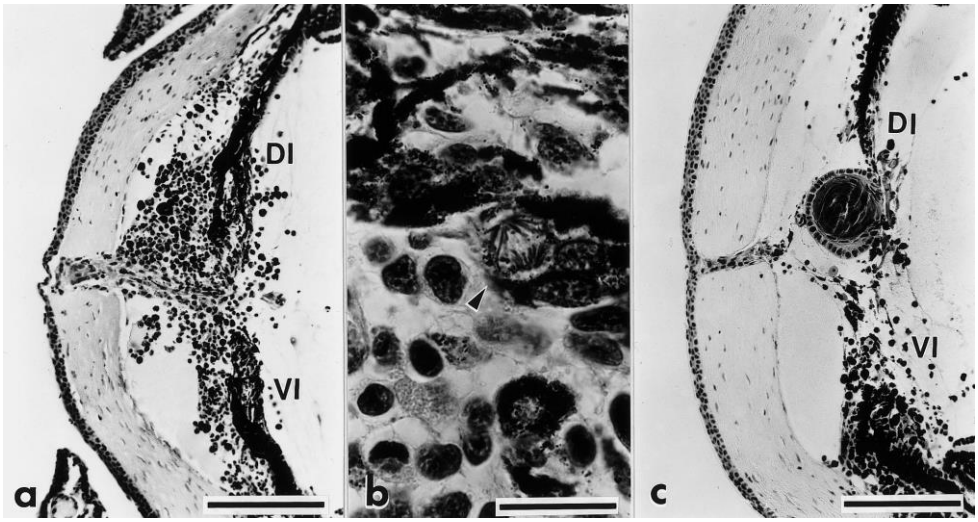
Regeneracija i karcinogeneza na prvi pogled izgledaju kao dijametralno suprotni procesi. Regeneracija je, za razliku od karcinogeneze, koordiniran proces u kojem sudjeluje definiran broj stanica ovisan o signalima koji omogućuju učinkovitu regulaciju staničnog ciklusa s precizno reguliranom terminacijom (Oviedo i Beane, 2009). Unatoč tome, na molekularnoj i na staničnoj razini, regeneracija i karcinogeneza imaju niz zajedničkih karakteristika. Stoga neki znanstvenici smatraju da su regeneracija i karcinogeneza dva ishoda istog mehanizma (Charni i sur., 2016).

Veliki broj novih istraživanja ukazuje na to da su regeneracija i karcinogeneza povezani procesi. Sama ideja o postojanju veze između regeneracije i tumora nije nova. Još 1863. godine Rudolf Virchow je uočio korelaciju između kroničnih upala i pojave tumora. Stoljeće kasnije, 1972. godine Sir Alexader Haddow navodi karcinogenezu kao posljedicu pretjeranog broja tkivnih popravaka. Dvorak je 1986. godine tumor opisao kao ranu koja nije zacijelila, a tu teoriju su Riss i suradnici dokazali svojim radom 2006. godine (Charni i sur., 2016).

Odnos između regeneracije i karcinogeneze je kontroverzna tema. Dvije su suprotne hipoteze o odnosu između regeneracije i karcinogeneze, a obje imaju eksperimentalne rezultate koji ih podržavaju. Prema prvoj hipotezi tumor je posljedica neuspjele regeneracije. Ta hipoteza bazira se na činjenici da epitelna tkiva koja su kronično izložena ranjavanju nakon kojeg slijedi regeneracija imaju povećanu učestalost tumora (Flieri sur., 1986; Oviedo i Beane, 2009). Međutim, mnoga istraživanja ukazuju na suprotno, odnosno na važnost regeneracije u zaštiti od tumora. Ta hipoteza se uglavnom odnosi na organizme koji imaju velike mogućnosti regeneracije, poput vodozemaca koji su unatoč velikoj moći regeneracije, izrazito otporni na spontane i inducirane tumore (Okamoto, 1997; Oviedo i Beane, 2009).

Odličan model za proučavanje poveznica između regeneracije i tumora je oko vodenjaka kod kojeg dorzalna strana oka ima sposobnost regeneracije, a ventralna nema (Slika 3.). U regeneraciji oka vodenjaka sudjeluju samo pigmentirane epitelne stanice irisa koje tijekom regeneracije ponovo ulaze u stanični ciklus, gube pigmentirane granule i prolaze dediferenciraju (Brockes, 1998; Charni i sur., 2016). Iz tog razloga na leći vodenjaka rađena su mnoga istraživanja na temu regeneracije i karcinogeneze. U jednom od istraživanja simultano se izlagalo dorzalnu i ventralnu stranu irisa oka vodenjaka karcinogenima. Istraživanje je pokazalo

da je dorzalna strana, koja ima mogućnost regeneracije, bila rezistentnija na karcinogen od ventralne strane. Pri određenim koncentracijama karcinogena, nakon duljeg vremena se i na dorzalnoj i na ventralnoj strani oka vodenjaka pojavila nepravilna nakupina stranica, ali kod dorzalne strane je ta struktura nestala nakon određenog vremena. Ovi rezultati idu u prilog teorije da je sposobnost regeneracije bitna u zaštiti od tumora (Okamoto, 1997; Dinsmore, 2001).



Slika 3. a) b) Pojava nepravilne mase stanica na dorzalnoj i ventralnoj strani irisa oka vodenjaka jedan mjesec nakon obrade karcinogenom (aNi3S2), te c) njegov nestanak nakon tri mjeseca (preuzeto iz Okamoto, 1997).

Cilj ovog rada je objediniti dosad uočene poveznice između procesa regeneracije i karcinogeneze i napraviti mali korak naprijed u razumijevanju odnosa između ta dva procesa. U proteklih 20 godina napravljeno je nekoliko radova temeljenih na usporedbi regeneracije i tumora kod određenog tipa tkiva ili organizma (Brockes, 1998; Oviedo i Beane, 2009). Dok je svrha ovog rada opća analiza poveznice regeneracije i karcinogeneze na molekularnoj i staničnoj razini.

2. Poveznice između regeneracije i tumora

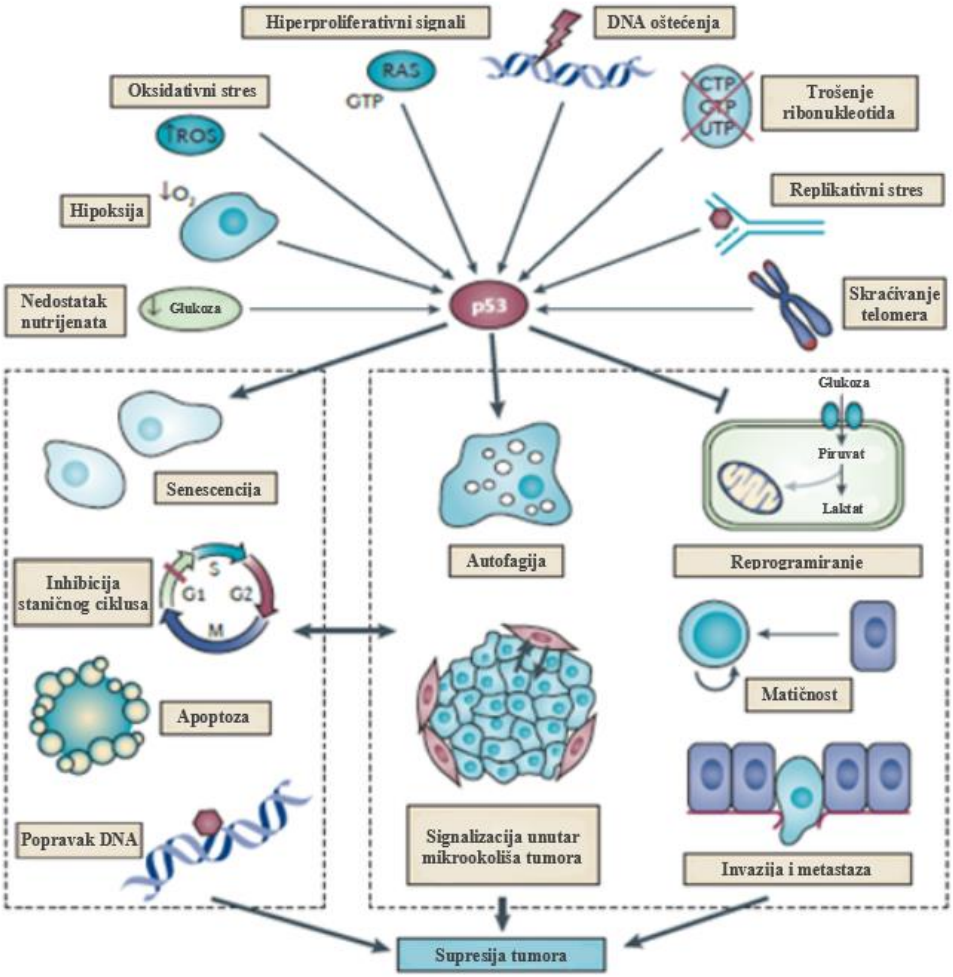
2.1. Tumor supresor p53

Tumor supresori su otkriveni tako što je uočeno da su inaktivirani u tumorskim stanicama sisavaca, odakle dolazi i njihov naziv (Pomerantz i Blau, 2013).

Tumor supresori su se pojavili rano tijekom evolucije i prisutni su i kod slabo regenerirajućih organizama, i kod organizama koji imaju veliku moć regeneracije. Mehanizam djelovanja tumor supresora se značajno razlikuje u vrstama s drugačijim mogućnostima regeneracije. Smatra se da je prvotna uloga ovih proteina bila u zaštiti i održavanju matičnih stanica, a novija funkcija je ona tumor supresora (Vousden i Prives, 2009; Pomerantz i Blau, 2013). Kod ranih kralješnjaka, matične stanice i proliferirajuće stanice prethodnice koje su bile nužne za održavanje homeostaze i regeneracije su možda predstavljale izvor tumora (Pearson i Sanchez Alvarado, 2008; Belyi i sur., 2010).

Protein p53 jedan je od najvažnijih tumor supresorskih gena koji sudjeluju u obrani organizma od tumora, a zajedno s proteinima p63 i p73 čini obitelj p53 tumor supresora (Pearson i Alvarado, 2009; Bieging i sur., 2014). Obitelj p53 tumor supresora je pronađena kod riba, vodozemaca i sisavaca. Homolog p53 tumor supresora je čak pronađen i kod virnjaka, a nazvan je Smed-p53. Osim u supresiji tumora, Smed-p53 sudjeluje i u samo-obnovi matičnih stanica (Pearson i Alvarado, 2009). Još neki evolucijski konzervirani tumor supresori su pRb1, Pten i Hippo (Pomerantz i Blau, 2013).

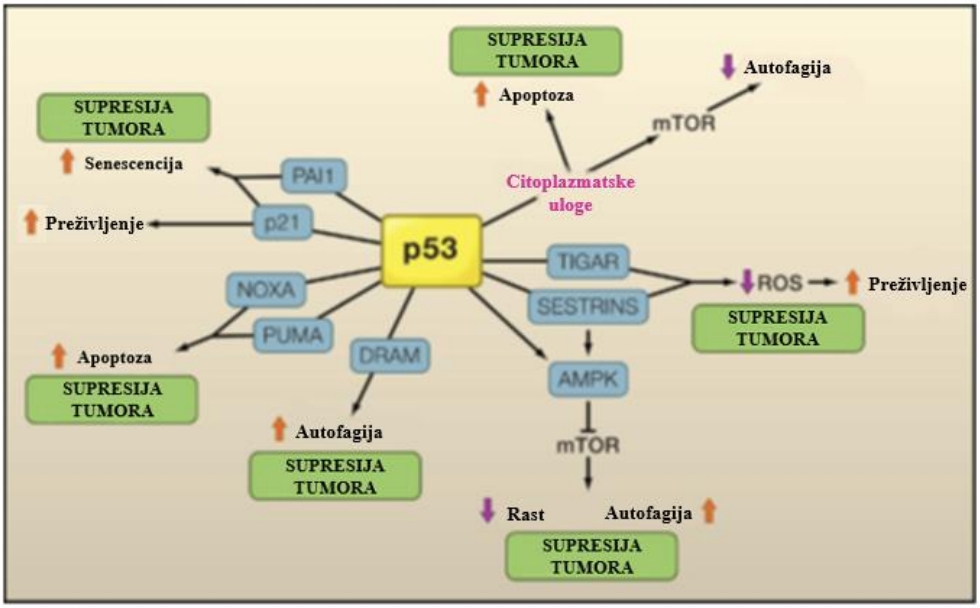
U normalnim okolnostima, protein p53 je inaktivan zbog brze degradacije ubikvitin ligazama MDM2 i MDM4. Pojava staničnog stresa inhibira negativne regulatore proteina p53 MDM2 i MDM4, što dovodi do aktivacije tumor supresora p53 (Efeyan i Serrano, 2007). Prvi stres za koji je dokazano da aktivira protein p53 su DNA oštećenja, ali osim toga stabilizaciju i aktivaciju proteina p53 uzrokuju i onkogene aktivnosti, hipoksija, oksidativni stres i skraćivanje telomera (Slika 4.). Moglo bi se reći da je p53 senzor staničnog stresa (Sharpless i DePinho, 2002; Efeyan i Serrano, 2007; Vousden i Prives, 2009; Bieging i sur., 2014; Charni i sur., 2016).



Slika 4. Shematski prikaz aktivacije proteina p53 i njegovog odgovora. Glavni aktivatori proteina p53 su nedostatak nutrijenata, hipoksija, oksidativni stres, hiperproliferativni signali, oštećenja DNA, nedostatak ribonukleotida, stres tijekom replikacije i skraćivanje telomera. Nakon aktivacije, p53 uzrokuje senescenciju, zastoj u staničnom ciklusu, apoptozu, popravak DNA, autofagiju, signalizaciju unutar tumora, a inhibira reprogramiranje metabolizma, invaziju i metastazu (preuzeto iz Bieging i sur., 2014).

Protein p53 je prema svom djelovanju transkripcijski faktor koji regulira ekspresiju više od sto različitih gena (Vousden i Prives, 2009). Nakon aktivacije, protein p53 regulacijom ekspresije inicira različite kaskade događaja koji rezultiraju zastojem u staničnom ciklusu, apoptozom, senescencijom, DNA popravkom, razvojem, proliferacijom, diferencijacijom, migracijom, autofagijom, imunosnim odgovorom i homeostazom. Važno je uočiti da su ovi procesi prisutni i u regeneraciji (Pearson i Alvarado, 2009; Vousden i Prives, 2009; Biegingi sur., 2014; Charni i sur., 2016; Borude i sur., 2018). Važnost proteina p53 u supresiji tumora je već dugo poznata, a potvrđuje je i činjenica da je u gotovo pola tumora kod ljudi pronađena mutacija u genu za p53. Neka istraživanja su čak pokazala da bi ponovna aktivacija proteina p53 u tumorskom tkivu mogao biti učinkovit način liječenja tumora. Više od 80% mutacija se događa u njegovoj

DNA-vezujućoj domeni i to su uglavnom pogrešne (engl. *missense*) mutacije. Mutacija u genu za p53 uzrokuje gubitak njegove tumor supresorske funkcije ali i pojavu onkogenih svojstava (Efeyan i Serrano, 2007; Vousden i Prives, 2009; Bieging i sur., 2014). U borbi protiv tumora, protein p53 na dva načina pokušava spriječiti nastanak i proliferaciju tumorskih stanica. U tu svrhu ili aktivira programiranu staničnu smrt preko proteina PUMA (engl. p53-*upregulated modulator of apoptotis*) ili zaustavlja staničnu proliferaciju preko ciklin ovisnog kinaznog inhibitora p21, te gena 14-3-3 sigma i GADD45. Još jedno oružje proteina p53 je i aktivacija senescencije, odnosno nepovratno zaustavljanje staničnog ciklusa preko PAI-1 (engl. *plasminogen activator inhibitor 1*) i p21 proteina. Tako sprječava ponovni ulazak potencijalnih karcinogenih stanica u stanični ciklus. Ako stanice nisu toliko jako oštećene, protein p53 neće potaknuti senescenciju, apoptozu ili zaustavljanje staničnog ciklusa, već će osigurati preživljenje (Slika 5.) (Vousden i Prives, 2009).



Slika 5. Shematski prikaz djelovanja proteina p53 kao tumor supresora. Protein p53 regulira ekspresiju velikog broja gena, od kojih su neki prikazani na slici. Na taj način uzrokuje apoptozu, senescenciju, autofagiju ili preživljenje (preueueto iz Vousden i Prives, 2009).

Novija istraživanja su usmjerena na proučavanje uloge proteina p53 u drugim staničnim procesima; u metabolizmu, održavanju matičnih stanica, invaziji i metastaziranju, komunikaciji u mikrookolišu tumora, embrionalnom razvitku te regeneraciji (Vousden i Prives, 2009; Bieging i sur., 2014). Miševi s mutiranim p53 proteinom su se rodili sa spojenim prstima na udovima jer tijekom embrionalnog razvoja nije došlo do apoptoze stanica kože koje povezuju prste (Zuzarte-Luis i Hurle, 2005; Pomerantz i Blau, 2013). Upravo zbog svih tih funkcija proteina p53, ključan je u pojavi raznih bolesti, poput pretilosti, dijabetesa i ishemije (Borude i

sur., 2018). Također je uočeno da pretjerana aktivnost proteina p53 dovodi do starenja, preko nepopravljenih DNA oštećenja, skraćivanja telomera i oksidativnog stresa (Sharpless i DePinho, 2002).

Puno novih radova upravo ukazuje na bitnu ulogu proteina p53 u regeneraciji, međutim, još nije u potpunosti objašnjena. Mnoga istraživanja ukazuju na to da bi protein p53 mogao djelovati kao koordinator regeneracije tako da štiti tkivo od mogućeg prelaska iz regeneracije u karcinogenezu (Charni i sur., 2016). Ta hipoteza je u sukladu s dosadašnjim saznanjima o regeneraciji i djelovanju proteina p53. Tijekom regeneracije dolazi do intenzivne proliferacije stanica i bez tumor supresora proces bi mogao krenuti krivim putem. Ovo također objašnjava pojavu tumora u tkivima koja se često regeneriraju kao rijetke pogreške tumor supresora (Pomerantz i Blau, 2013). No, postoje i dokazi koji ukazuju na p53 ovisnu regulaciju regeneracije koja nije povezana s proliferacijom. Primjer takve uloge proteina p53 je u regeneraciji živčanog sustava, odnosno aksona i dendrita koji se regeneriraju bez diobe stanica (Charni i sur., 2016). *In vivo* istraživanje provedeno na svinjama je pokazalo da je ekspresija proteina p53 niska tijekom inicijacije regeneracije, odnosno u fazi aktivne proliferacije, a visoka tijekom faze iscjeljenja. Iz toga se može zaključiti da regeneracija ovisi o preciznoj regulaciji ekspresije faktora rasta u fazi aktivne proliferacije, te tumor supresora koji blokiraju proliferaciju u kasnijim koracima (Antoniades i sur., 1994). Osim regulacije proliferacije, u tkivu koje prolazi regeneraciju protein p53 potiče diferencijaciju stanica, usmjerava stanice u apoptozu te ima ulogu u metabolizmu. Uočeno je da p53 smanjuje količinu reaktivnih kisikovih vrsta koje nastaju normalno tijekom metabolizma, ali tijekom staničnog stresa u povećanoj količini (Pomerantz i Blau, 2013).

2.1.1. Uloga p53 u regeneraciji jetrenih stanica

Budući da je glavna funkcija jetre detoksifikacija te je stoga konstantno izložena toksičnim kemikalijama koje mogu inducirati ozljede, sposobnost jetre da se regenerira je od iznimne važnosti. Mehanizam regeneracije je različit ovisno o tome događa li se u uvjetima homeostaze ili uslijed kronične ili akutne ozljede. Glavne stanice koje sudjeluju u regeneraciji su odrasli hepatociti (Charni i sur., 2016). Kronične bolesti jetre mogu biti uzrokovane infekcijama, kroničnim hepatitisom B ili C, pretjeranim unosom alkohola, pretilosti ili dijabetesom tipa 2 te dovode do fibroze ili ciroze koje završavaju pojavom karcinoma hepatocita (HCC, engl. *hepatocellular carcinom*). HCC je jedan od najčešćih karcinoma i treći je najčešći uzročnik

smrti od tumora. Prvi stadij HCC-a je steatoza, odnosno abnormalno nakupljanje triglicerida u obliku lipidnih kapljica u citoplazmi hepatocita. Takvo stanje se još naziva masna jetra. Zdravom prehranom se masna jetra može držati pod kontrolom, ali se može i pogoršati u steatohepatitis, fibrozu, cirozu ili HCC (Charni i sur., 2014). Kronične bolesti smanjuju proliferacijski kapacitet hepatocita i stoga odlaze u senescenciju što je kontrolirano s p53. Tada se veliki dio jetre zamjenjuje progenitorskim stanicama hepatocita. Proces regeneracije jetre se može podijeliti u tri faze. U prvoj fazi odrasle hepatocite ponovo ulaze u stanični ciklus i prelaze iz G0 u G1 fazu. Nakon što je uspostavljena prvotna veličina jetre, dolazi do terminacije diobe i hepatociti opet ulaze u G0 fazu staničnog ciklusa (Charni i sur., 2016).

Česti način proučavanja regeneracije jetre je korištenje parcijalne hepatektomije (PH, engl. *partial hepatectomy*) u kojoj se uklanja određeni volumen jetre. Nakon te operacije, hepatociti koji su inače u fazi mirovanja ulaze u S fazu staničnog ciklusa kako bi regenerirali izgubljenu masu stanica. Samu inicijaciju regeneracije kontroliraju citokinini poput tumor nekroznog faktora α (TNF-α) i Interleukina-6 (IL-6). Ti citokinini aktiviraju različite transkripcijske faktore poput nuklearnog faktora κB (NF-κB), STAT3 (engl. *signal transducer and activator og transcription 4*), C/EBPβ (engl. *CCAAT enhancer-binding protein* β) i AP-1 (engl. *activator protein 1*). U kasnijim fazama regeneracije hepatocitni faktor rasta (HGF, engl. *hepatocyte growth factor*), transformirajući faktor rasta α (TGF-α, engl. *transforming growth factor* α) i heparin vezujući epidermalni faktor rasta (HB-EGF, engl. *heparin-binding epidermal growth factor*) stimuliraju hepatocite da uđu u S fazu staničnog ciklusa (Stepniak, 2006).

Promatranjem proteina koji sudjeluju u samoj inicijaciji regeneracije jetre, može se zaključiti da veliki broj proteina sudjeluje u tom procesu. Osim spomenutih proteina, od velike važnosti je i tumor supresor p53. Protein p53 se aktivira u jetrenim stanicama nakon ozljede i djeluje kao dvosjekli mač. Tijekom kraćeg perioda p53 inhibira karcinogenezu, ali kroz dulji period može uzrokovati bolesti koje u konačnici dovode do karcinoma. U prvoj fazi regeneracije, c-JUN suprimira aktivnost p53 kako bi hepatociti mogli ući u stanični ciklus (Charni i sur., 2016). Nekoliko istraživanja je pokazalo da je c-Jun bitan u preživljavanju i proliferaciji hepatocita. Inaktivacija c-Jun je opasna tijekom embrionalnog razvoja, dok u odrasloj dobi djeluje negativno na proliferaciju hepatocita. Molekularni mehanizam c-Jun nije u potpunosti poznat, no pokazano je da c-Jun kontrolira proliferaciju hepatocita preko p53/p21 ovisnog mehanizma te da inhibira apoptozu tumorskih stanica jetre preko p53 (Stepniak, 2006).

Primjer ovakvog različitog djelovanja proteina p53 je vidljiv u njegovom odgovoru na visoku količinu reaktivnih kisikovih vrsta (ROS, engl. *reactive oxygen species*). Pretilost i visoki unos alkohola dovode do visoke koncentracije ROS-a koji aktivira protein p53. Kao mehanizam obrane do tumora, protein p53 djeluje na apoptozu, glukoneogenezu te stanično disanje i tako inhibira stanično preživljavanje. To može dovesti do steatoze koja tijekom duljeg perioda može uzrokovati ozbiljnije bolesti, pa i karcinom hepatocita. Dakle protein p53 djeluje kao tumor supresor u svim fazama bolesti jetre, ali neke posljedice njegovog djelovanja tijekom duljeg perioda mogu dovesti do nastanka tumora (Charni i sur., 2014).

U novom radu iz 2018. proučavan je utjecaj proteina p53 nakon predoziranja acetaminofenom (APAP, engl. *acetaminophen*) koji je najčešći uzročnik zatajenja jetre u Zapadnom svijetu i dobiveni su zanimljivi rezultati. Na miševima su pokazali da one jedinke s mutiranim p53 genom imaju trostruko veće ozljede jetre u odnosu na divlji tip, ali unatoč tome i mutanti i divlji tip su se na kraju jednako oporavili. Jedinke s mutiranim p53 genom su imale poremećenu metaboličku homeostazu i povećanu upalu i proliferaciju. Regeneracija jetrenih stanica je započela kasnije kod jedinki s mutiranim p53 ali kada je krenula je bila značajno brža u odnosu na divlji tip. Ti rezultati ukazuju na to da p53 ima bitnu ulogu u zaustavljanju širenja ozljede jetre tako što održava metaboličku homeostazu i regulira inicijaciju regeneracije kroz proliferativne signale (Borude i sur., 2018).

Smatra se da bi protein p53 mogao imati ključnu ulogu i u održavanju tolerancije hepatocita na nuklearnu ploidiju. Istraživanja su pokazala da miševi kojima nedostaje TP53 nakupljaju više kromosomskih segregacija prilikom regeneracije jetre (Charni i sur., 2016).

2.1.2. Uloga p53 u regeneraciji živčanih stanica

Sposobnost regeneracije je prisutna u perifernom živčanom sustavu, dok je u središnjem živčanom sustavu limitirana (Charni i sur., 2016).

Nakon ozljede, živčane stanice mogu ili otići u apoptozu ili se regenerirati. Oporavak aksona je ovisan o preciznoj regulaciji genske ekspresije i remodeliranju citoskeleta (Di Giovanni i sur., 2006). U prvoj fazi dolazi do upale, proširenja ozljede i stanične smrti, a u kasnijim fazama dolazi do regeneracije. Pojedini geni koji sudjeluju u regeneraciji aksona mogu imati dvostruke uloge, odnosno sudjelovati i u staničnoj smrti i u oporavku. Primjer takvih su transkripcijski

faktor c-Jun već spomenut u regeneraciji jetrenih stanica te tumor supresor p53. Protein p53 aktivira ekspresiju različitih gena te tako dovodi ili do apoptoze, u slučaju većih DNA oštećenja, ili do zaustavljanja staničnog ciklusa u slučaju manjih oštećenja DNA ili nedostatka hrane (Di Giovanni i sur., 2006). Protein p53 potiče apoptozu preko gena noxa, a zaustavlja stanični ciklusa preko proteina AMP4, JNK i p58 (Charni i sur., 2016). Uočeno je da miševi kojima je uklonjen TP53 imaju limitiranu regeneraciju živčanih stanica. Smatra se da je to posljedica toga što p53 djeluje kao transkripcijski aktivator gena koji sudjeluju u regeneraciji aksona poput *Coroni 1b, Rab13* koji su vezani uz citoskelet (Di Giovanni i sur., 2006; Charni i sur., 2016).

Regeneracija središnjeg perifernog sustava je limitirana, ali u nekim slučajevima se može potaknuti. Protein p53 ima bitnu ulogu u održavanju, samo-popravku i diferencijaciji neuralnih matičnih stanica unutar homeostatskih uvjeta, te u regeneraciji nakon oštećenja. Protein p53 inhibira Rho kinaze što omogućuje rast aksona. Nedostatak p53 uzrokuje povećan broj diferenciranih neurona (Charni i sur., 2016).

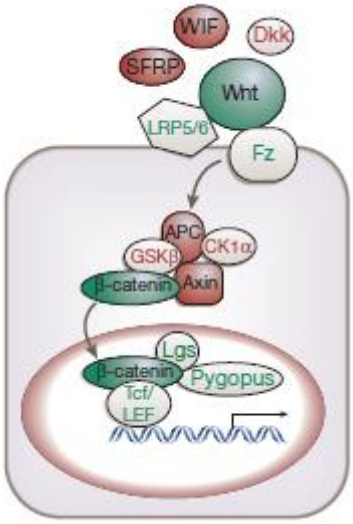
2.2. Molekularni mehanizmi u regeneraciji i tumorima

Različiti signalni putevi koji imaju ključnu ulogu tijekom embrionalnog razvoja bitni su i u samo-obnovi matičnih stanica te tkivnom popravku i regeneraciji. Međutim, ukoliko se isti neprirodno pojačaju mogu inicirati karcinogenezu (Beachy i sur., 2004).

Postoji niz molekularnih signalnih puteva koji su bitni u regeneraciji i karcinogenezi, a u ovom poglavlju su opisana dva; Wnt i Hedgehog signalni put.

2.2.1. Wnt-signalni put

Wnt geni prisutni su u velikom broju životinjskih vrsta. Kod ljudi je otkriveno gotovo 20 različitih Wnt gena s velikim brojem funkcija. Prva otkrivena funkcija ovih gena je u segmentaciji tijekom embrionalnog razvitka (Reya i Clevers, 2005). Nadalje, utvrđeno je da Wnt signalni put stimulira proliferaciju matičnih stanica i tako povećava njihov broj. Tako gubitak ili inhibicija Wnt puta u crijevima uzrokuje postepen raspad epitelne strukture zbog nedostatka proliferacije matičnih stanica. Također, Wnt signalni put omogućava opstanak stanica, migraciju i polarnost stanica (Beachy i sur. 2004; Anastas i Moon, 2013).



Slika 6. Vezanjem Wnt liganda na receptore Fz i LRP5/6 dolazi do aktivacije Wnt signalnog puta. Pritom dolazi do ispuštanja β-katenina iz degradacijskog kompleksa koji potom ulazi u jezgru gdje regulira ekspresiju ciljanih gena (peuzeto iz Beachyi sur., 2004).

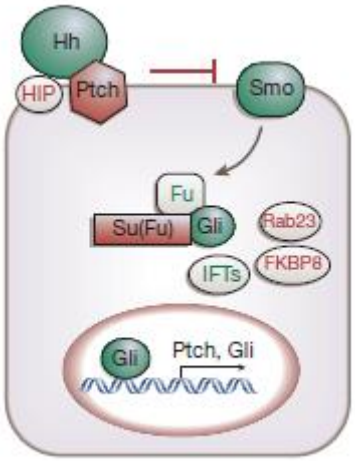
Wnt signalni put se aktivira vezanjem Wnt proteina, odnosno liganda na serpentinski receptor obitelji Frizzled i na membranski receptor LDL obitelji receptora, Lrp5/6. Ključni igrač u ovom signalnom putu je citoplazmatski protein β-katenin čija stabilnost je regulirana destrukcijskim kompleksom. Kada Wnt proteini nisu vezani na svoje membranske receptore, dva skelarna proteina u destrukcijskom kompleksu; tumor supresor APC (engl. *adenomatous polyposis coli*) i aksin se vežu na novo sintetizirani β-katenin. Nakon vezanja ta dva proteina, dvije kinaze u destrukcijskom kompleksu, CKI i GSK3 fosforiliraju konzervirane serinske i tirozinske bočne ogranke na amino kraju β-katenina. Ta fosforilacija aktivira E3 ubikvitin ligazu koja sadrži b-TrCP da razori β-katenin. Još nije poznato na koji način vezanje Wnt liganda inhibira aktivnost kinaza u destrukcijskom kompleksu ali kao rezultat toga β-katenin se nakuplja te odlazi u jezgru. U jezgri se β-katenin veže na N-terminus DNA vezujućih proteina Tcf/Lef obitelji što u konačnici dovodi do ekspresije ciljanih gena (Reya i Clevers, 2005).

U nekoliko tipova tumora je uočena moguća uloga Wnt signalnog puta. U slučaju mišjeg tumora dojke dolazi do pretjerane ekspresije Wnt-1 proteina zbog infekcije MMTV-om (engl. *mouse mammary tumour virus*). Kolorektalni tumori su najčešće posljedica mutacije u APC tumor supresoru. U nedostatku Wnt signala, APC uzrokuje razaranje onkogena β-katenina i sprječava njegov ulazak u jezgru. Stimulacija Wnt, gubitak funkcije APC ili gubitak funkcije Aksin proteina dovode do stabilizacije β-katenina i povećanje njegove koncentracije u jezgri. β-katenin tada može djelovati kao transkripcijski koaktivator tako što se udružuje s Tcf/LEF obitelji transkripcijskih faktora (Beachy i sur., 2004).

2.2.2. Hedgehog (Hh) signalni put

Do sada su otkrivena tri Hedgehog proteina; Sonic Hh (Sh), Desert Hh (Dhh) i Indian hh (Ihh). Ta tri Hh proteina djeluju kao ligandi i aktiviraju Hh signalni put vezanjem na membranske receptore Patched1 (Ptch1) i Patched2 (Ptch2). Prije nego što mogu pokrenuti Hh signalni put, ta tri proteina prolaze proces sazrijevanja u kojem se lipidno modificiraju što rezultira dodatkom palmitoilne grupe na N kraju i kolesterola na C traju (Evangelistai sur., 2006; Kang i sur., 2009; Heretschi sur., 2010) Osim ta dva receptora, na membrani su smješteni i negativni i pozitivni regulatori. Hhip je primjer negativnog regulatora koji se natječe s Ptch receptorima za vezanje liganda, odnosno Hh proteina. Pozitivni regulatori su imunoglobulini te proteini Cdo, Boc i Gas1. Svi nabrojeni proteini koj sudjeluju u Hh signalnom putu su smješteni u cilijama, duguljastim izbočinama na membrani gotovo svih eukariotskih stanica. Pomoću cilija, stanice

primaju mehaničke i kemijske signale, komuniciraju s okolnim stanicama, te kontroliraju diferencijaciju i polarnost (Heretsch i sur., 2010).



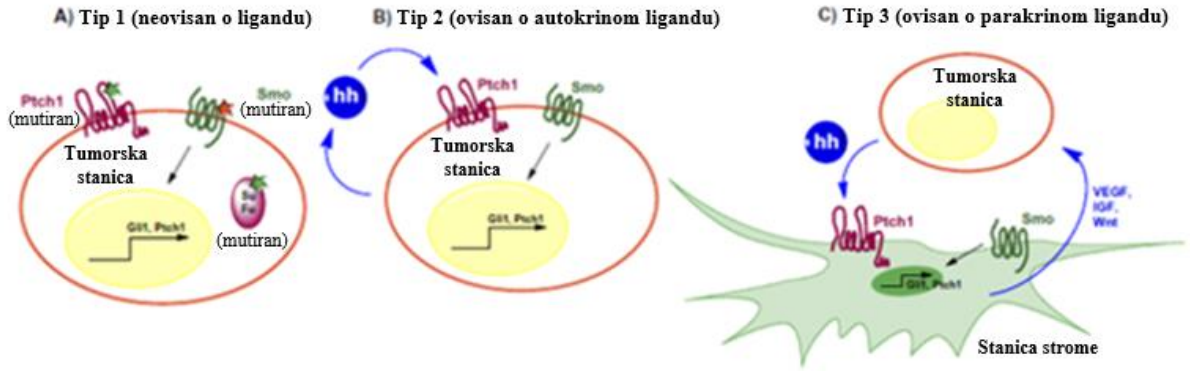
Slika 7. Hadgehog (Hh) signalni put. Vezanje Hh na Ptch aktivira Hh signalni put tako što omogućuje aktivaciju Smo koji preko kaskade događaja potiče ekspresiju Gli transkripcijskih faktora (preuzeto iz Beachy i sur., 2004).

Unutar Hh signalnog puta Ptch djeluje katalitički tako da smanjuje aktivnost Smoothened (Smo) onemogućavajući njegovu lokalizaciju na staničnoj površini. Protein Ptch se blokira vezanjem Hh liganda što pokreće Hh signalni put, odnosno omogućuje aktivaciju Smo koji je bitan za pokretanje Gli (engl. *glioma-associated*) obitelji transkripcijskih faktora. U odsutnosti Hh liganda, Gli proteini stvaraju Gli degradacijski kompleks u kojem su fosforilirani djelovanjem kazeinske kinaze I (CKI), glikogen sintaza kinaze 3β (GSK 3β) i proteinske kinaze A (PKA). Tu fosforilaciju prepoznaju FBXW1/βTRCP1 i FBXW11/βTRCP2 kao signal za ubikvitinaciju. U prisutnosti Hh liganda, dolazi do aktivacije Smo koji pokreće STK36 serin/treonin kinaze kako bi inhibirao nastanak Gli degradacijskog kompleksa. Kod kralješnjaka su otkrivena tri Gli proteina; Gli1 i Gli2 koji aktiviraju ciljane gene, te Gli3 koji uglavnom djeluje kao represor (Beachy i sur., 2004; Evangelistai sur., 2006; Katoh i Katoh, 2006; Kang i sur., 2009).

Hedgehog (Hh) geni su izrazito konzervirani i smatraju se jednim od najbitnijih regulatora embrionalnog razvitka od vinskih mušica pa do čovjeka. Kod insekata sudjeluju u segmentaciji krila, a kod kralješnjaka u ispravnoj formaciji udova, kostura, mišića, kože, očiju, pluća, zubi, živčanog sustava i probavila. Hh geni reguliraju sve te procese tijekom embrionalnog razvitka preko stanične proliferacije, diferencijacije i tkivnog modeliranja (Kang i sur., 2009; Heretschi sur., 2010). Osim u embrionalnom razvoju, navedeni geni su važni i u odrasloj dobi kada imaju

bitnu ulogu u održavanju matičnih stanica, tkivnom popravku i regeneraciji leće i zjenice oka, udova, prostate, pluća i kosti nakon ozljede. U tom smislu je Hh signalni put dosta nalik Wnt signalnom putu jer je također bitan u povećanju broja stanica proliferacijom matičnih stanica. Stoga gubitak Hh signalnog puta u somatskim matičnim stanicama uzrokuje smanjenu mogućnost proliferacije i postepeno opadanje veličine populacije (Beachy i sur., 2004; Kang i sur., 2009).

Ali Hh signalni put ima i negativnu stranu jer može inicirati nastanak različitih tipova tumora poput BCC (engl. *basal cell carcinoma*), meduloblastoma, te raka gušterače, prostate, pluća i raka dojke, te kongenitalne i imunološke bolesti. Nenormalna aktivacija Hh signalnog puta je uzrokovana ili mutacijom u bilo kojoj komponenti signalnog puta ili pretjeranom ekspresijom Hh proteina (Evangelista i sur., 2006; Kang i sur., 2009; Heretschi sur., 2010; Akyala i Pepplenbosch, 2018).



Slika 8. Tri modela koja objašnjavaju aktivnost Hh signalnog puta u tumorima. a) Prvi tip tumora je neovisan o ligandu, a može biti uzrokovan aktivacijskim ili inaktivacijskim mutacijama u komponentama Hh signalnog puta. b) U drugom tipu tumora ista stanica stvara i prima Hh ligande. c) U trećem tipu, tumorske stanice proizvode Hh ligande koje potiču okolne stanice strome da stvaraju okolinu za tumorski rast (preuzeto iz Heretsch, Tzagkaroulaki i Giannis, 2010).

Postoje tri modela koja objašnjavaju aktivnost Hh signalnog puta u tumorima (Slika 8.). Prvi tip tumora je neovisan o ligandu i potaknut je mutacijom (Heretschi sur. 2010). Različite mutacije mogu potaknuti razvoj takvog tumora, a jedna od takvih je mutacija u genu za Ptch membranski receptor. Upravo kod mutacije u Ptch genu je otkrivena povezanost Hh signalnog puta s pojavom tumora. Posljedica te mutacije je konstitutivna aktivnost Hh signalnog puta u odsutnosti liganda, a u konačnici rezultira Gorlinovim sindromom. Navedeni sindrom je okarakteriziran čestom pojavom BCC-a, meduloblastoma i rabdomiosarkoma (Beachyi sur., 2004; Evangelistai sur., 2006; Heretschi sur., 2010). Drugi tip tumora je ovisan o ligandu koji

može biti autokrini ili jukstakrini. U ovom tipu tumora, tumorske stanice stvaraju Hh ligande koje kasnije vežu na svoje receptore i na njih odgovaraju. Treći tip tumora ovisi o ligandu koji je parakrini i smatra se da je upravo taj tip tumora najčešći. U ovom slučaju dolazi do pretjeranog stvaranja Hh liganda u tumorskim stanicama koji aktivira okolne stanice strome da preko IGF-a (engl. *insulin-like growth factor*) i Wnt-a podupiru tumorski rast (Heretschi sur., 2010; Tzagkaroulaki i Giannis, 2010; Akyala i Peppelenbosch, 2018).

2.2.2.1 Hh signalni put u regeneraciji i karcinomu gastrointestinalnog sustava

Tijekom embrionalnog razvoja probavnog sustava eksprimiraju se Shh, Ihh, Ptch te transkripcijski faktori Gli. U probavilu odraslih kralješnjaka, ekspresija Shh je prisutna samo u želucu i debelom crijevu, dok je ekspresija Ihh prisutna u cijelom gastrointestinalnom sustavu, a najveća je u proksimalnom dvanaesniku. I dalje nije u potpunosti poznata uloga Hh signalnog puta u probavilu kod odraslih jedinki. Poznato je da Shh regulira diferencijaciju parijetalnih, zimogenih i mukoznih stanica, te njihovu proliferaciju. Ihh je bitan u održavanju površinskih stanica. Uloga Dhh u probavnom sustavu još nije poznata (Saqui-Salces i Merchant, 2010).

Osim u embrionalnom razvoju i održavanju probavnog sustava u odrasloj dobi, Hh signalni put ima bitnu ulogu u pojavi tumora. Na temelju različite histologije, probavni tumori se mogu podijeliti u dvije velike skupine; crijevni i difuzni. Crijevni tipovi tumora se razvijaju uslijed promjena sluznice koje su uzrokovane kroničnim upalama (gastritisom), nakon kojih slijedi atrofija parijetalnih stanica (atrofični gastritis), hiperplazija mukoznih stanica, crijevna metaplazija, displazija i u konačnici pojava karcinoma (Katoh i Katoh, 2005; Saqui-Salces i Merchant, 2010). Difuzni tipovi tumora se javljaju kao posljedica nepravilne regulacije matičnih stanica i stanica prethodnica koje su bitne u regeneraciji tkiva probavnog sustava. Ta dva tipa karcinoma probavila imaju drugačiju Hh ekspresiju, vjerojatno zbog toga što su nastali iz drugačijih stanica. U odnosu na crijevni tip tumora, difuzni ima jaču ekspresiju Ptch1, Smo i Gli proteina. Neki difuzni tumori pokazuju ekspresiju Ihh, dok je Shh ekspresija bila zabilježena u fibroblastnim stanicama, ali ne i u epitelnim (Saqui-Salces i Merchant, 2010).

Proteini Shh, Ptch1 i Gli se eksprimiraju u svih šest tipova stanica karcinoma probavila, te u 63 od 69 primarnih karcinoma probavila. Inhibitor Shh proteina, HHIP je smanjeno eksprimiran u 9 od 10 primarnih karcinoma probavila. Upravo ta velika ekspresija Shh i Ihh, a smanjena

ekspresija HHIP dovode do nenormalne aktivacije Hh signalnog puta u karcinomu probavnog sustava (Katoh i Katoh, 2005).

Iako je pokazano da Hh signalni put sudjeluje u karcinomu gastrointestinalnog sustava, neka istraživanja su pokazala da ima ulogu i u njegovoj regeneraciji. Kao što je već spomenuto, Hh signalni put je bitan u diferencijaciji stanica prethodnica u sluzne stanice i parijetalne stanice (Kang i sur., 2009; Akyala i Peppelenbosch, 2018). Matične stanice su smještene u području istmusa i one tijekom života diferenciraju ili u epitelne stanice koje migriraju prema površini, ili u parijetalne, vodeće i ostale stanice koje migriraju u suprotnom smjeru. Ekspresija Shh je najveća u području matičnih stanica i bitna je u regulaciji diferencijacije preko signalne petlje između epitelnih i mezenhimalnih stanica. Hh signalizacija u epitelnim stanicama inducira BMP4 povećanu ekspresiju u mezenhimalnim stanicama. BMP2 i BMP4 proizvode upalne stanice i tako aktiviraju BMP signalni put u epitelnim stanicama. Bitnu ulogu ima i već spomenuti Wnt signalni put koji održava epitel crijeva (Katoh i Katoh, 2005; Katoh i Katoh, 2006).

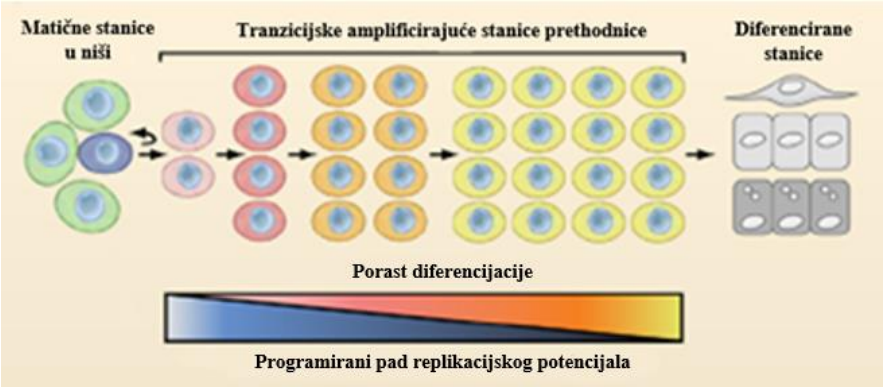
Osim u normalnoj fiziološkoj regeneraciji probavila, Shh signalni put je uključen i u oporavak i regeneraciju probavnog sustava tijekom kroničnih infekcija bakterijom *Helicobacter pylori*. Shh signalni put to omogućava tako što aktivira matične stanice i stanice prethodnice za popravak oštećenih mukoznih stanica (Katoh i Katoh, 2006).

2.3. Odrasle matične stanice u regeneraciji i tumorima

Različiti mnogostanični organizmi kompleks su velikog broja stanica. Kada bi sve stanice imale mogućnost diobe tijekom cijelog životnog vijeka organizma, postojala bi velika vjerojatnost od formiranja tumorskih tvorbi već u ranoj dobi. Stoga i u odraslom organizmu postoje matične stanice, opremljene posebnim oružjima za zaštitu od tumora, koje omogućuju stalnu zamjenu diferenciranih stanica. Ali, kao što ćemo vidjeti u ovom poglavlju, i matične stanice mogu izgubiti u borbi protiv tumora (Clarke i Fuller, 2006).

Unutar organizma matične stanice se nalaze u specijaliziranim mikrookolišima, a imaju ključnu ulogu u održavanju homeostaze te u popravku i regeneraciji različitih tkiva. Krv, probavilo i koža su sustavi koji se najviše koriste za proučavanje odraslih matičnih stanica (Soteriou i Fuchs, 2018).

Kao što je već spomenuto ranije, regeneracija, odnosno odgovor na ozljedu je kompleksan proces koji se sastoji od nekoliko koraka koji rezultiraju pojavom novog tkiva. Tijekom zarastanja rane, odnosno regeneracije, odrasle matične stanice koje su prisutne u tom tkivu stvaraju stanice prethodnice. Te stanice prethodnice imaju kraći životni vijek od matičnih stanica i nakon nekoliko dioba se diferenciraju u određen tip stanica ovisno o potrebi. Tako se poveća mali broj inicijalnih stanica prethodnica, odnosno iz relativno malog broja matičnih stanica se može dobiti veliki broj diferenciranih stanica (Clarke i Fuller, 2006; Soteriou i Fuchs, 2018).



Slika 9. Pod utjecajem okolnog tkiva, matične stanice prelaze u stanice prethodnice (engl. *progenitor cells*) koje se nakon određenog broja dioba diferenciraju u specijalizirane stanice (preuzeto iz Clarke i Fuller, 2006).

Sve odrasle matične stanice imaju slične karakteristike. Unatoč često krivom mišljenju da je preduvjet za matične stanice da budu mirujuće, zapravo unutar različitih tkiva mogu postojati i mirujuće i aktivne matične stanice. Mirujuće matične stanice najčešće služe kao rezerve u slučaju ozljede, dok aktivne matične stanice sudjeluju u održavanju homeostaze (Soteriou i Fuchs, 2018). Najvažnija značajka matičnih stanica je njihova mogućnost samo-popravka putem mitotske diobe u kojoj jedna ili obje stanice kćeri ostaju matične stanice. Bitna je ravnoteža između samo-popravka i diferencijacije, kako bi nastao dovoljan broj diferenciranih stanica koje tkivo treba, ali i kako bi se održala populacija matičnih stanica. Okolina u kojoj se nalaze matične stanice je ključna za održavanje te ravnoteže. Ako stanica kćeri zadržava identitet matične stanice ona ostaje vezana uz taj mikrookoliš, ali ukoliko prelazi u prekursorsku stanicu, ona više nije vezana uz tu okolinu (Clarke i Fuller, 2006).

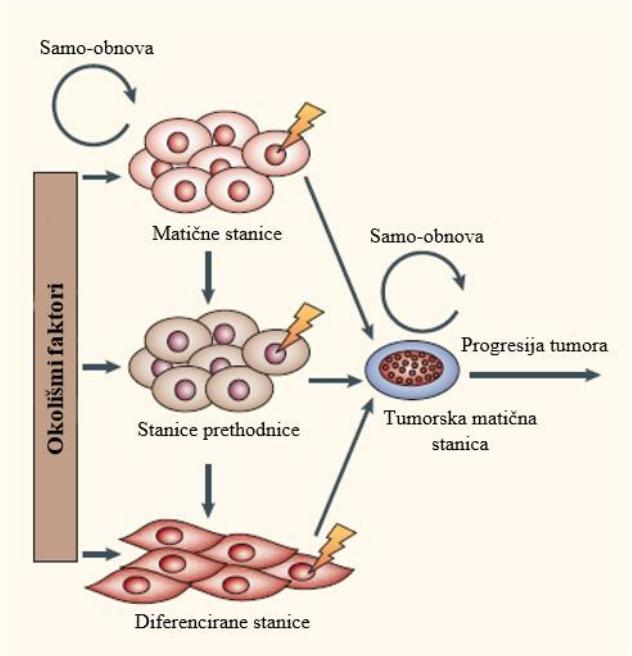
Budući da odrasle matične stanice imaju dugi životni vijek, podložne su nakupljanju mutacija i imaju veliki tumorigeni potencijal. Sve više novih istraživanja upravo ukazuje na tu negativnu stranu matičnih stanica (Beachyi sur., 2004; Soteriou i Fuchs, 2018). Tumori su česti u onim tkivima koja se oslanjaju na konstantu proliferaciju, poput kože, crijeva i krvi (Clarke i Fuller, 2006).

Tumorske matične stanice bi mogle biti sjeme karcinoma. Ideja da tumori nastaju kao rezultat djelovanja tumorskih matičnih stanica nije nova. Koncept tumorskih matičnih stanica je potvrđen kod akutne mijelogenične leukemije (AML, engl. *acute myelogenous leukaemia*). Uočeno je da mali broj nediferenciranih stanica izoliranih iz osoba oboljelih od AML su nakon transplantacije u NON/SCID miševe uvijek rezultirale pojavom tumora. Tumori koji su nastali su imali različite diferencirane stanice, unatoč tome što su nastali iz nediferenciranih stanica. Tumorske matične stanice su dosta nalik normalnim hematopoetskim matičnim stanicama. To znači da matične stanice leukemije nastaju ili iz hematopoetskih matičnih stanica ili iz diferenciranih stanica koje pritom poprime obilježja hematopoetskih matičnih stanica (Beachy i sur., 2004).

Koncept tumorskih matičnih stanica nije u potpunosti potvrđen budući da ima neograničen broj tipova tumora. Ali, bitno je nastaviti istraživanje ove teme jer bi moglo značajno koristiti u liječenju tumora, budući da bi se tako mogle specifično obraditi one stanice koje omogućuju rast tumora i metastaza (Beachy i sur., 2004).

U proučavanju tumorskih matičnih stanica bitne su dvije stvari; izvor tih stanica i njihov odnos s normalnim matičnim stanicama (Beachy i sur., 2004).

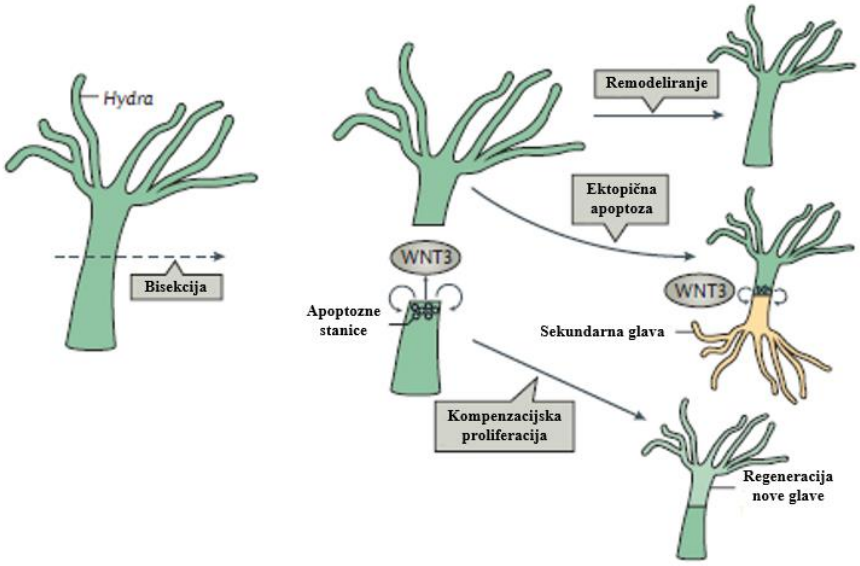
Populacija tumorskih stanica je heterogena smjesa stanica u kojoj nemaju sve stanice neograničenu moć proliferacije. Ekspanzija tumora ovisi o tzv. tumorskim matičnim stanicama (CSC, engl. *cancer stem cells*). Tumorske matične stanice su bitne u samoj inicijaciji tumora, te u njegovom rastu i metastaziranju (Beachy i sur., 2004; Bjerkvig i sur., 2005). Te matične stanice imaju sličnosti s normalnim matičnim stanicama, a glavna je mogućnost samo-obnove (Clarke i Fuller, 2006). Ali u principu bi svaka stanica s mutacijom koja potiče samo-popravak mogla poslužiti kao CSC (Koren i Fuchs, 2016).



Slika 10. Matične stanice raka mogu nastati onkogenim mutacijama u matičnim stanicama, stanicama prethodnicama ili diferenciranim stanicama (preuzeto iz Bjerkvig i sur., 2005).

Postoje dva načina na koji se mogu pojaviti tumorske matične stanice. Mogu biti posljedica onkogene mutacije u matičnim stanicama koja inaktivira blokatore stanične ekspanzije ili posljedica onkogene mutacije u stanicama prethodnicama koje nastaju iz matičnih stanica a nakon nekoliko dioba se diferenciraju u specijalizirane stanice (Clarke i Fuller, 2006; Koren i Fuchs, 2016). Osim toga, smatra se da bi tumorske matične stanice mogle nastati i mutacijom u diferenciranim stanicama (Bjerkvig i sur., 2005).

Budući da su matične stanice podložne nakupljanju oštećenja, razvile su niz mehanizama preživljavanja, koje diferencirane stanice ne posjeduju (Clarke i Fuller, 2006; Soteriou i Fuchs, 2018). Uočeno je da HFSC (engl. *hair follicle stem cells*) imaju ubrzan popravak dvostrukih lomova DNA u odnosu na diferencirane epidermalne stanice, zahvaljujući učinkovitijem NHEJ mehanizmu (engl. *nonhomologous end joining*). Ali starije HFSC imaju smanjenu učinkovitost popravka DNA oštećenja i regenerativni kapcitet. Osim toga, NHEJ mehanizam bi mogao kroz dulji period imati i negativne posljedice na matične stanice, odnosno učiniti ih osjetljivijima na genomsku nestabilnost, što u konačnici dovodi do maligne transformacije (Soteriou i Fuchs, 2018). Istraživanja su pokazala da matične stanice ovise o antiapoptotskim proteinima, za razliku od diferenciranih stanica. Unatoč tome, u određenom periodu razvoja folikula dlake povećava se apoptoza matičnih stanica koje ju okružuju. Pretpostavlja se da bi to moglo koristiti u zaštiti od oštećenih matičnih stanica, ali to još nije provjereno. Ali apoptoza ima bitnu ulogu u iniciranju popravka oštećenog tkiva, što je uočeno u regeneraciji hidre (Slika 5.). Hidre imaju veliku moć regeneracije svakog dijela tijela. Nakon podjele hidre na dva dijela, u području koje regenerira glaveni dio dolazi do apoptoze stanica, ali u području koje regenerira bazalni dio, apoptoza je dosta limitirana. Naime, stanice koje ulaze u apoptozu ispuštaju WNT3 koji aktivira i inducira nuklearnu translokaciju β-katenina u susjednim stanicama, a to pokreće regeneraciju glave. Ukoliko se inhibira apoptoza, ne dolazi do formiranja zone nalik blastemu i u konačnici ne dolazi do regeneracije glavenog dijela (Soteriou i Fuchs, 2018).

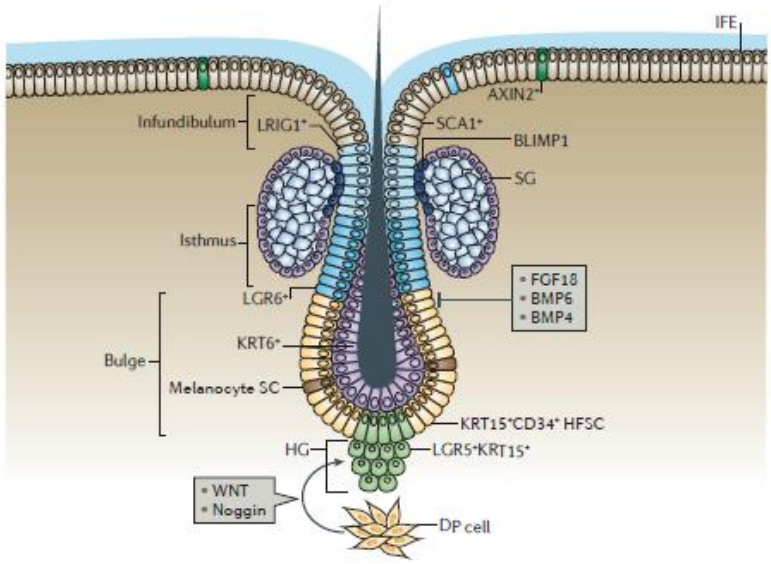


Slika 11. Uslijed bisekcije hidre na glaveni i bazalni dio, za regeneraciju glavenog dijela, apoptoza je od iznimne važnosti. Stanice koje ulaze u apoptozu proizvode WNT3 koji u susjednim stanicama pokreče izlučivanje β-katenina koji aktivira regeneraciju glavenog dijela (preuzeto iz Soteriou i Fuchs, 2018).

Ali situacija je još kompleksnija. Stanice koje prolaze apoptozu mogu susjedne stanice inducirati da također odu u apoptozu. Smatra se da bi ovo moglo i dalje ići u korist proliferacije, jer na ovaj način nastaje povećan broj stanica u apoptozi koje mogu učinkovitije aktivirati regeneraciju. Regeneracija repne peraje ribe zebrice ima dva vala apoptoze od kojih je drugi ključan za regeneraciju (Soteriou i Fuchs, 2018).

2.4.1. Matične stanice u zarastanju rane epiderme

U području epiderme koja okružuje dlaku nalaze se različite populacije matičnih stanica. Neke od njih su AXIN2+, SCA1, LRIG1, BLIMP1, LGR66, HFSC. Te različite populacije matičnih stanica se nalaze na različitim mjestima oko folikula dlake (Slika 12.). Matične stanice AXIN2+ se nalaze u interfolikularnoj epidermi (IFE, engl. *interfollicular epidermis*) i imaju bitnu ulogu u održavanju homeostaze. Matične stanice SCA1 se nalaze u infundibulumu i interfolikularnoj epidermi. U području oko žlijezda lojnica se nalaze LRIG1 stanice, a osim tih stanica žlijezde lojnice sadrže i BLIMP1 stanice (engl. *B-lymphocyte induced nuclear maturation rotein 1*). Matične stanice LGR6+ su smještene u središnjem istmusu, ali ima ih i u interfolikularnom epidermu, te doprinose homeostazi žlijezda lojnica, istmusa i interfolikularnog epiderma. HFSC (engl. *hair follicle stem cells*) koje eksprimiraju keratin 15 (KRT15) i CD34 se nalaze na ispupčenom dijelu folikula dlake (Soteriou i Fuchs, 2018).

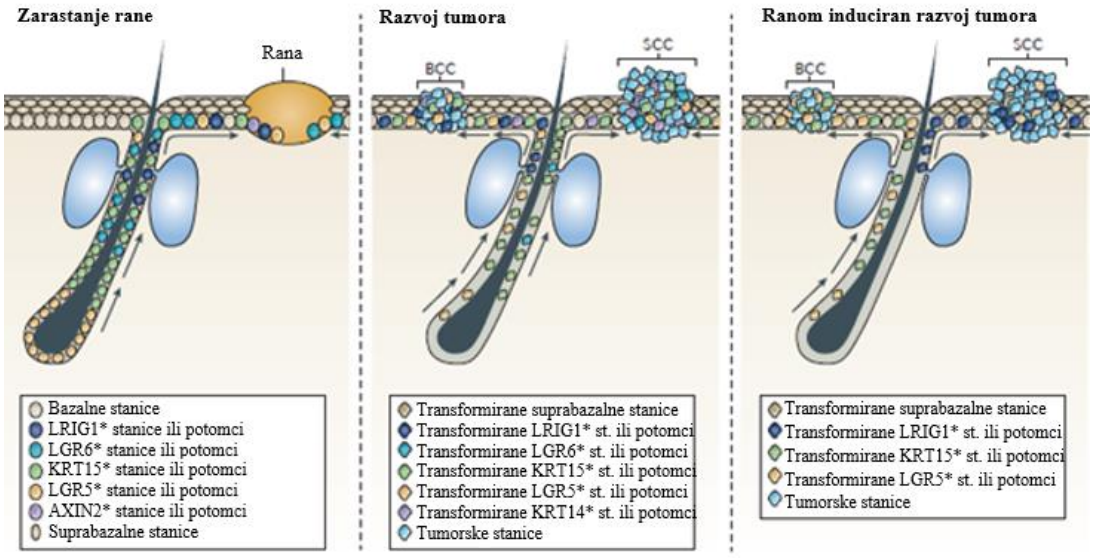


Slika 12. Raspored pojedinih populacija matičnih stanica epiderme u prostoru oko folikula dlake (preuzeto iz Soteriou i Fuchs, 2018).

Konstantna regeneracija kože se odvija zahvaljujući matičnim stanicama unutar epiderme i folikula dlake, nabrojane u prethodnom odlomku, koje se diferenciraju u određene tipove stanica, prema potrebi (Staniszewska i sur., 2011).

Uslijed ozljede aktiviraju se različite populacije matičnih stanica koje sudjeluju u popravku. Bitno je napomenuti da te populacije matičnih stanica uglavnom ne doprinose popunjavanju interfolikularne epiderme (IFE, engl. *interfollicular epidermis*) tijekom homeostaze, što znači da su odrasle matične stanice epiderme plastične i mijenjaju se ovisno o potrebama tkiva. Nije poznato koje matične stanice sudjeluju u regeneraciji interfolikularnog epiderma. Tako nakon porezotine, keratin 16 (KRT15) i matične stanice folikula dlaka, koje inače održavaju folikule dlake, privremeno pomažu u rekonstrukciji neo-epiderme. Nakon toga dolaze matične stanice i LGR6 (engl. *leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 6*) koje su bitne tijekom duljeg perioda zarastanja rane (Soteriou i Fuchs, 2018).

2.4.2. Matične stanice u razvoju tumora kože



Slika 13. Ranjavanje epiderme aktivira različite populacije matičnih stanica koje sudjeluju u zarastanju rane. Uočeno je da različite populacije epidermalnih matičnih stanica mogu dovesti do pojave BCC-a (engl. *basal cell carcinoma*) i SCC-a (engl. *squamous cell carcinoma*), dva najčešća tipa raka kože (preuzeto iz Soteriou i Fuchs, 2018).

Najčešći tip raka kože kod ljudi je BCC (engl. *basal cell carcinoma*) koji je već spomenut kod mutacija u Hh signalnom putu, u prethodnom poglavlju. Kao što je tamo opisano, disregulacija Shh signalnog puta, odnosno konstitutivna aktivacija Shh u različitim populacijama matičnih

stanica može uzrokovati pojavu BCC-a (Soteriou i Fuchs, 2018). Istraživanja su pokazala da tijekom ranjavanja, transformirane KRT15+, LGR5+, HFSC i KRT5+ stanice bazalne epiderme prelaze u BCC značajno češće nego kod miševa koji nisu ranjavani. Što bi moglo ukazati na to da mikrookoliš rane potiče karcinogenezu (Soteriou i Fuchs, 2018).

Drugi najčešći oblik raka kože je SCC (engl. *squamous cell carcinoma*). Izolirane CD34+ stanice iz SCC miša su pokazale veliki kapacitet za stvaranje tumora tijekom transplantacije u imunodeficijentne miševe. Kao i u slučaju BCC, ranjavanje se pokazalo kao pokretač formiranja SCC-a (Soteriou i Fuchs, 2018).

Posljednji tip raka kože je melanom koji je i najozbiljniji od ova tri zbog otpornosti koju posjeduje na terapije koje se trenutno koriste u liječenju tumora. Kod melanoma je također uočeno da matične stanice imaju važnu ulogu u njegovom formiranju. Tumorske matične stanice u melanomu doprinose njegovoj heterogenosti i mogućnosti širenja (Fang i sur., 2005).

2.4. Kolektivna migracija stanica u regeneraciji i tumorima

Poznato je da je migracija stanica od iznimne važnosti tijekom embrionalnog razvitka, odnosno morfogeneze. Ali stanična migracija se događa i tijekom raznih fizioloških procesa, regeneracije oštećenog tkiva i tijekom invazije tumorskih stanica (Friedl i Gilmour, 2009; Rørth, 2009).

Možemo razlikovati kolektivnu migraciju i migraciju pojedinačnih stanica. Migracija pojedinačnih stanica je proučavan proces, za razliku od kolektivne migracije o kojoj se još ne zna puno, iako se smatra da je zastupljenija (Rørth, 2009). Ta dva načina migracije imaju sličnosti, ali i razlike. Način pokretanja uz pomoć aktina i miozina, te usmjeravanje uz pomoć vanjskih molekula je zajednička značajka oba procesa (Friedl i Gilmour, 2009). Prednosti kolektivne migracije su da održava tkivo ili strukture čitavima tijekom remodeliranja, omogućava da unatoč nemogućnosti migracije, pojedine stanice migriraju zahvaljujući onima koje imaju sposobnost regeneracije, omogućuje da migrirajuće stanice utječu jedna na drugu putem različitih signala. Kolektivna migracija je jedan od primjera koji pokazuju da mnogostanični organizmi nisu samo nakupina pojedinačnih stanica, već nakupina stanica koje djeluju kao jedna cjelina (Rørth, 2009). Zanimljivo je da je kolektivna migracija kod nižih eukariota poput amebe vrste *Dictyostelium discoideum* po mnogočemu slična kolektivnoj migraciji kod kralješnjaka. Neke sličnosti su način djelovanja aktina i veza između stanica (Weijer, 2004).

Kolektivna migracija stanica je zajednička značajka svih procesa koji uključuju remodeliranje tkiva, a tu spadaju i regeneracija i karcinogeneza. Ključna značajka kolektivne migracije stanica je da stanice tijekom cijele migracije ostaju povezane te da tijekom migracije djeluju jedna na drugu (Rørth, 2009). Stanice mogu migrirati kolektivno na više načine; u obliku 2D ploča, ili u različitim 3D oblicima, a to ovisi o ulozi tih stanica. Mogu se definirati neke glavne značajke kolektivnih migracija; (1) stanice ostaju i fizički i funkcionalno povezane tijekom cijele migracije, (2) polaritet stanica i supracelularna organizacija aktina ostaje jednaka i omogućuje migraciju, (3) stanice koje migriraju strukturno modificiraju tkivo koje ih okružuje, odnosno migrirajuće stanice su u međureakciji sa stanicama strome koje ih okružuju i tako potiču okolne stanice na izlučivanje molekula koje induciraju polarnost (Friedl i Gilmour, 2009; Haeger i sur., 2015).

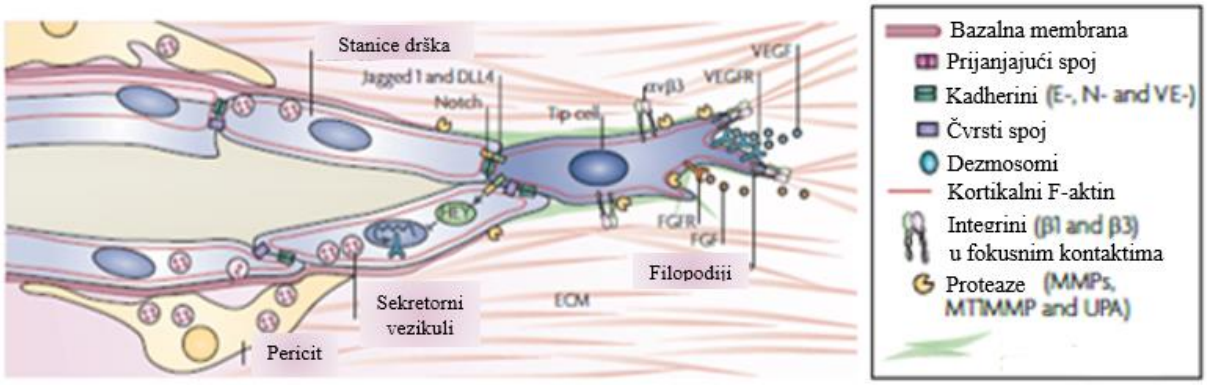
Stanice su međusobno povezane preko kadherina, drugih imunoglobulinskih proteina i integrina. Svi ti proteini koji sudjeluju u povezivanju stanica tijekom kolektivne migracije se direktno ili indirektno vežu na aktin i intermedijarne filamente citoskeleta. Bitna značajka kadherina je da se jednostavno i brzo remodeliraju što omogućuje laku izmjenu pozicije stanica u nakupini. Kadherini su iznimno važni tijekom embrionalnog razvoja, ali i tijekom tumorskih invazija i regeneracije. Istraživanja su pokazala da gubitak E-kadherina i u morfogenezi i u karcinogenezi dovodi do oslabljenja veza između stanica i u konačnici do migracije pojedinačnih stanica. Ta pojava se zove epitelno-mezenhimalna tranzicija (EMT, engl. *epithelial-mesenchymal transition*). Integrini kontroliraju međureakciju između stanica i supstrata, ali osim toga doprinose i koheziji stanica kroz unutarstanične komponente izvanstaničnog matriksa (ECM, engl. *cell-extracellular matrix*) (Friedl i Gilmour, 2009).

Tijekom kolektivne migracije najčešće dolazi do polarizacije, odnosno jedna stanica na prednjem dijelu postaje stanica voditeljica, dok ostale stanice čine populaciju stanica pratiteljica (Haeger i sur., 2015). Ali pronađene su i kolektivne migracije u kojima stanice na stražnjem dijelu nakupine čine voditeljice, ili migracije u kojima nema stanica voditeljica, ali takve migracije su manje učinkovite (Friedl i Gilmour, 2009). Stanice voditeljice imaju drugačiju gensku ekspresiju i morfologiju od ostalih stanica. Upravo zahvaljujući tome mogu otkriti molekularne i fizikalne signale koji usmjeravaju migraciju tih stanica, a osim toga imaju veću dinamiku citoskeleta i zapravo povlače ostale stanice za sobom. Najčešći signali koji induciraju kolektivnu migraciju stanica su stromalni faktor 1 (SDF1, engl. *stromal cell-derived factor 1*), fibroblastni faktor rasta (FGF, engl. *fibroblast growth factor*) i transformirajući faktor rasta β (TGF β, engl. *transformation growth factor β*) (Friedl i Gilmour, 2009; Rørth, 2012; Haeger i sur., 2015).

Uočeno je da se tijekom kolektivne migracije citoskeleti pojedinačnih stanica udružuju u supracelularnu citoskeletnu mrežu. Ta supracelularna citoskeletna mreža podsjeća na citoskelet stanice koja samostalno migrira, samo je raspodijeljena na veći broj stanica. Kod kolektivnih migracija koje se kreću u obliku dvodimenzionalnih struktura, stanice voditeljice razvijaju polarizirane lameliopodije, dok kod trodimenzionalnih kolektivnih migracija stanice voditeljice razvijaju filopodije ili pseudopodije (Friedl i Gilmour, 2009).

2.5.1. Kolektivna migracija u regeneraciji krvnih žila (angiogenezi)

Angiogeneza, odnosno rast krvnih žila se događa i tijekom morfogeneze i tijekom regeneracije oštećenog tkiva i u oba slučaja ovisi o kolektivnoj migraciji stanica. Kolektivne epitelne stanice pritom ulaze u privremeni fibronektin i u matriks rane bogat fibrinom kako bi stvorile novu mrežu krvnih žila. Nakupinu stanica vodi jedna stanica voditeljica s aktinom bogatim filopodijima. Sve stanice su pritom međusobno spojene preko vE-kadherina tako da tvore šuplju cijev (Slika 14.) (Friedl i Gilmour, 2009). Uočeno je da tijekom angiogeneze dolazi do izmjene stanice voditeljice s pratiteljicama (Rørth, 2012).



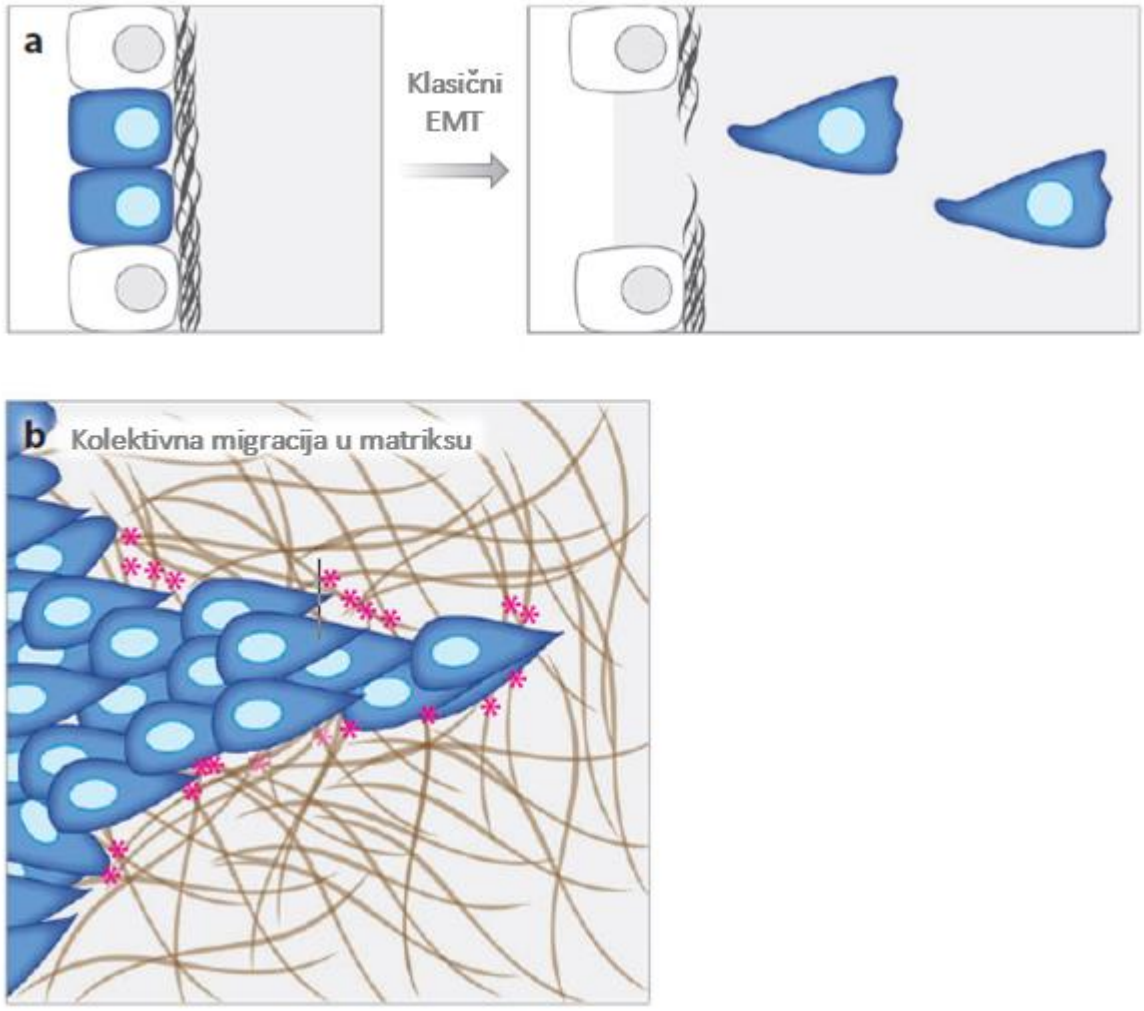
Slika 14. Molekularni mehanizam kolektivne migracije prilikom angiogeneze u regeneraciji i morfogenezi. Diferencijaciju vršne stanice održava receptor fibroblastnog faktora rasta (FGFR, engl. *fibroblast growth factor receptor*) i VEGF receptor signalizacijom što uzrokuje ekspresiju DDL4 (engl. *Delta-like 4*) i Jagged 1. Oni preko Notch-a šalju signal stražnjim stanicama (preuzeto iz Friedl i Gilmour, 2009).

2.5.2. Kolektivna migracija stanica tumora

Kolektivna invazija je prisutna kod mnogih tipova tumora. Većina epitelnih tumora ima kolektivnu migraciju stanica u okolna tkiva, a pritom eksprimiraju E-kadherine i ostale kadherine (Friedl i Gilmour, 2009).

Tijekom metastaziranja se mogu pronaći dva različita tipa kolektivne migracije; 2D ploče i 3D strukture. Dvodimenzionalne migracije tumorskih stanica se događaju kod epitelnih tumora poput SCC, BCC, melanoma, raka dojke, debelog crijeva. Tumorske stanice mogu migrirati i trodimenzionalno u obliku malih nakupina ili lanaca stanica, što je također uočeno kod melanoma (Friedl i sur., 2004).

Uočeno je da tumorske stanice osim pojedinačno mogu migrirati i kolektivno. Moguće da je potpuni EMT nužan za metastaziranje na veće udaljenosti putem krvožilnog sustava. Za kolektivnu migraciju tumora su od ključne važnosti metaloproteinaze matriksa (MMP, engl. *matrix metalloproteases*) (Rørth, 2009).



Slika 15. Migracija tumorskih stanica. a) U klasičnoj epitelno-mezenhimalnoj tranziciji (EMT) tumorske stanice nalik epitelnim stanicama se mijenjaju tako da postanu mezenhimalne stanice i migriraju pojedinačno. b) Primjer kolektivne migracije u širenju tumorskih stanica. Pritom izvanstanični matriks djeluje kao supstrat za migraciju, ali za migraciju tumorskim stanicama su potrebne metaloproteinaze prikazane kao roze zvjezdice (preuzeto iz Rørth, 2009).

3. Zaključak

Iako već dugo postoje hipoteze o povezanosti regeneracije i karcinogeneze, nema cjelovitog razumijevanja mehanizama ta dva procesa. Iz opisanih poveznica regeneracije i karcinogeneze, tumori bi se mogli objasniti kao neuspjela regeneracija. Tako protein p53 ima ulogu u zaštiti regenerirajućeg tkiva da postane tumorsko tkivo, ali tijekom duljeg vremena uzrokuje karcinogenezu. Matične stanice koje su nužne za obnovu tkiva, podložne su nakupljanju mutacija i pojave tumora. Nadalje, pojačana ekspresija Wnt i Hh signalnih puteva, koji sudjeluju u regeneraciji, može dovesti do pojave tumora. Ali i dalje neki eksperimenti ukazuju na regeneraciju kao zaštitu od tumora, primjer je regeneracija oka vodenjaka, opisana u uvodu. U svakom slučaju, može se zaključiti da se radi o povezanim procesima na molekularnoj i na staničnoj razini, ali točna veza još uvijek nije definirana. Mogući razlog tome je taj što je povezanost regeneracije i karcinogeneze drugačija u različitim tkivima, i u određenom tipu stanica regeneracija predstavlja rizik od pojave tumora, a u drugom tipu stanica djeluje kao zaštita od pojave tumora. Za precizniju definiciju odnosa između ta dva procesa potrebna su daljnja istraživanja.

Literatura

Agata, K., Saito, Y. i Nakajima, E. (2007). Unifying principles of regeneration I: Epimorphosis versus morphallaxis. Development, Growth & Differentiation, 49(2), pp.73-78.

Anastas, J. i Moon, R. (2013). WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. Nature Reviews Cancer, 13(1), pp.11-26.

Antoniades, H., Galanopoulos, T., Neville-Golden, J., Kiritsy, C. i Lynch, S. (1994). p53 expression during normal tissue regeneration in response to acute cutaneous injury in swine. Journal of Clinical Investigation, 93(5), pp.2206-2214.

Beachy, P., Karhadkar, S. i Berman, D. (2004). Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. Nature, 432(7015), pp.324-331.

Bieging, K., Mello, S. i Attardi, L. (2014). Unravelling mechanisms of p53-mediated tumoursuppression. Nature Reviews Cancer, 14(5), pp.359-370.

Bjerkvig, R., Tysnes, B., Aboody, K., Najbauer, J. i Terzis, A. (2005). The origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. Nature Reviews Cancer, 5(12), pp.995-995.

Borude, P., Bhushan, B., Gunewardena, S., Akakpo, J., Jaeschke, H. i Apte, U. (2018). Pleiotropic Role of p53 in Injury and Liver Regeneration after Acetaminophen Overdose. The American Journal of Pathology, 188(6), pp.1406-1418.

Brockes, J. (1998). Regeneration and cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1377(1), pp.M1-M11.

Charni, M., Aloni-Grinstein, R., Molchadsky, A. i Rotter, V. (2016). p53 on the crossroad between regeneration and cancer. Cell Death & Differentiation, 24(1), pp.8-14.

Charni, M., Rivlin, N., Molchadsky, A., Aloni-Grinstein, R. i Rotter, V. (2014). p53 in liver pathologies—taking the good with the bad. Journal of Molecular Medicine, 92(12), pp.1229-1234.

Clarke, M. i Fuller, M. (2006). Stem Cells and Cancer: Two Faces of Eve. Cell, 124(6), pp.1111-1115.

Di Giovanni, S., Knights, C., Rao, M., Yakovlev, A., Beers, J., Catania, J., Avantaggiati, M. i Faden, A. (2006). The tumor suppressor protein p53 is required for neurite outgrowth and axon regeneration. The EMBO Journal, 25(17), pp.4084-4096.

Dinsmore, C. (2001). Regeneration: Principles. ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES.

Efeyan, A. i Serrano, M. (2007). p53: Guardian of the Genome and Policeman of the Oncogenes. Cell Cycle, 6(9), pp.1006-1010.

Echeverri, K. i Zayas, R. (2018). Regeneration: From cells to tissues to organisms. Developmental Biology, 433(2), pp.109-110.

Evangelista, M., Tian, H. i de Sauvage, F. (2006). The Hedgehog Signaling Pathway in Cancer. Clinical Cancer Research, 12(20), pp.5924-5928.

Fang, D., Nguyen, T., Leishear, K., Finko, R., Kulp, A., Hotz, S., Van Belle, P., Xu, X., Elder, D. i Herlyn, M. (2005). A Tumorigenic Subpopulation with Stem Cell Properties in Melanomas. Cancer Research, 65(20), pp.9328-9337.

Flier, J., Underhill, L. i Dvorak, H. (1986). Tumors: Wounds That Do Not Heal. New England Journal of Medicine, 315(26), pp.1650-1659.

Friedl, P. i Gilmour, D. (2009). Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 10(7), pp.445-457.

Friedl, P., Hegerfeldt, Y. i Tusch, M. (2004). Collective cell migration in morphogenesis and cancer. The International Journal of Developmental Biology, 48(5-6), pp.441-449.

Gilbert, S. (2010). Developmental biology. Sunderland, MA.: Sinauer Associates., 9th ed., pp.560-571.

Haeger, A., Wolf, K., Zegers, M. i Friedl, P. (2015). Collective cell migration: guidance principles and hierarchies. Trends in Cell Biology, 25(9), pp.556-566.

Heretsch, P., Tzagkaroulaki, L. i Giannis, A. (2010). Modulators of the hedgehog signaling pathway. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18(18), pp.6613-6624.

Ishaku Akyala, A. i Peppelenbosch, M. (2018). Gastric cancer and Hedgehog signaling pathway: emerging new paradigms. Genes & Cancer, 9(1-2), pp.1-10.

Katoh, Y. i Katoh, M. (2006). Hedgehog signaling pathway and gastrointestinal stem cell signaling network (Review). International Journal of Molecular Medicine, 18(6), pp.1019-1023

Katoh, Y. i Katoh, M. (2005). Hedgehog signaling pathway and gastric cancer. Cancer Biology & Therapy, 4(10), pp.1050-1054.

Kang, D., Han, M., Song, M., Lee, Y., Kim, E., Kim, H., Kim, G., Kim, D., Yoon, S., Baek, S., Kim, B., Kim, J. i Oh, S. (2009). The role of hedgehog signaling during gastric regeneration. Journal of Gastroenterology, 44(5), pp.372-379.

King, R. i Newmark, P. (2012). The cell biology of regeneration. The Journal of Cell Biology, 196(5), pp.553-562.

Koren, E. i Fuchs, Y. (2016). The bad seed: Cancer stem cells in tumor development and resistance. Drug Resistance Updates, 28, pp.1-12.

Kragl, M., Knapp, D., Nacu, E., Khattak, S., Maden, M., Epperlein, H. i Tanaka, E. (2009). Cells keep a memory of their tissue origin during axolotl limb regeneration. Nature, 460(7251), pp.60-65.

Liu, S., Selck, C., Friedrich, B., Lutz, R., Vila-Farré, M., Dahl, A., Brandl, H., Lakshmanaperumal, N., Henry, I. i Rink, J. (2013). Reactivating head regrowth in a regeneration-deficient planarian species. Nature, 500(7460), pp.81-84.

Newmark, P. i Alvarado, A. (2002). Not your father's planarian: a classic model enters the era of functional genomics. Nature Reviews Genetics, 3(3), pp.210-219.

Odelberg, S. (2004). Unraveling the Molecular Basis for Regenerative Cellular Plasticity. PLoS Biology, 2(8), p.e232.

Okamoto, M. (1997). Simultaneous demonstration of lens regeneration from dorsal iris and tumour production from ventral iris in the same newt eye after carcinogen administration. Differentiation, 61(5), pp.285-292.

Oviedo, N. i Beane, W. (2009). Regeneration: The origin of cancer or a possible cure?. Seminars in Cell & Developmental Biology, 20(5), pp.557-564.

Pearson, H. (2001). The regeneration gap. Nature, 414(6862), pp.388-390.

Pearson, B. i Alvarado, A. (2009). A planarian p53 homolog regulates proliferation and self-renewal in adult stem cell lineages. Development, 137(2), pp.213-221.

Pomerantz, J. i Blau, H. (2013). Tumor suppressors: enhancers or suppressors of regeneration?. Development, 140(12), pp.2502-2512.

Reya, T. i Clevers, H. (2005). Wnt signalling in stem cells and cancer. Nature, 434(7035), pp.843-850.

Rørth, P. (2012). Fellow travellers: emergent properties of collective cell migration. EMBO reports, 13(11), pp.984-991.

Rørth, P. (2009). Collective Cell Migration. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 25(1), pp.407-429.

Sánchez Alvarado, A. (2009). A cellular view of regeneration. Nature, 460(7251), pp.39-40.

Saqui-Salces, M. i Merchant, J. (2010). Hedgehog signaling and gastrointestinal cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 1803(7), pp.786-795.

Sharpless, N. i DePinho, R. (2002). p53: Good Cop/Bad Cop. Cell, 110(1), pp.9-12.

Soteriou, D. i Fuchs, Y. (2018). A matter of life and death: stem cell survival in tissue regeneration and tumour formation. Nature Reviews Cancer, 18(3), pp.187-201

Staniszewska, M., Słuczanowska-Głąbowska, S. i Drukała, J. (2011). Stem cells and skin regeneration. Folia Histochemica et Cytobiologica, 49(3), pp.375-380.

Stepniak, E. (2006). c-Jun/AP-1 controls liver regeneration by repressing p53/p21 and p38 MAPK activity. Genes & Development, 20(16), pp.2306-2314.

Vousden, K. i Prives, C. (2009). Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. Cell, 137(3), pp.413-431.

Weijer, C. (2004). Dictyostelium morphogenesis. Current Opinion in Genetics & Development, 14(4), pp.392-398.

Sažetak

Iako regeneracija i karcinogeneza izgledaju kao potpuno suprotni procesi, zapravo dijele niz sličnosti na molekularnoj i staničnoj razini. Istraživanja ta dva procesa daju kontradiktorne rezultate koji se mogu svesti na dvije suprotne hipoteze. Jedna hipoteza je da pogreške tijekom regeneracije dovode do pojave tumora, a druga da regeneracija zapravo štiti tkivo od pojave tumora. U ovome radu su opisane četiri, do sada otkrivene, veze između regeneracije i karcinoma; tumor supresorski proteini, molekularni signalni putevi, matične stanice te kolektivna migracija. Te poveznice su u radu opisane pojedinačno, ali je bitno naglasiti da su zapravo isprepletene i da međusobno djeluju jedna na drugu. Iz svega navedenog u ovom radu vidljiva je veze regeneracije i karcinogeneze, ali za precizniji opis odnosa između ta dva procesa potrebna su daljnja istraživanja.

Summary

Although regeneration and carcinogenesis appear to be completely opposite processes, they share a series of similarities at the molecular and cellular level. The research of these two processes gives contradictory results that can be reduced to two opposite hypotheses. One hypothesis is that errors during regeneration lead to the appearance of the tumor and the other that regeneration actually protects the tissue from the appearance of the tumor. This paper describes the four previously discovered links between regeneration and cancer; tumor suppressor proteins, molecular signal pathways, stem cells, and collective migration. It is important to emphasize that these links are interconnected and that they all interact with each other. From this paper, it can be concluded that links between regeneration and carcinogenesis certainly exists on the molecular and cellular level. A more precise definition of the relationship between those two processes requires more research.