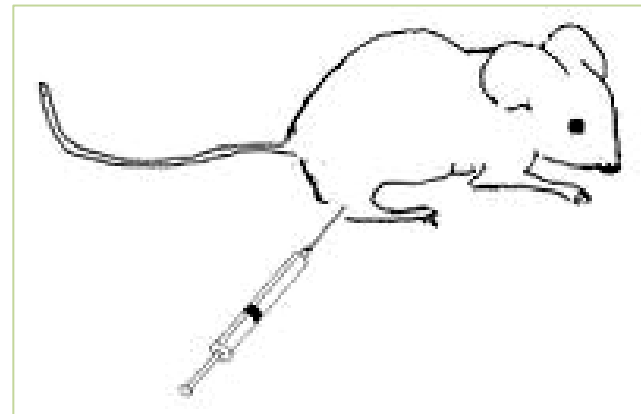
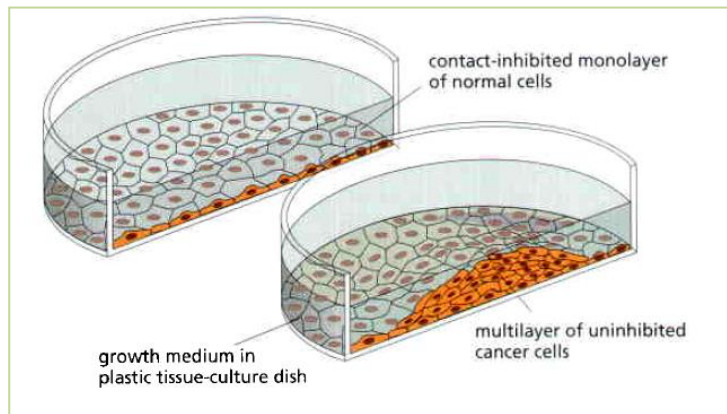


A daganat- és rákképződés



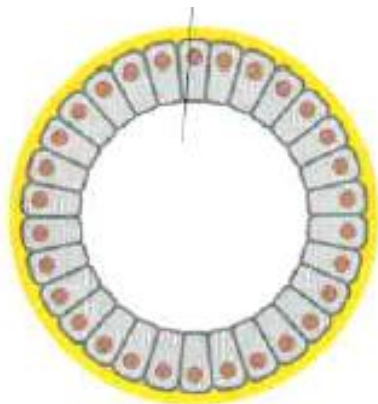
2016. május 5.

Jóindulatú (benignus) és rosszindulatú (malignus) tumorok

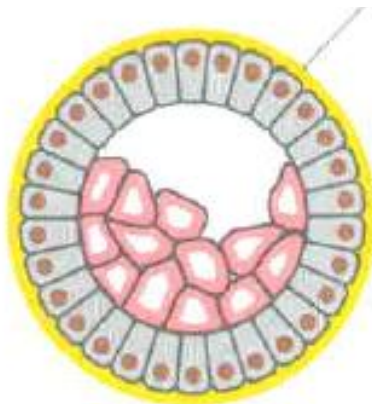
tumor=daganat, malignus tumor = rák

cső (pl. bél) ürege

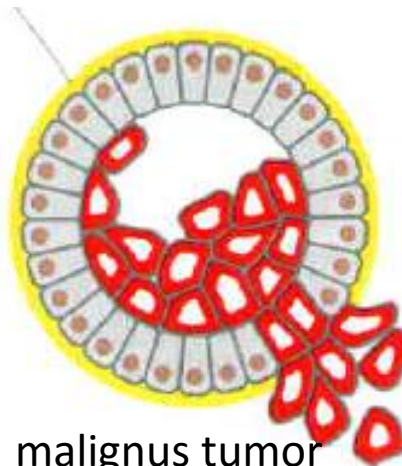
alaphártya



normális hámsejtek



benignus tumor



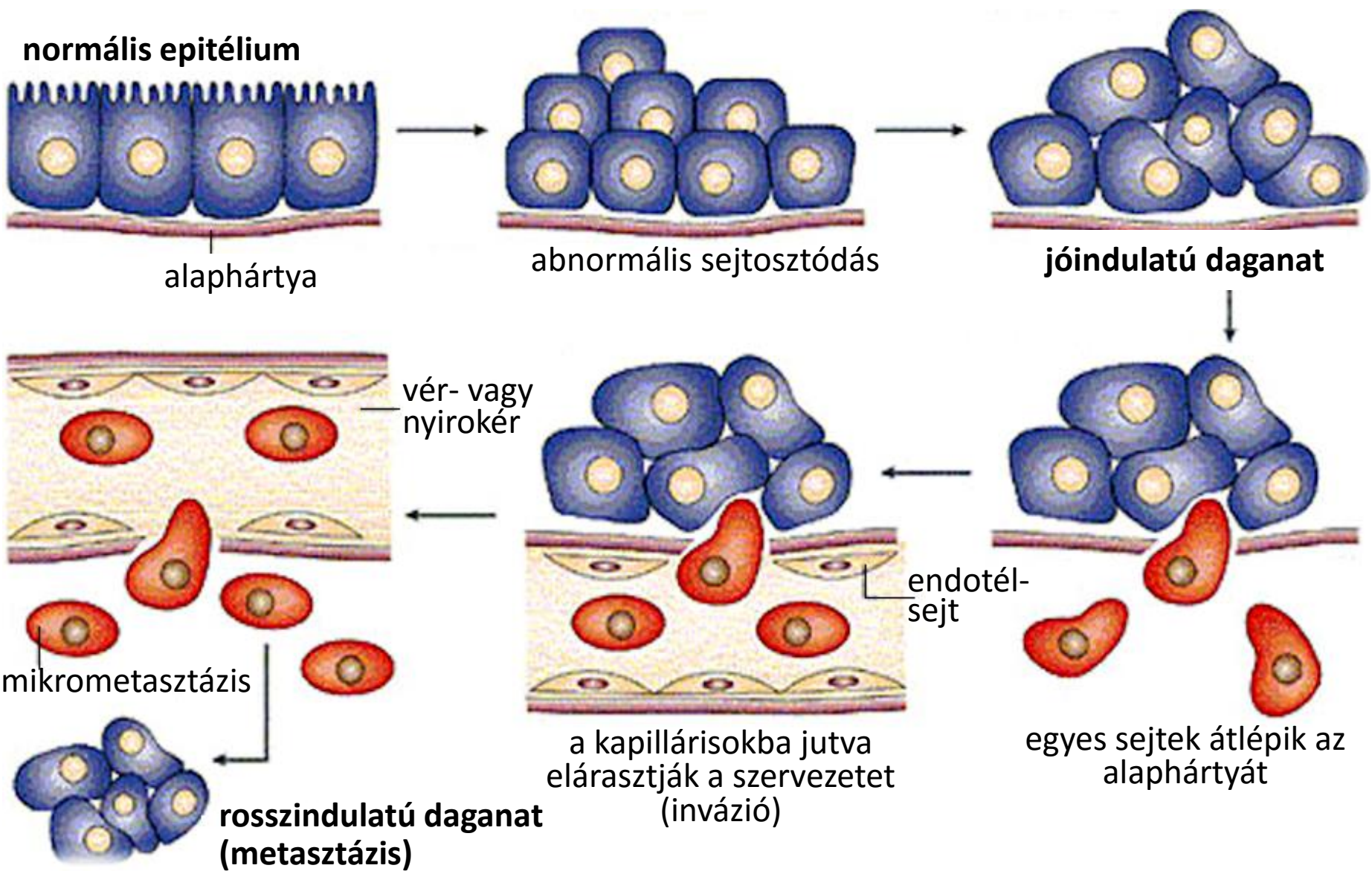
malignus tumor



non-Hodgkins
limfóma metasztázisai

Akkor beszélünk rákos elváltozásról, ha a daganatos sejtek képesek elhagyni keletkezésük helyét (invazívak), és másodlagos daganatokat (metasztázisokat) képeznek.

A metasztázis lépései



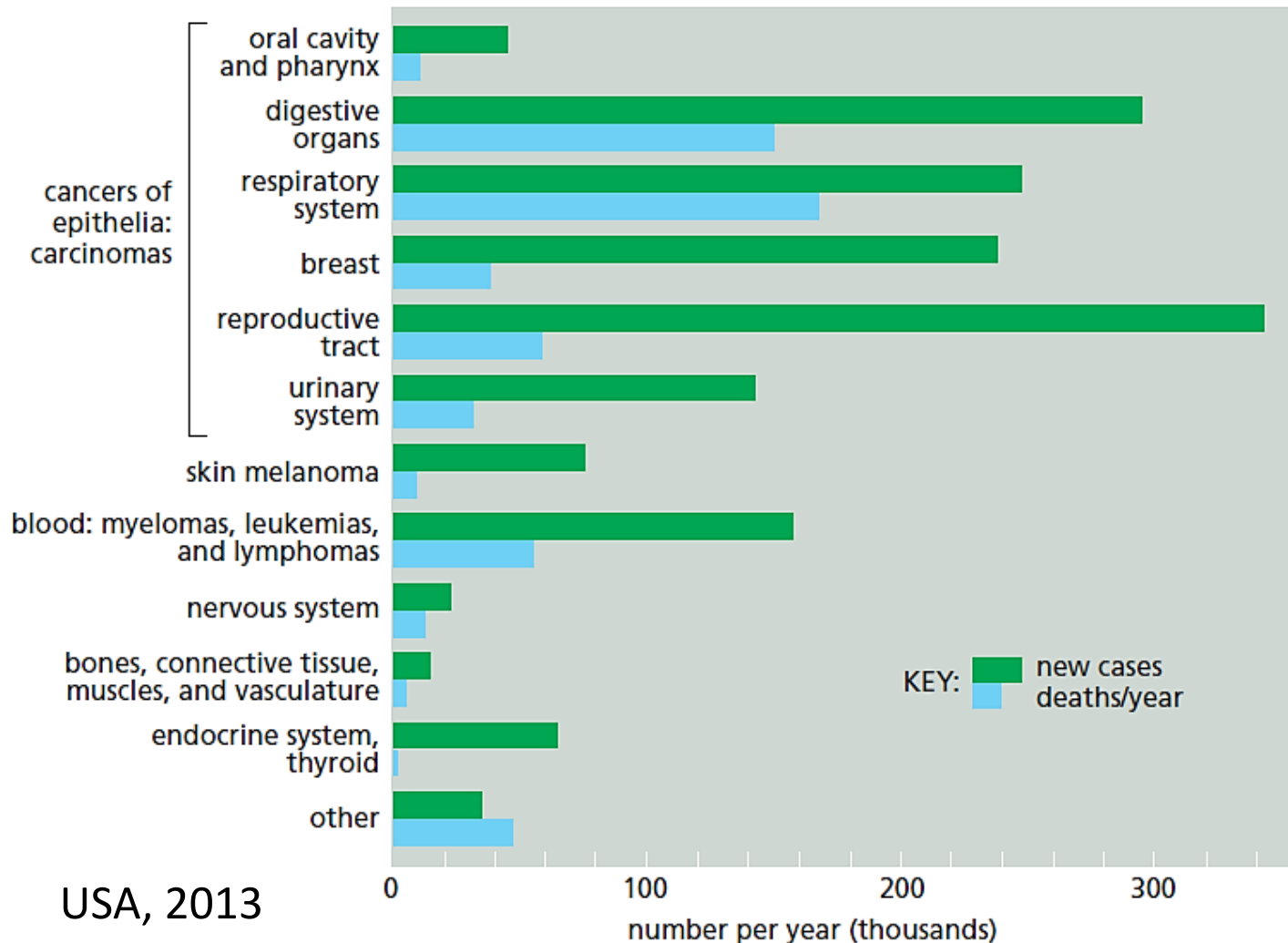
Fogalmak

Karcinóma: epitheliális eredet – a leggyakoribb!!

Szarkóma: kötőszöveti ill. izomszöveti eredet

Leukémia, limfóma (vér és nyirokszövet)

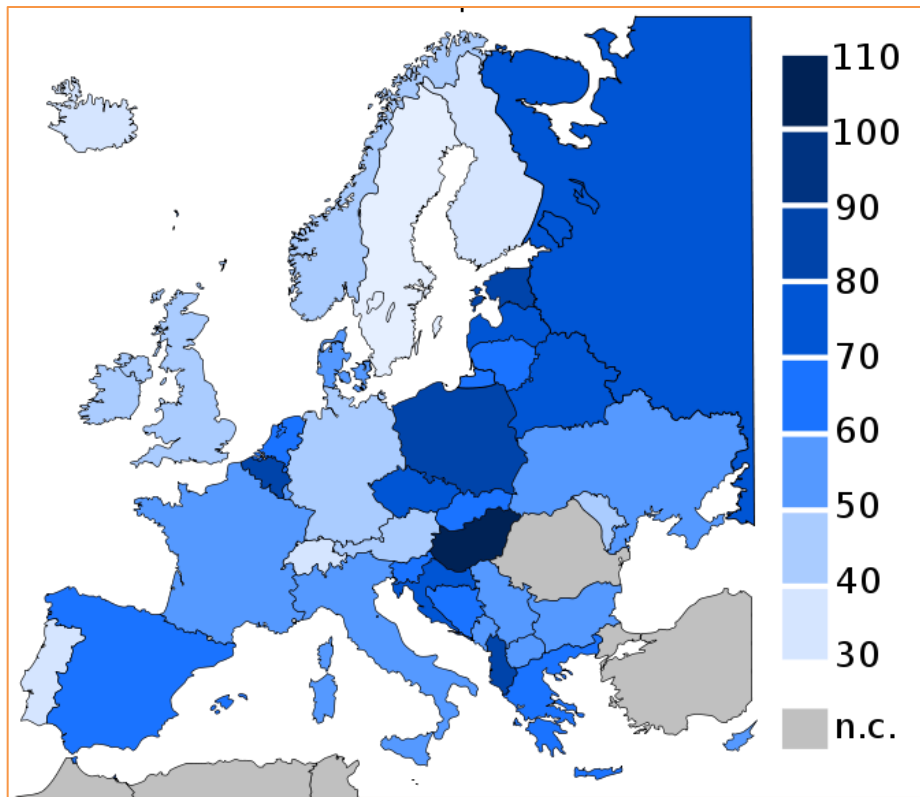
Az USA-ban, 2013-ban rákban
elhunytak/összes elhalálozás:
22,5%, 584881/2596993 fő



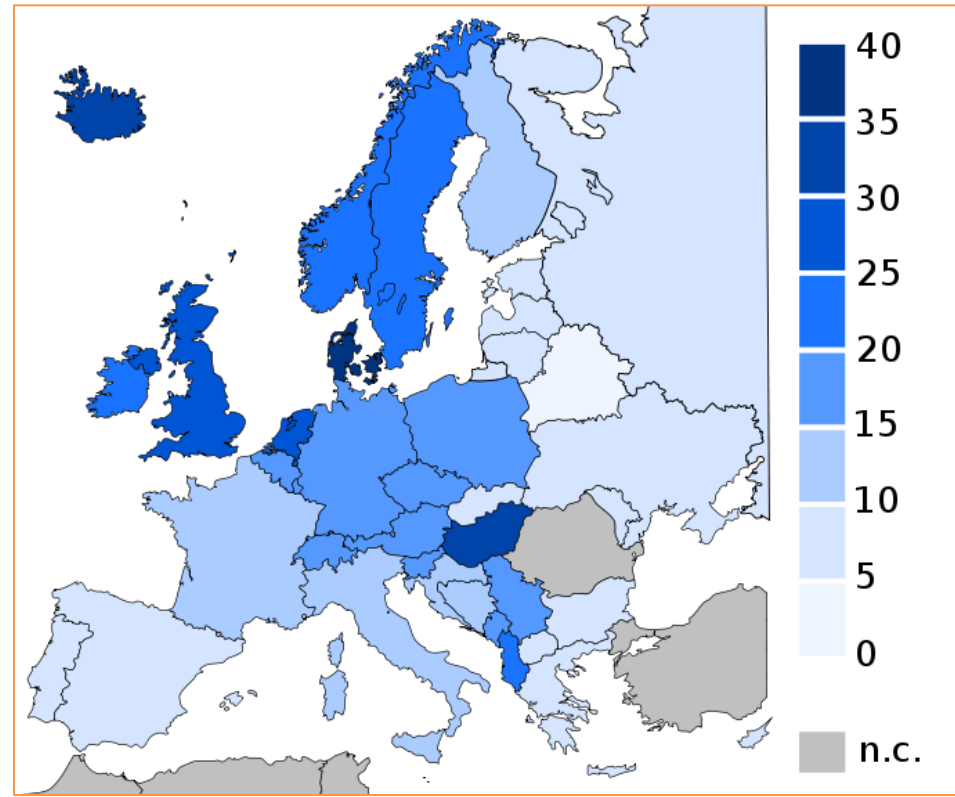
És Magyarországon, 2013-as adatok alapján:

- Az ebben az évben elhunytak 26,25%-a daganatban halt meg (33274/126778 fő)
- Közülük 26% alsó légúti, elsősorban tüdőrákban (8591/33274 fő)
férfiak esetében: 30%, 5418/18060 fő
nők esetében: 21%, 3173/15214 fő
- 15% pedig vastag/végbélrákban (5107/33274 fő)
- férfiak esetében: 15,9%, 2865/18060 fő
nők esetében: 14,7%, 2242/15214 fő
- A harmadik a sorban nőknél a mellrák (14%, 2167/15214 fő),
férfiaknál a prosztatatarák (6,7%, 1211/18060 fő)

A tüdőrák miatti elhalálozás mértéke Európában...



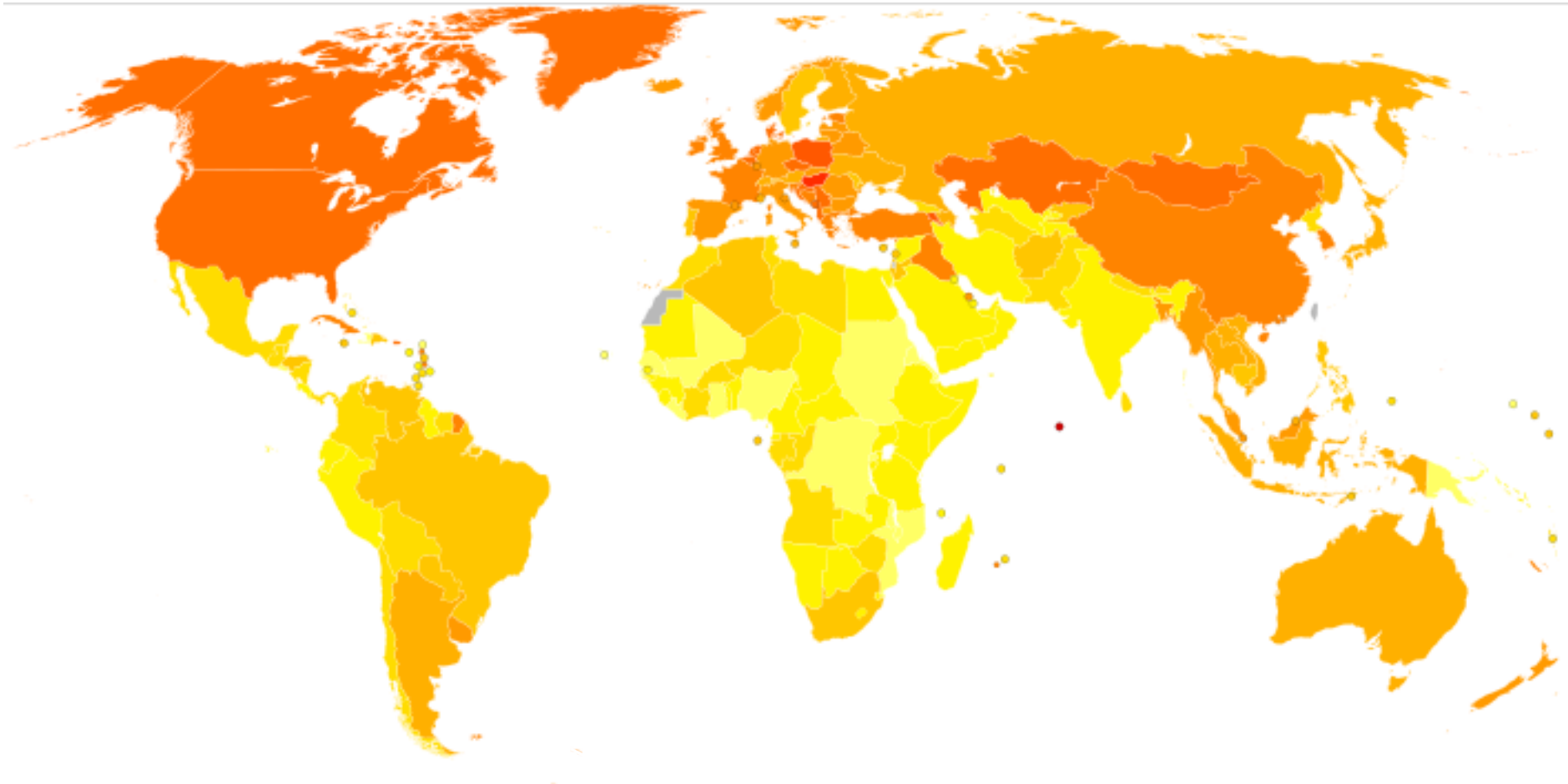
A tüdőrák mortalitása Európa férfi lakossága körében (2006)



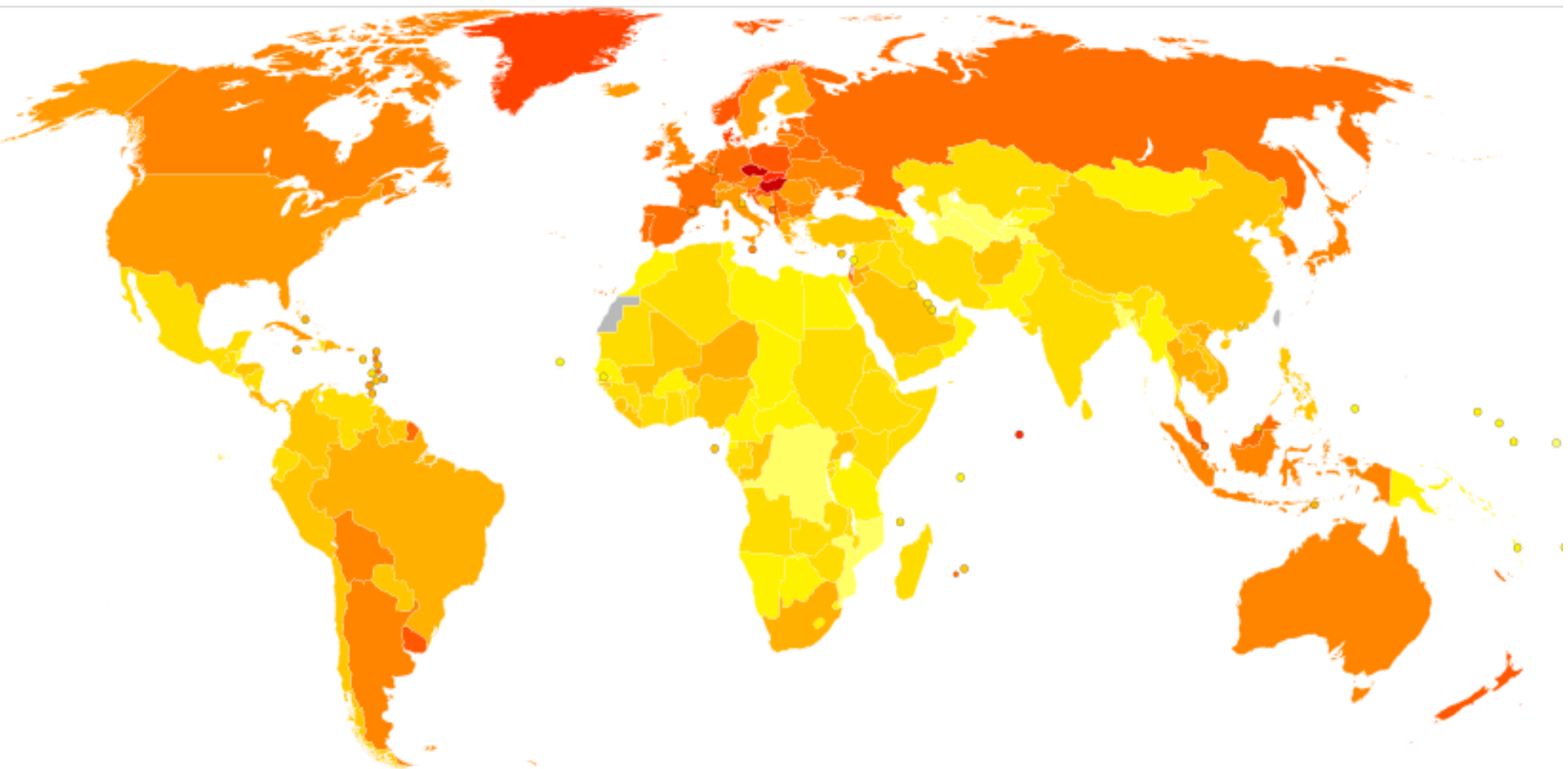
A tüdőrák mortalitása Európa női lakossága körében (2006)

és a világon...

Age-standardized death from tracheal, bronchial, and lung cancers per 100,000 inhabitants in 2004



A vastag- és végbélrák esetében pedig...

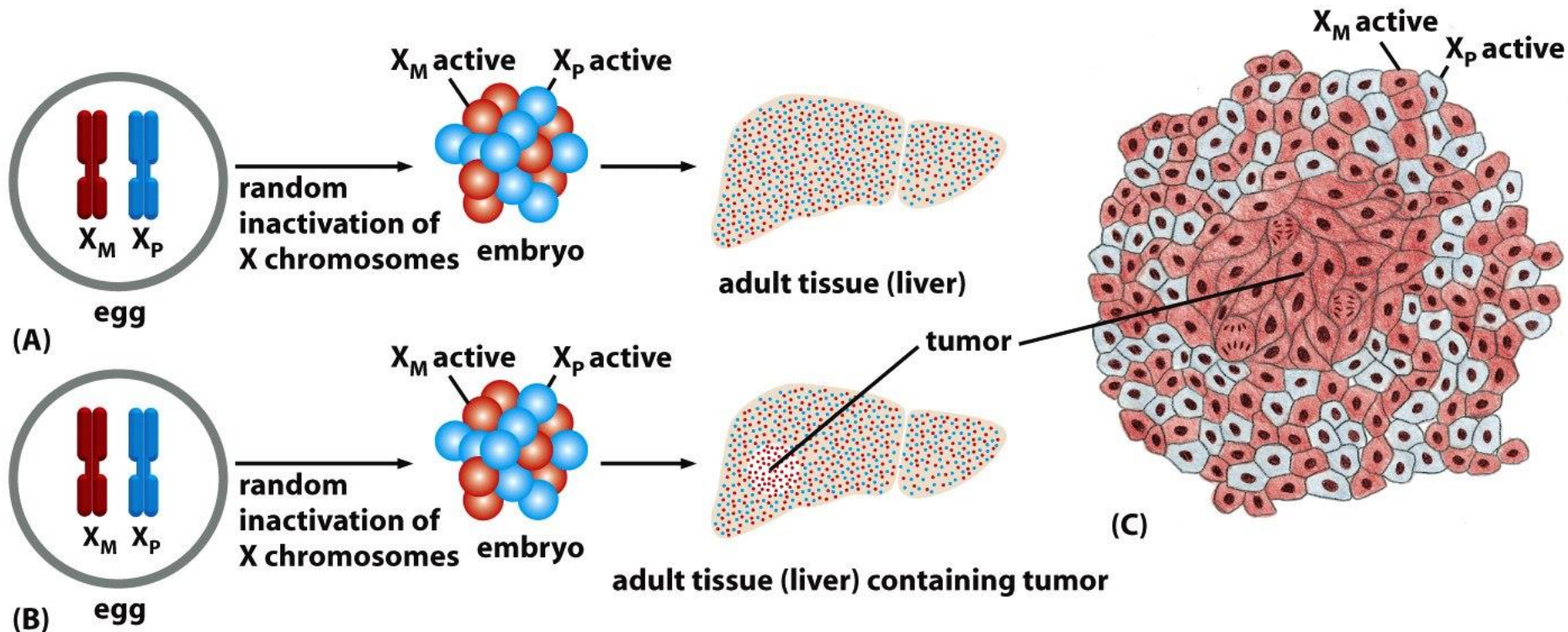


https://en.wikipedia.org/wiki/Colorectal_cancer

Frissebb adatok: <http://globalcancermmap.com/>

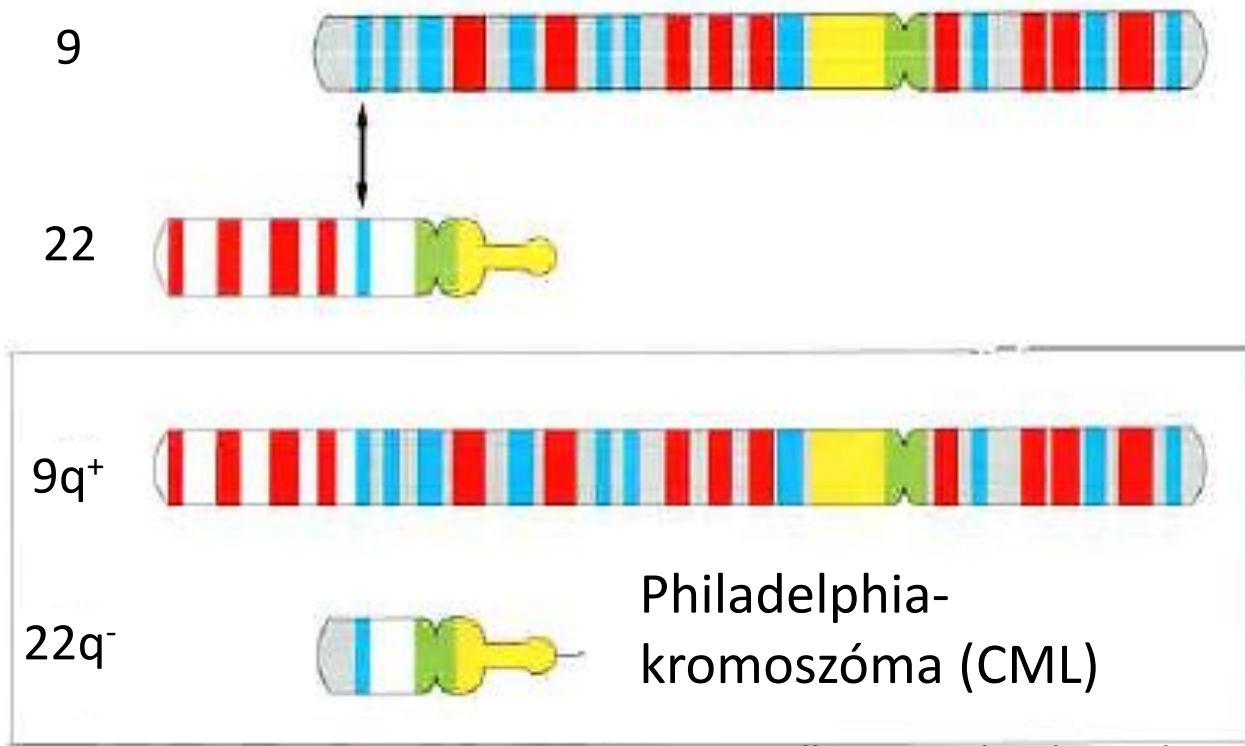
A legtöbb rák egyetlen abnormalis sejtől ered – a daganatok monoklonális eredetűek

X-kromoszóma-inaktiváció: A női szervezetben a korai embrionális fejlődés során (véletlenszerűen) eldől, hogy melyik X kromoszóma inaktiválódik, egy szervben belül is a sejtek egy részében az egyik, a többiben a másik. Egy adott tumor sejtjeiben mégis mindig ugyanaz az X kromoszóma inaktiválódott (G6PD-teszt)



A legtöbb rák egyetlen abnormális sejtből ered – a daganatok monoklonális eredetűek

Reciprok transzlokáció pontos helye: A krónikus mielogén leukémiát (CML) az esetek többségében a 9. és 22. kromoszómák közötti reciprok transzlokáció okozza. Bár a különböző páciensek leukémiás sejtjeiben akár több száz bázispár különbség is lehet a transzlokáció pontos helyében, az egy páciensből izolált sejtekben ugyanannál a bázisnál történt az átrendeződés.



A rákos sejtek szomatikus mutációkat tartalmaznak

- A DNS-károsító anyagok (mutagének) egyben karcinogének is (Ames-teszt!)
- A DNS-t javító mechanizmusok károsodása (pl. *Xeroderma pigmentosum*) → több mutáció → nagyobb valószínűséggel daganat

Egyetlen mutáció nem elég a rák kifejlődéséhez

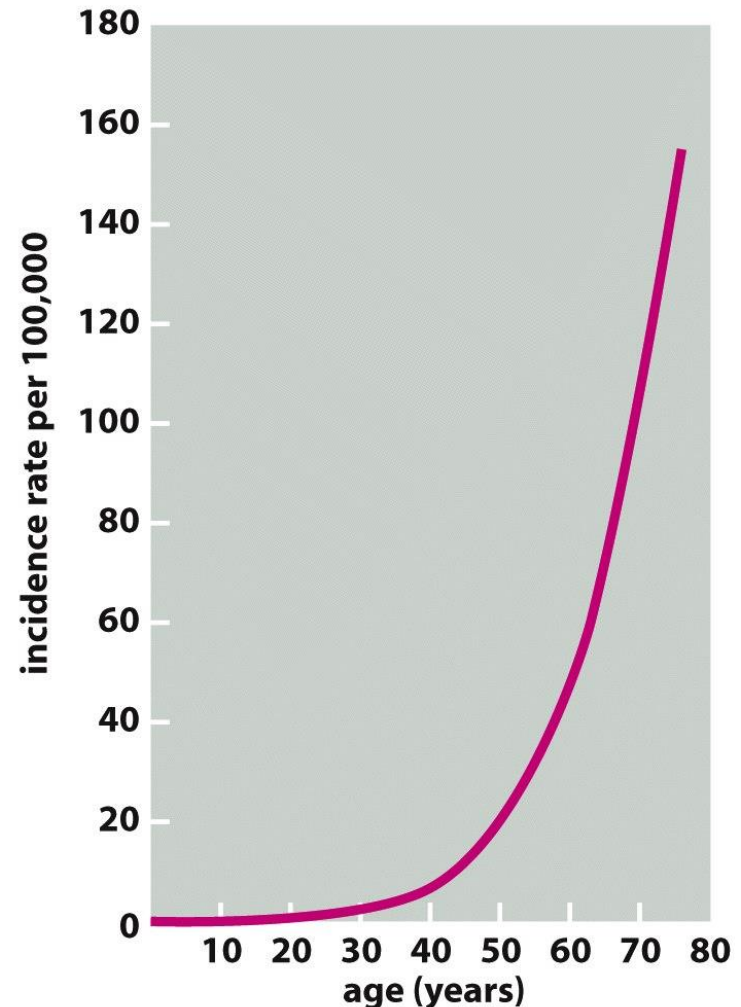
- Gyakorisága általában életkorfüggő

A vastagbélrák előfordulásának aránya
Angliában az életkor függvényében

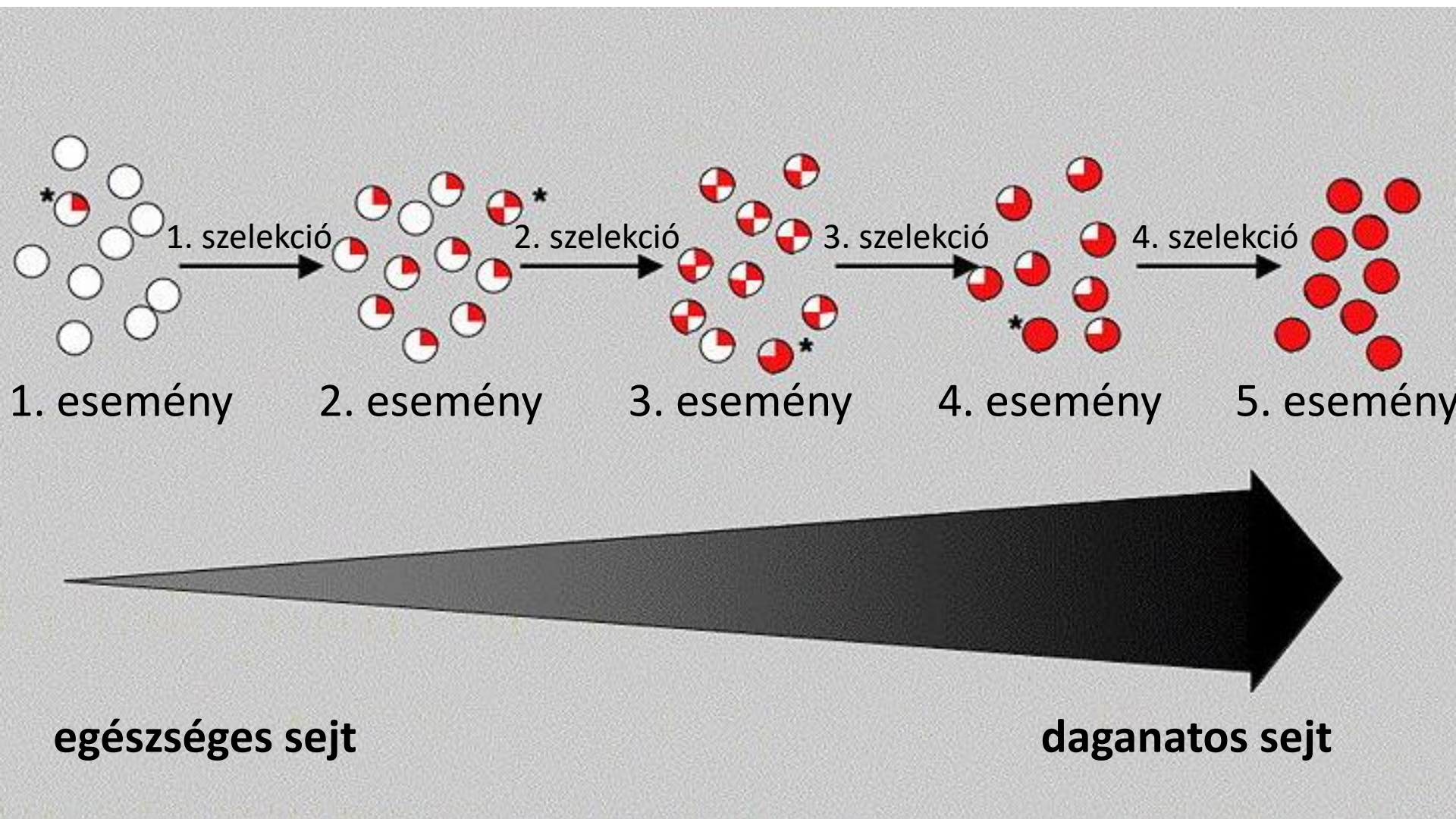


- a mutagének hatása dóziszfüggő

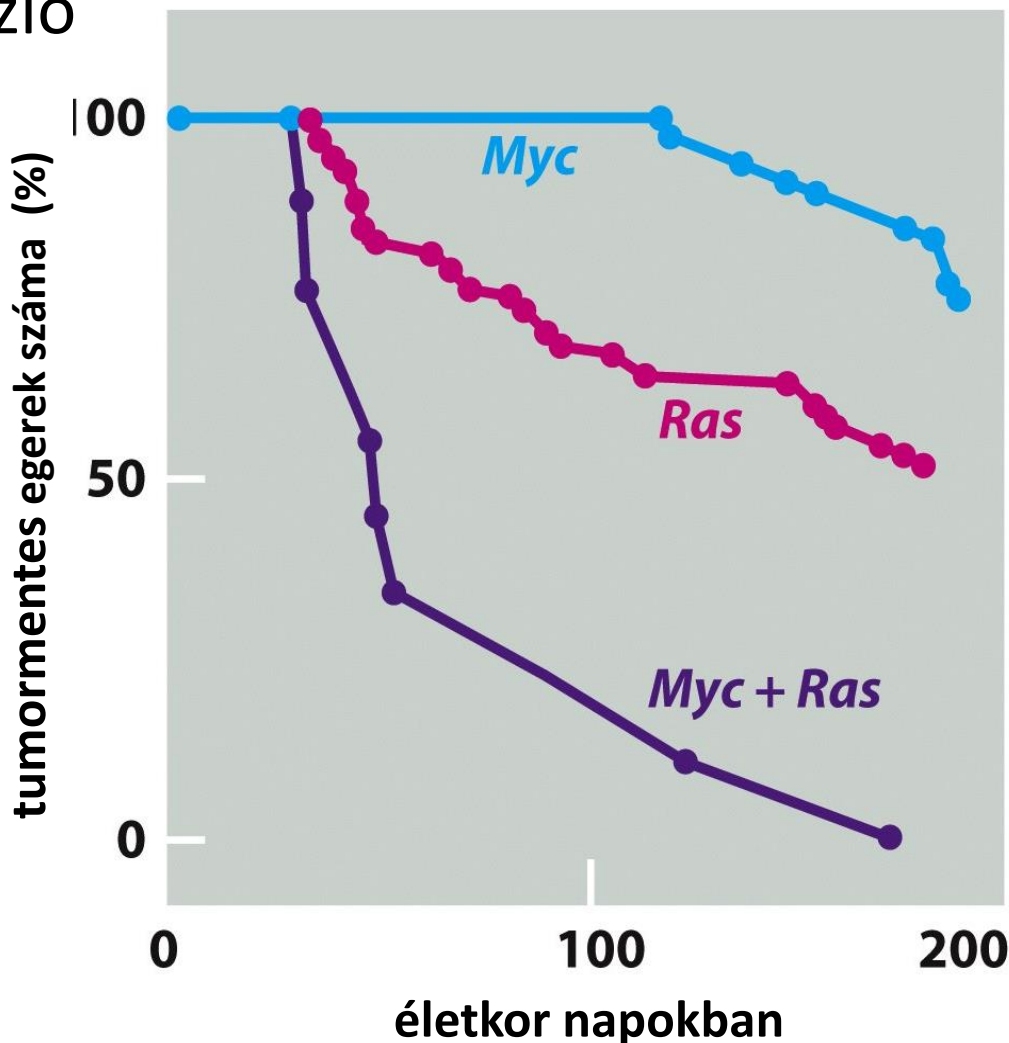
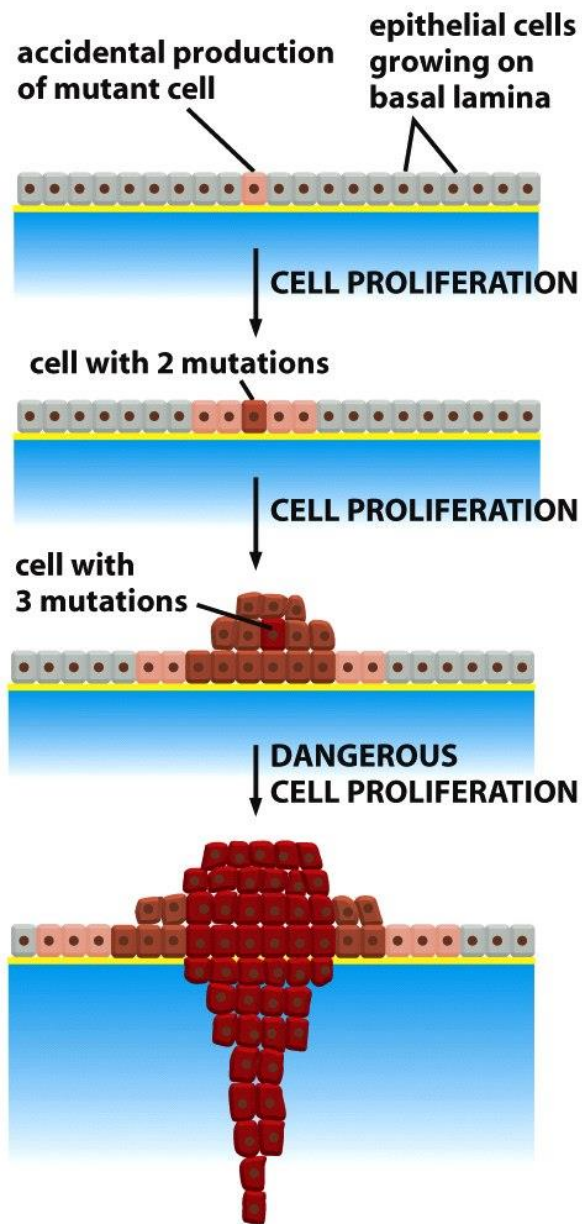
- Állatmodellen: genetikailag módosított, egyetlen rákkeltő mutációt hordozó egér: csak hónapok múlva, elszórtan jelentkezik tumor



A rák fokozatosan fejlődik, egyre több mutációt begyűjtő sejtekből - tumorprogresszió



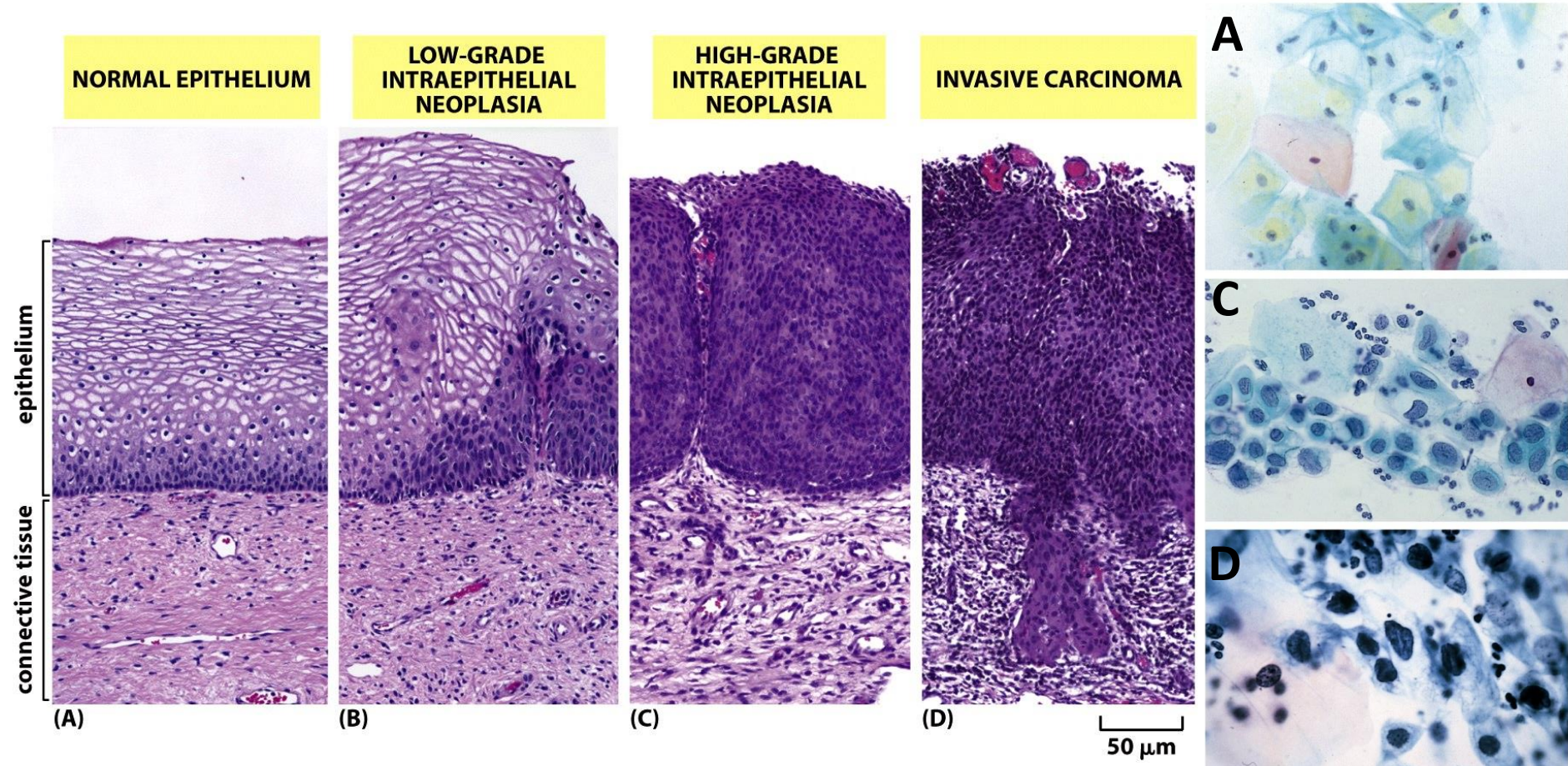
A rák fokozatosan fejlődik, egyre több mutációt begyűjtő sejtekből - tumorprogresszió



Egérmodellen: kétféle daganatkeltő mutációt hordozó egerekben sokkal gyorsabban fejlődik ki a tumor, mint azokban, akik csak az egyiket hordozzák

A tumorok kialakulása időben elhúzódó folyamat - tumorprogresszió

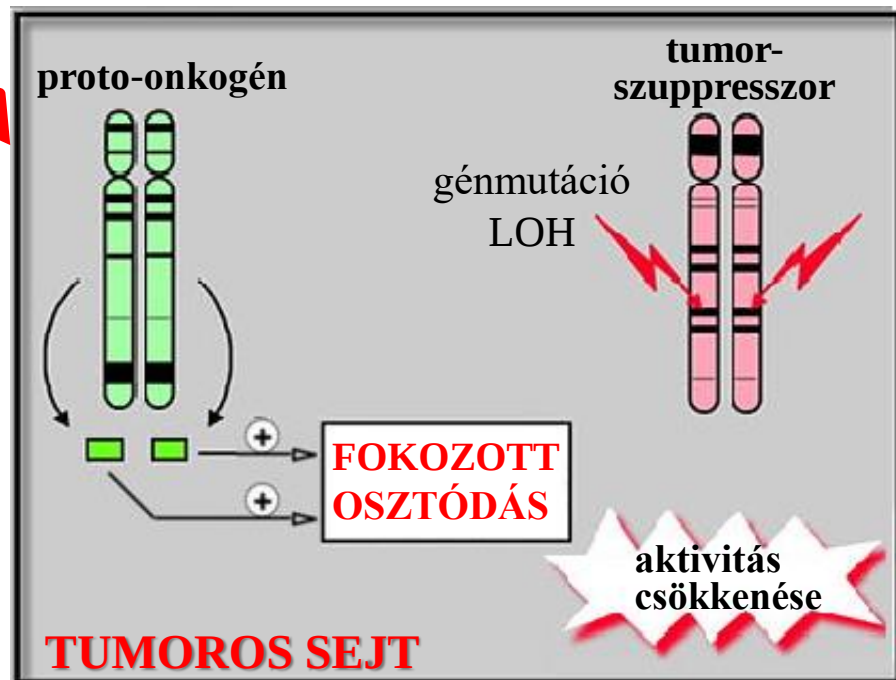
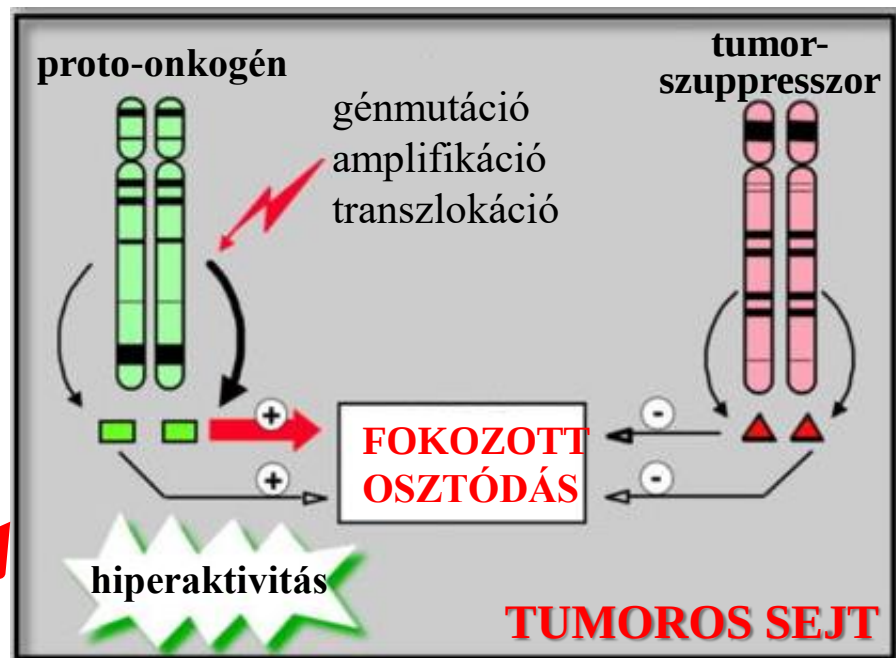
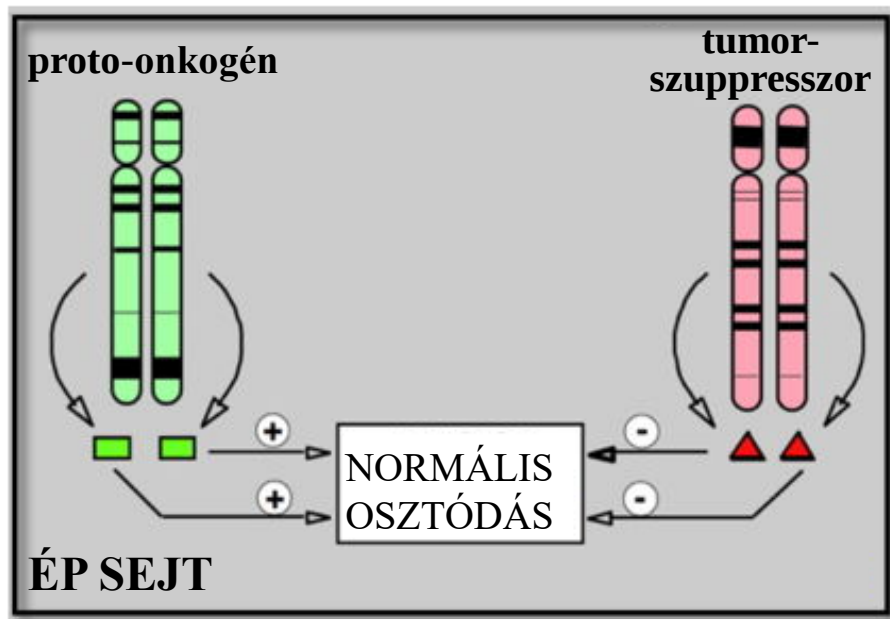
A fejlődés időt igényel, egyes esetekben már jól leírt stádiumok – korai detektálással néhány rák megelőzhető



Méhnyakrák fejlődési stádiumai

A daganatképződés genetikája

A daganat kialakulásában kritikus szerepet játszó gének két fő csoportba oszthatóak a sejtosztódásra gyakorolt hatásuk alapján



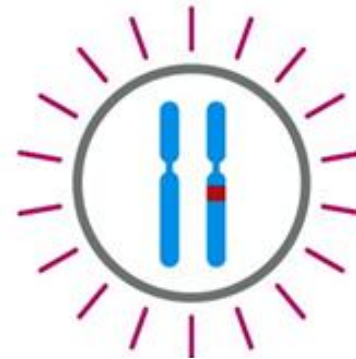
A proto-onkogének és a tumor-szuppresszorok **eltérő** típusú mutációja vezethet daganathoz

funkciónyeréses mutáció



ép sejt

egyetlen mutáció hatása



A funkciónyeréses mutáció **onkogént** hoz létre

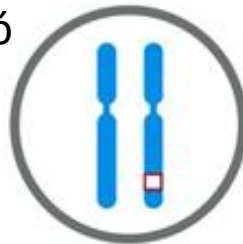
A daganat-
fejlődéshez
vezető út

funkcióvesztéses mutáció



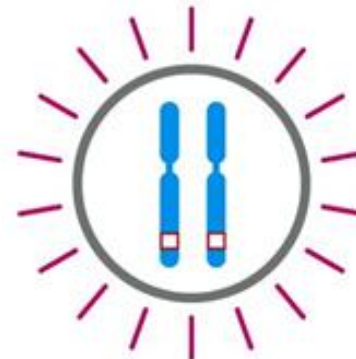
ép sejt

1. mutáció



nincs hatása

2. mutáció



Általában két inaktiváló mutáció hatására szűnik meg a **tumor-szuppresszor gén** funkciója

Onkogének

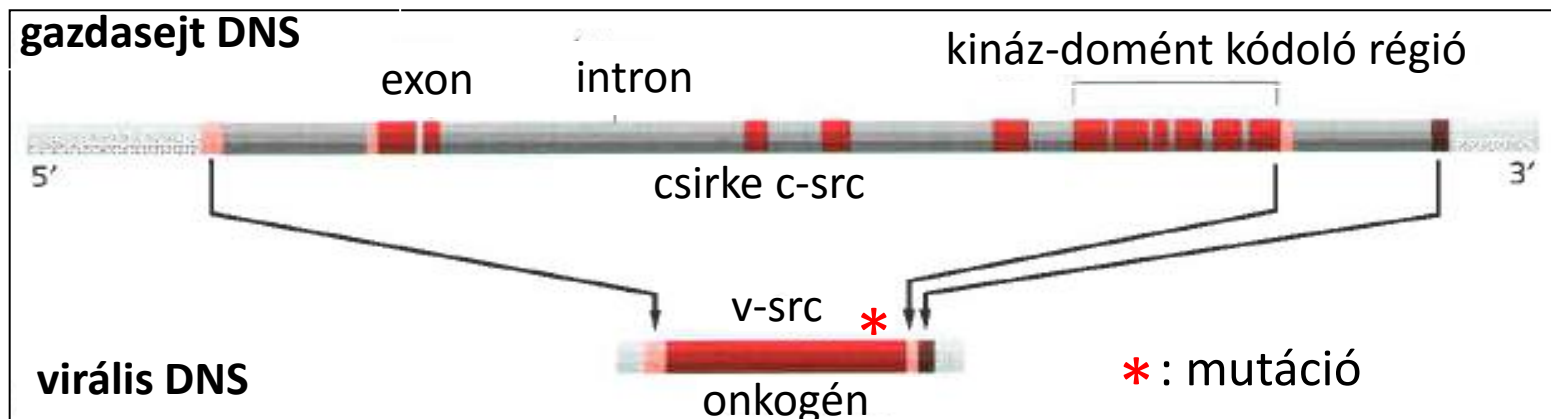
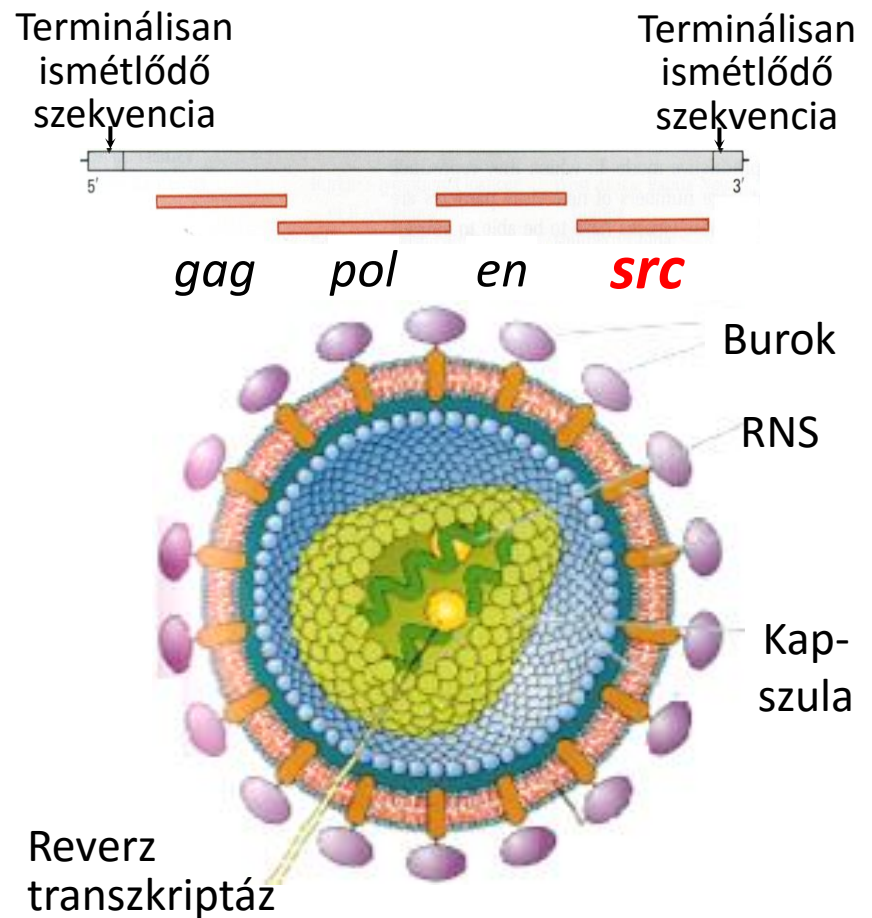
Tumort kiváltó retrovírusokban
azonosítottak először onkogéneket:

Rous-szarkóma vírus
(v-src)

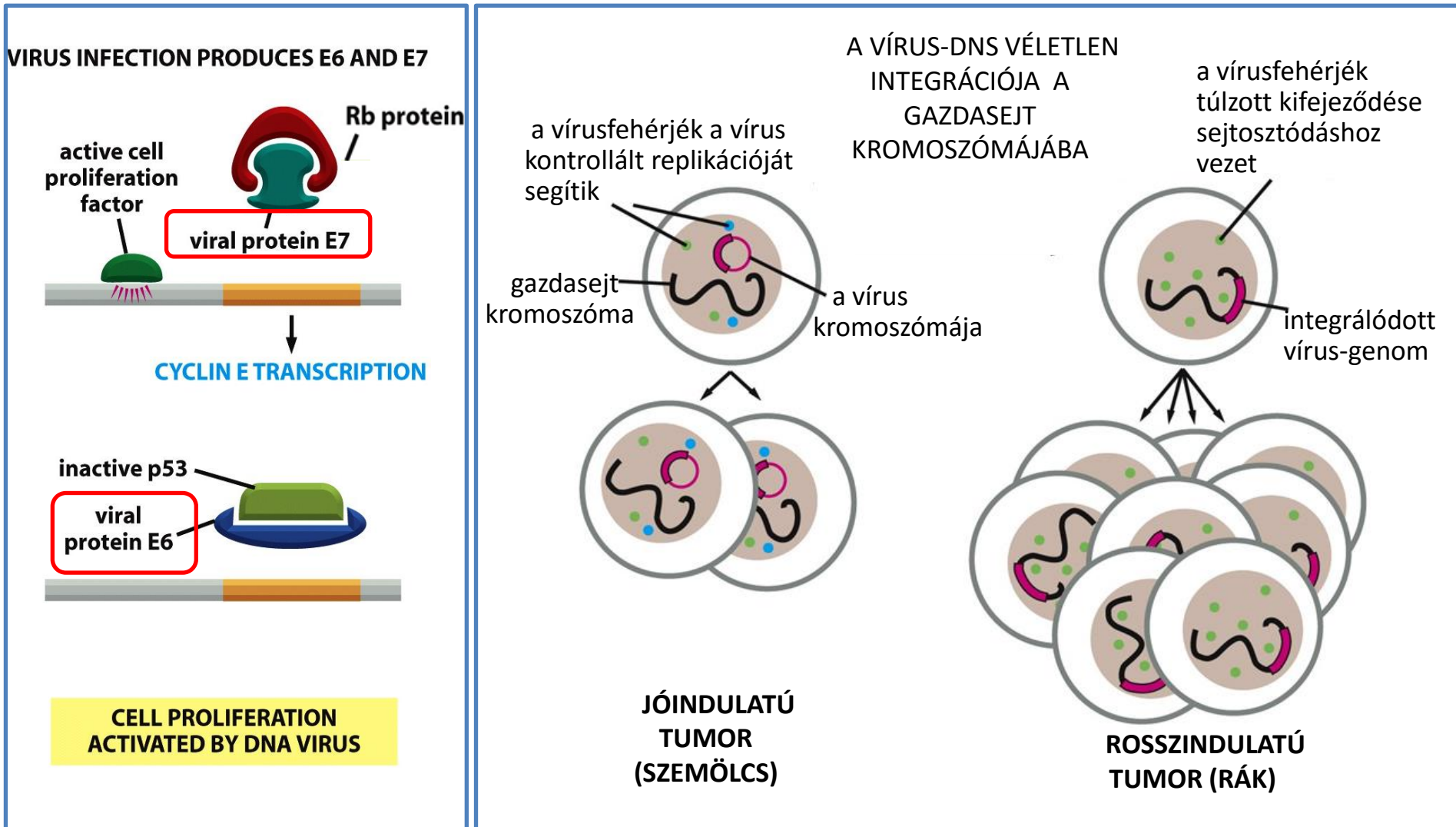


1975: c-src!

Src: citoplazmatikus tirozin kináz,
sejtosztódást serkentő jelátviteli
utak szereplője

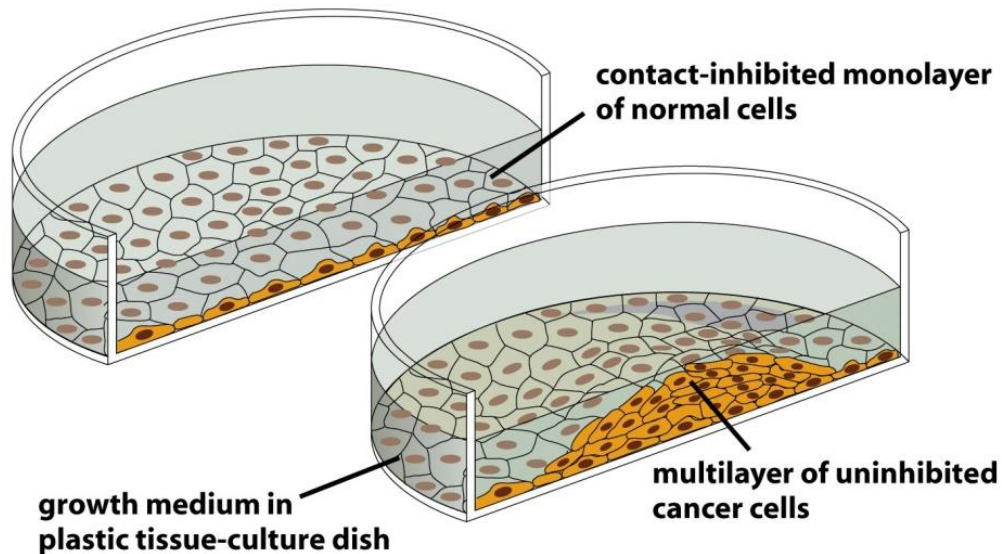


Hogyan járulhat hozzá a papillómavírus a méhnyakrák kialakulásához?



Onkogének azonosítása

- Onkogén azonosítása: a genomba bejuttatva érvényesül a hatása
- Bizonyos esetekben kapcsolatba hozható látható kromoszomális átrendeződéssel → lokalizáció!
- Humán tumorokból DNS-izolálás → immortalizált egér sejtenyészetbe → ha egy fragment képes volt tumorossá transzformálni a sejteket → izolálás, szekvenálás → 1982: **Ras** (kis G-fehérje, sejtosztódást serkentő jelátviteli utak szereplője. (Párhuzamosan: állati tumorvírusból is izolálták!))



Ma: több száz proto-onkogén ismert

Onkogének azonosítása

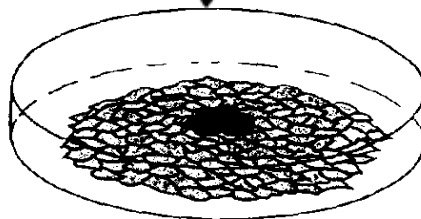
DNS, emberből származó
rákos sejtekből



Alu szekvencia

csak emberben található
retrotranszpozon

Transzformálás egér fibroblaszt sejtekbe



DNS izolálás *tumoros* egér
fibroblaszt sejtekből

Ember eredetű DNS szakasz



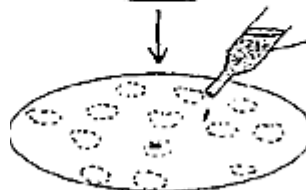
Genomikus könyvtár
fágokban

E. coli pázsiton plakkok képződnek



Southern hibridizáció
Alu próbával

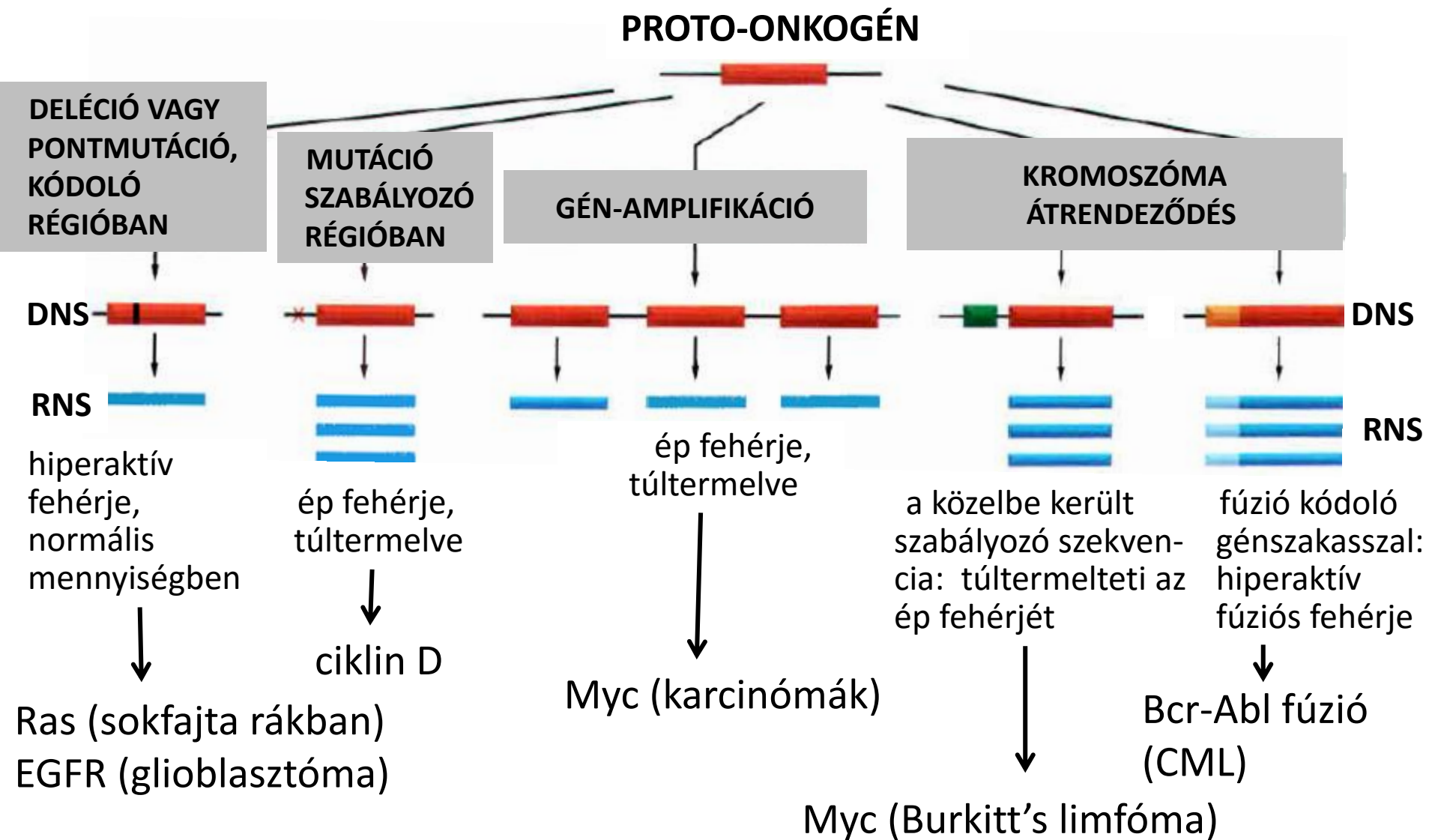
Nitrocellulóz
filter



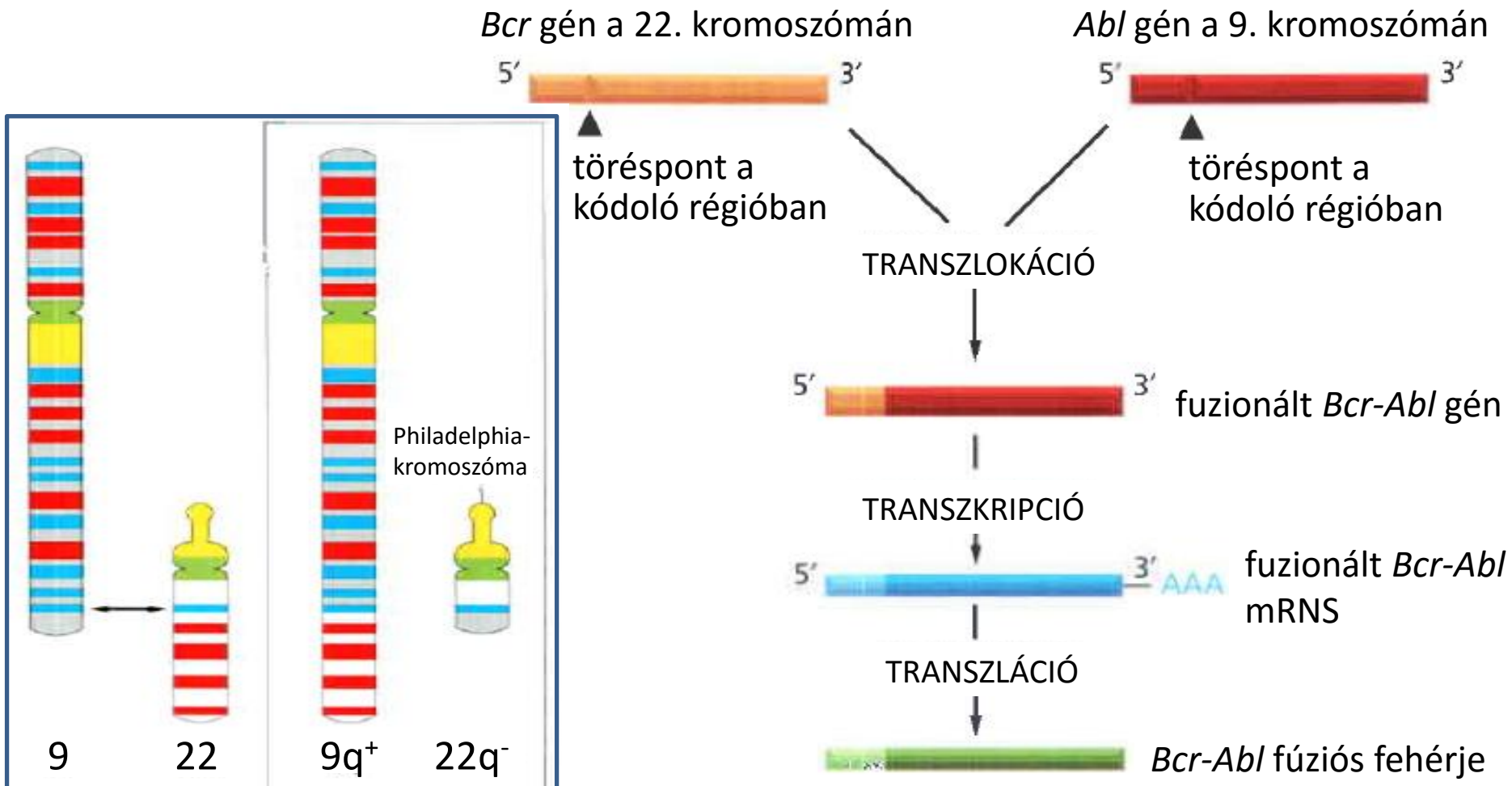
Onkogén



A proto-onkogén → onkogén átmenet okai

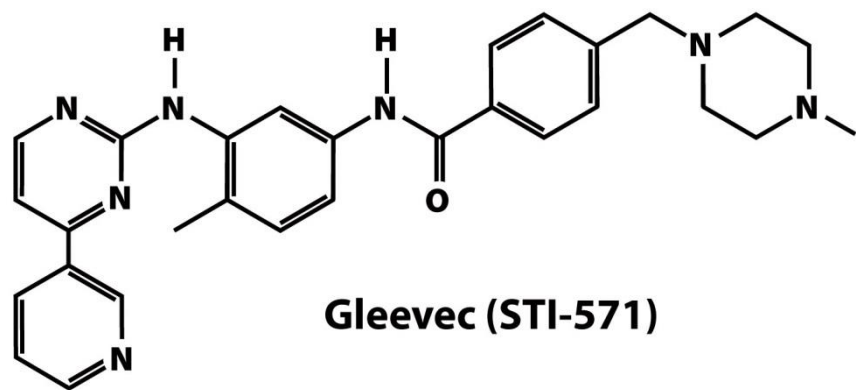


A Philadelphia-kromoszóma: A transzlokáció hatására onkogén Bcr-Abl fúziós fehérje képződik

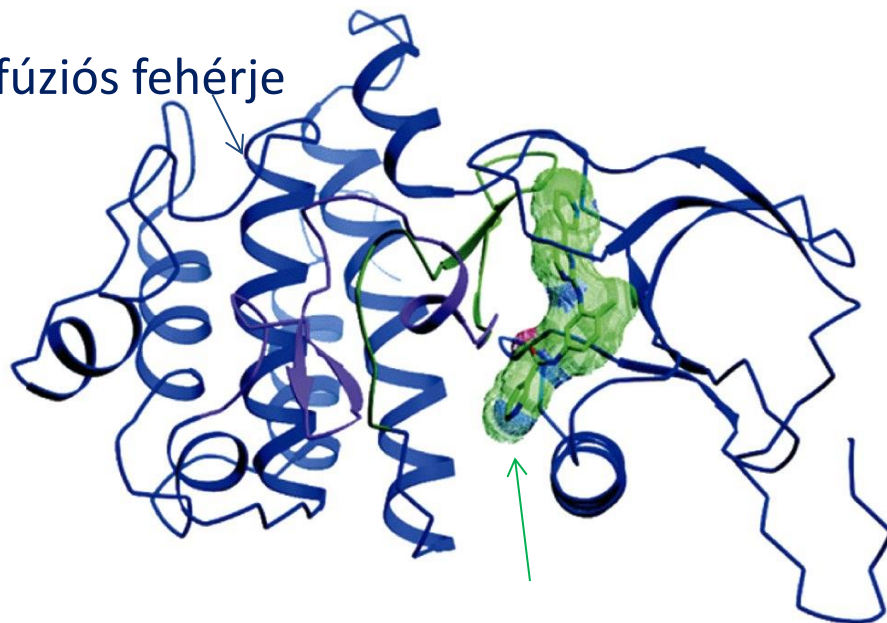


Az Abl egy tirozin kináz receptor. A fúziós fehérje megőrzi az Abl osztódást serkentő aktivitását, az Abl szabályozó doménje viszont eltűnt a transzlokáció miatt. A Bcr gén a fehérvérsejtekben fejeződik ki, így a fúziós fehérje is ezekben van jelen.

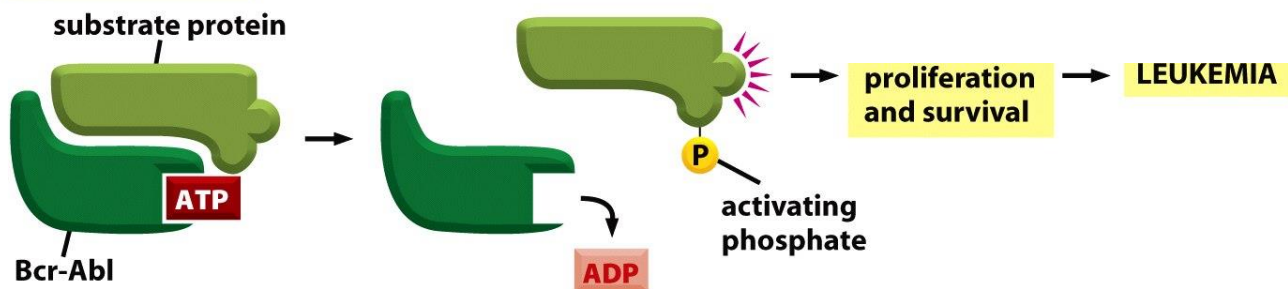
Egy sikeres szintetikus kismolekula a rák elleni küzdelemben:
a Gleevec specifikusan az onkogén Bcr-Abl fúziós fehérjét gátolja



Bcr-Abl fúziós fehérje

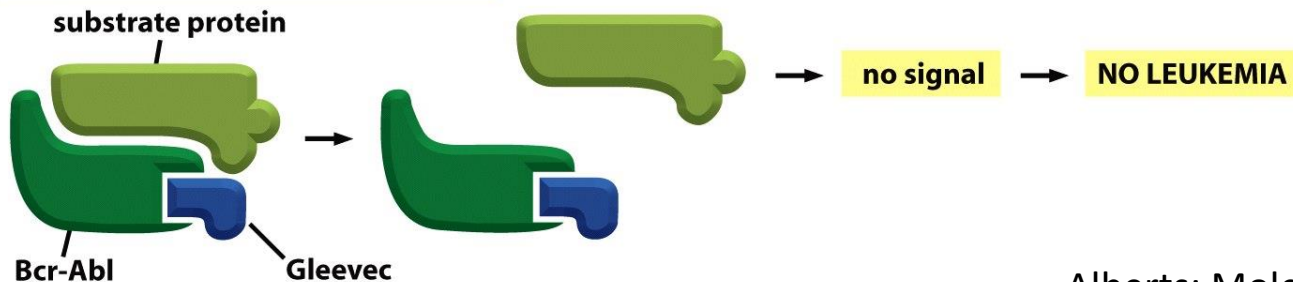


BCR-ABL ACTIVE

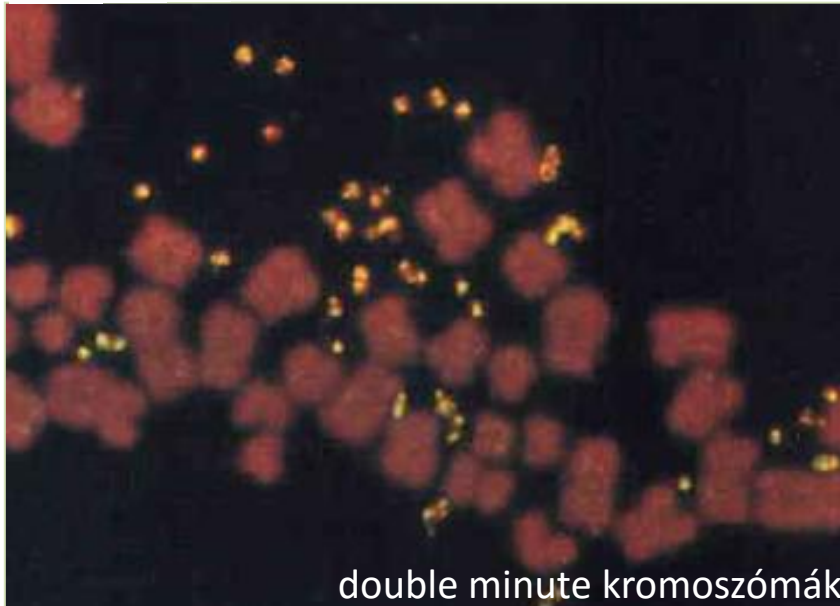
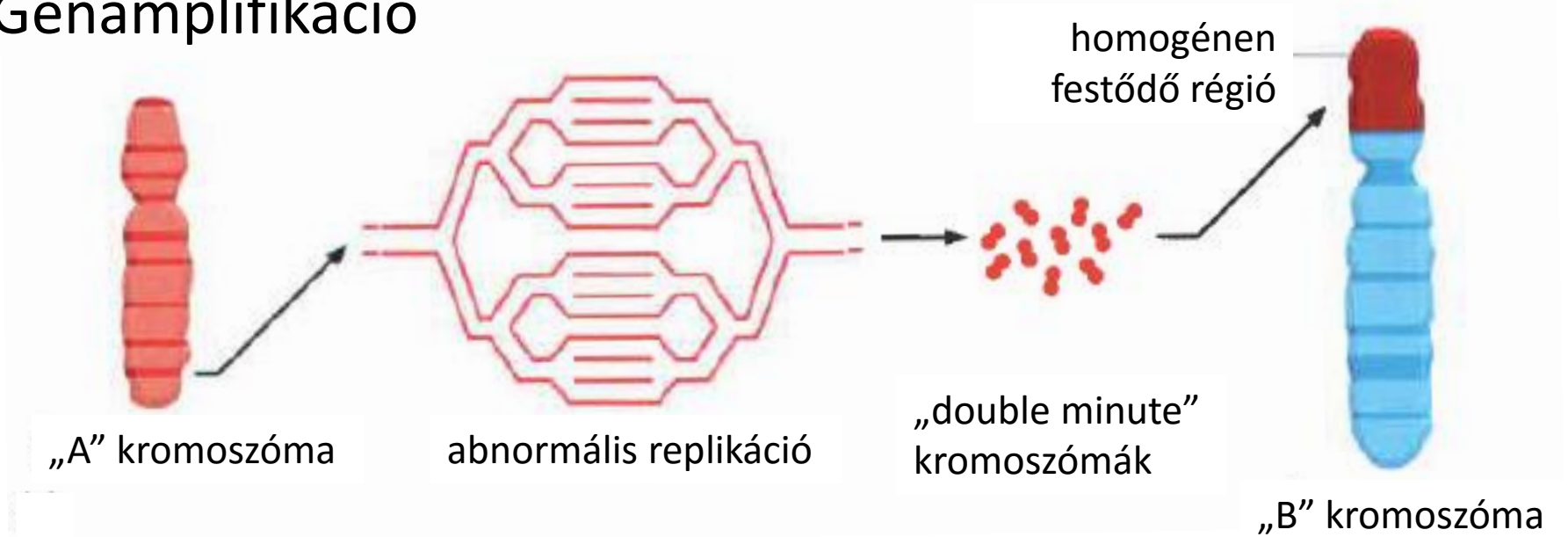


az ATP-kötő zsebbe ül

BCR-ABL BLOCKED WITH GLEEVEC



Génamplifikáció

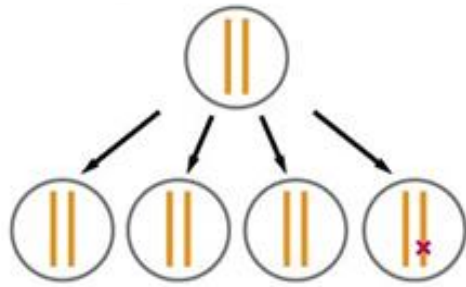


Sokszorozódott Myc proto-onkogén kimutatása *in situ* hibridizációval
(sárga: Myc, piros: kromoszómák)

Tumor-szuppresszorok

-Ritka, örökletes daganatos kórképek genetikai vizsgálata alapján: **Rb**

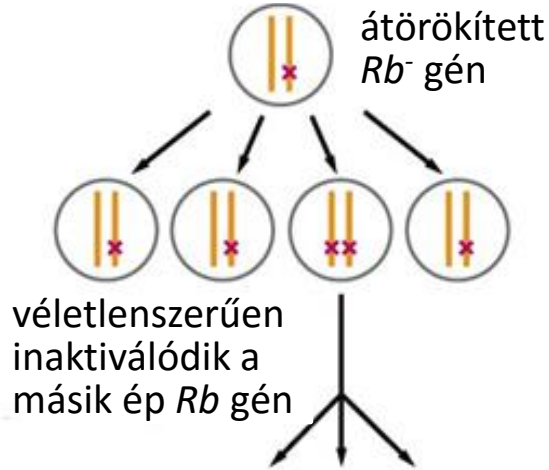
EGÉSZSÉGES EGYED



véletlenszerűen
inaktiválódik az
egyik ép *Rb* gén

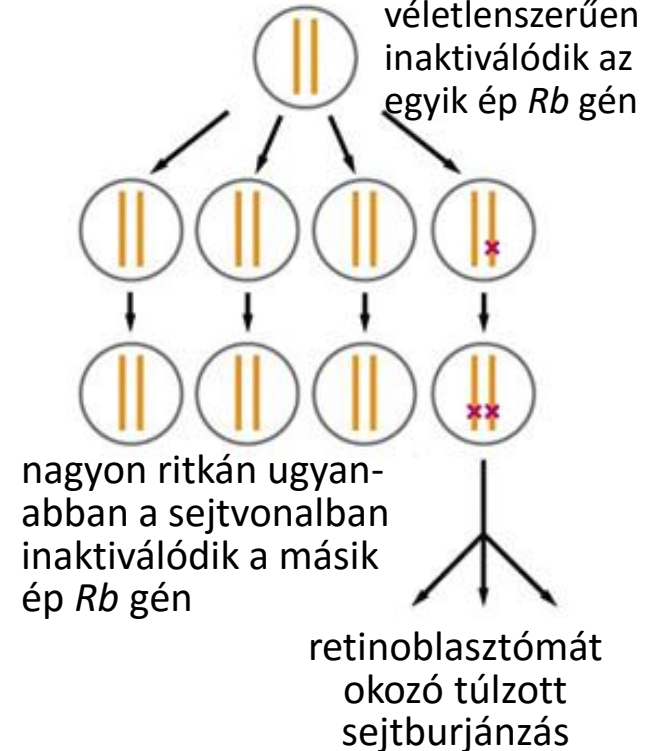
NEM FEJLŐDIK
TUMOR

ÖRÖKLETES RETINOBLASZTÓMA



A LEGTÖBB ÖRÖKLETES *Rb* MUTÁCIÓT
HORDOZÓ EGYEDBEN MINDKÉT
SZEMBEN TUMOR FEJLŐDIK

NEM-ÖRÖKLETES RETINOBLASZTÓMA

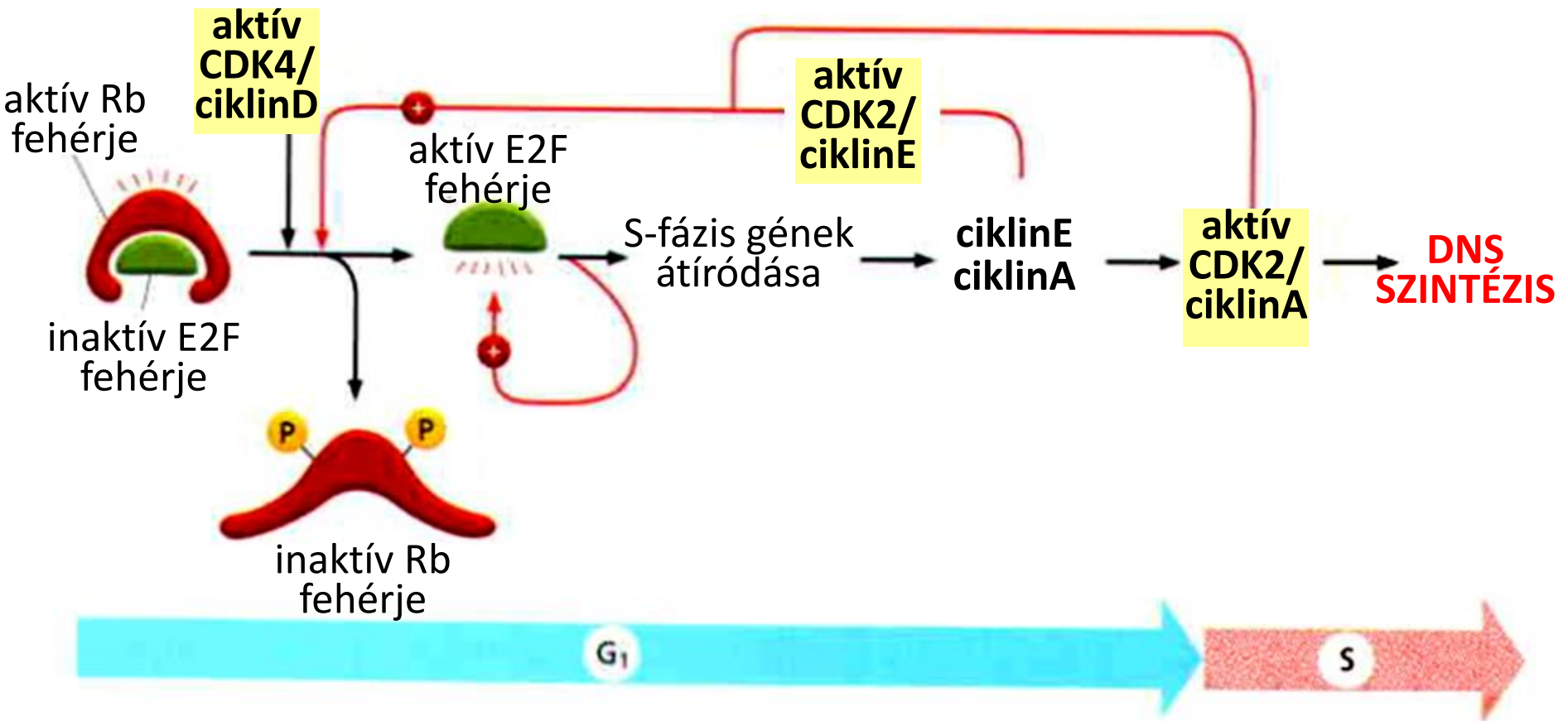


KB. 50000-BŐL EGY ESETBEN FEJLŐDIK
TUMOR, AZ EGYIK SZEMBEN

-Bizonyos esetekben kapcsolatba hozható látható kromoszomális delécióval
→ lokalizáció!

-Ma: tumoros-nem tumoros sejtek genetikai összehasonlítása (modern genomikai vizsgálati módszerekkel)

A Rb (retinoblasztóma) fehérje a sejtciklus beindulását (G1→S átmenetet) gátolja. Normális körülmények között csak a CDK4-ciklinD komplex inaktiválja

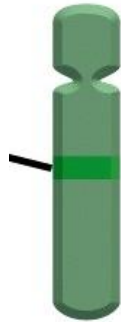


Az Rb inaktiválódása olyan CDK-ciklin komplexek kialakulásához vezet, amelyek beindítják az S fázist, a DNS replikációját. A pozitív visszacsatolások **gyors és éles G1-S-fázis átmenethez** vezetnek.

A tumor-szuppresszor funkciójának kieséséhez vezető második esemény többféleképpen bekövetkezhet

EGÉSZSÉGES SEJT, EGY KÓPIA ÉP TUMOR-SZUPPRESSZOR GÉNNEL

mutáció egy tumor-szuppresszor génben az egyik kromoszómán



ép tumor-szuppresszor génben a másik kromoszómán

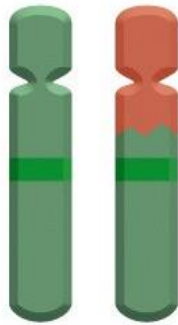
AZ ÉP GÉN ELVESZTÉSÉHEZ VEZETŐ LEHETSÉGES ESEMÉNYEK



kromoszóma-vesztés



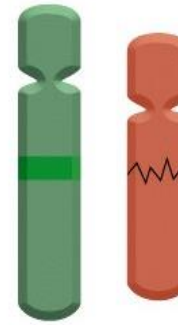
kettős mitotikus nondiszjunkció



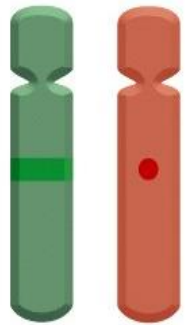
mitotikus rekombináció



génkonverzió



Az ép allél deléciója



pontmutáció az ép allélban

LOH: loss of heterozygosity, heterozigózis-vesztés

Emlékeztető: DNS-hibajavítás homológ rekombinációval

egyik (pl. anyai) homológ kromoszóma

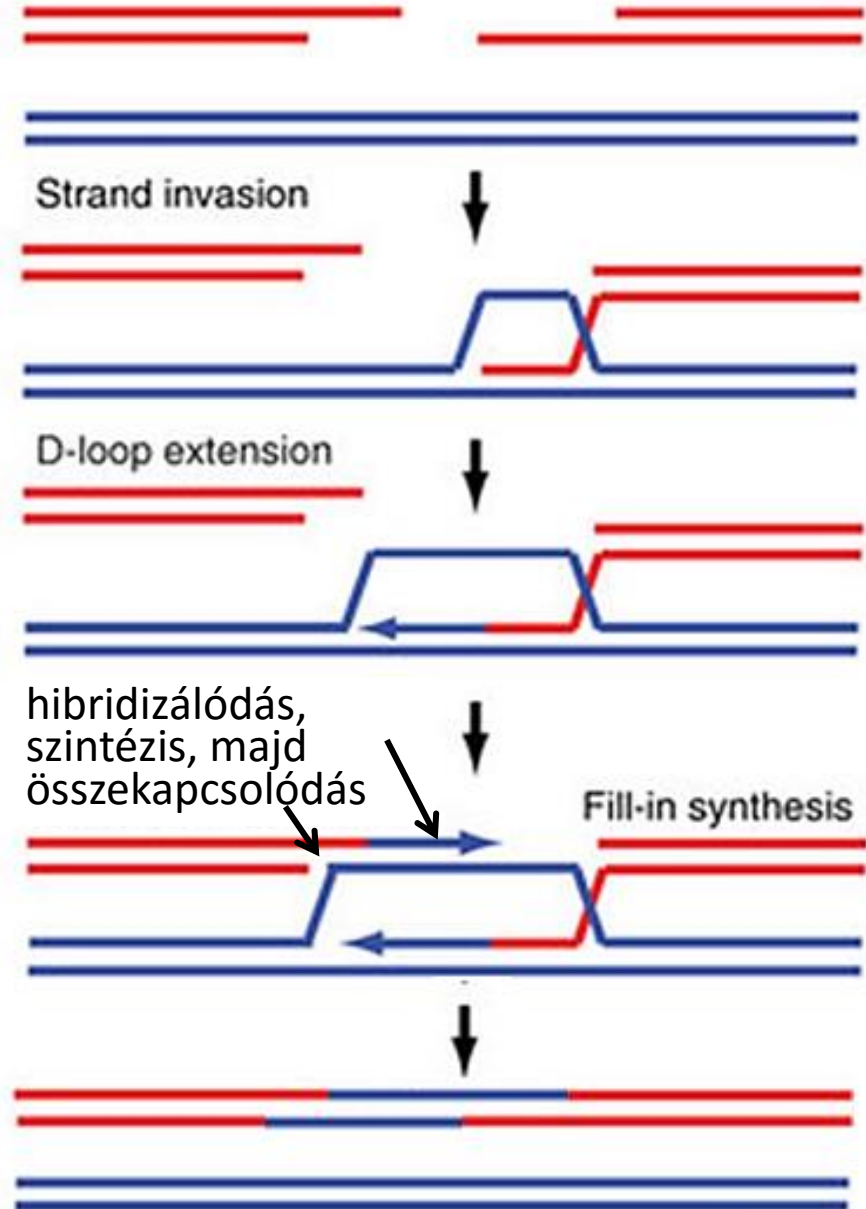
másik (pl. apai) homológ kromoszóma

Génkonverzió szomatikus sejtben:

Ha a DNS-ben kettős száltörés következik be, és a *homológ rekombinációval járó hibajavítás* nem a teljesen ugyanolyan másik leány-kromatidát, hanem a homológ, azaz a másik szülői kromoszómát veszi alapul, akkor előfordulhat, hogy a reparáció miatt egy gén addigi két allélja helyett már csak egy lesz jelen. (ritka, de lehetséges esemény).

Vagyis: **heterozigóta → homozigóta**

kettős száltöréskor

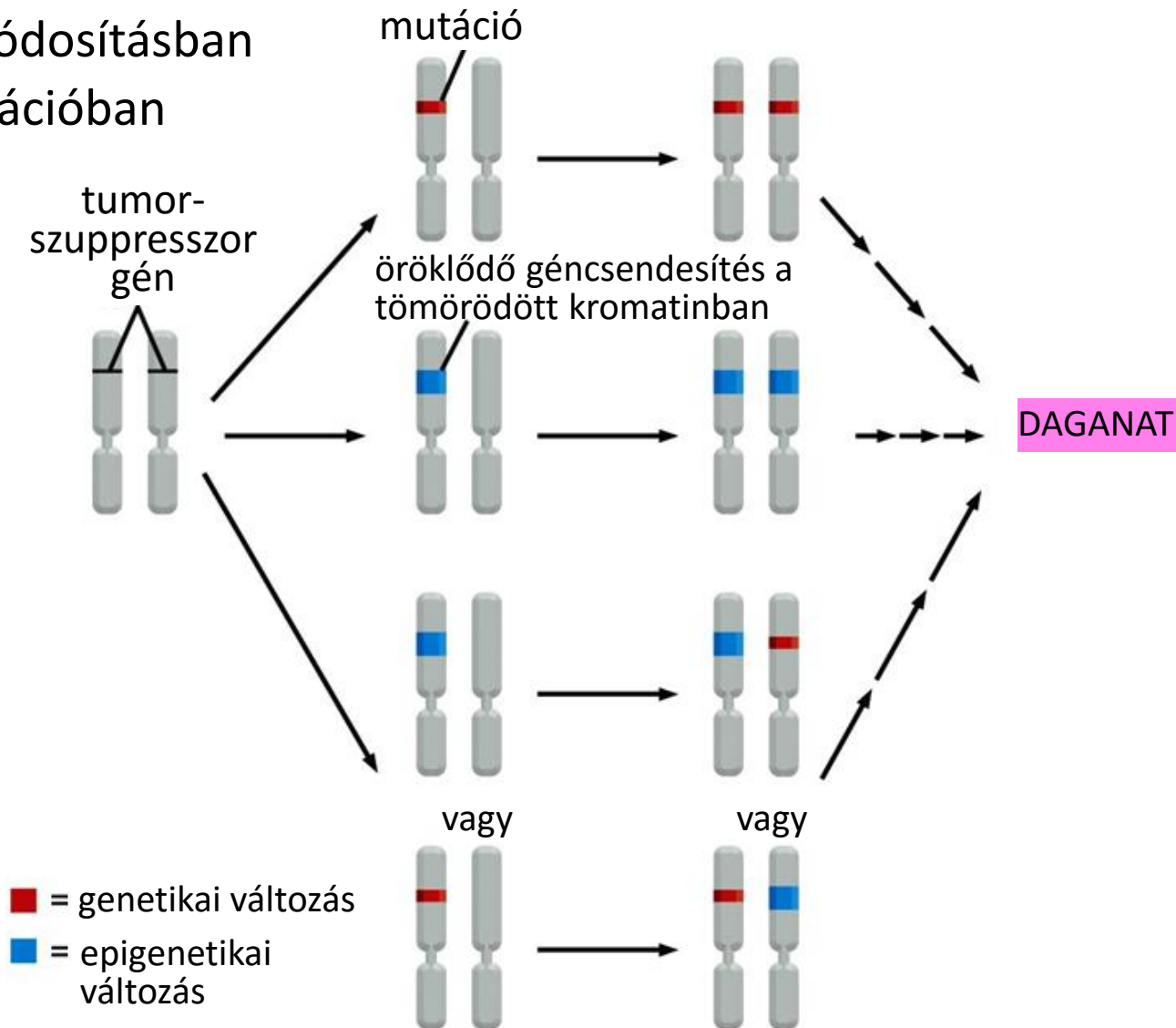


A pontmutáción és a LOH-n kívül epigenetikus inaktiváció is hozzájárulhat a tumor-suppresszor funkció elvesztéséhez

Felfedezése: a rákos sejtekben időnként szokatlanul sok a heterokromatin

→ eltérések a hiszton-módosításban

→ eltérések a DNS-metilációban



A proto-onkogéneket és a tumor-szuppresszor géneket érintő **eltérő** típusú epigenetikus változás vezethet daganathoz

egészséges sejt

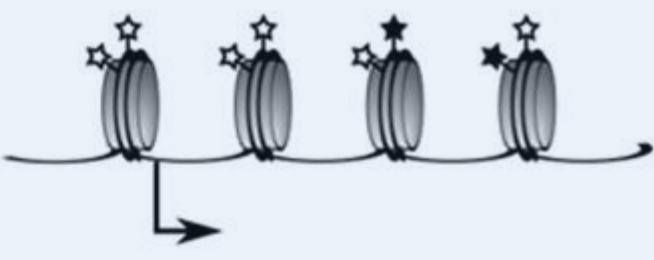
daganatos sejt

proto-onkogén: transzkripció gátolt



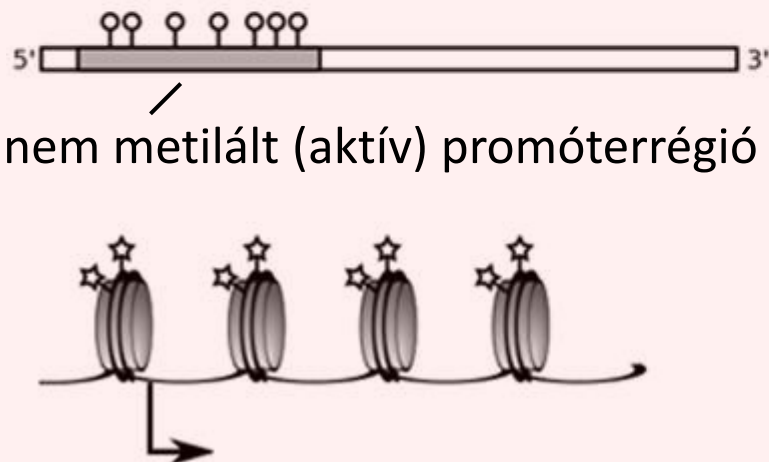
zárt kromatin-szerkezet

proto-onkogén: transzkripció aktív



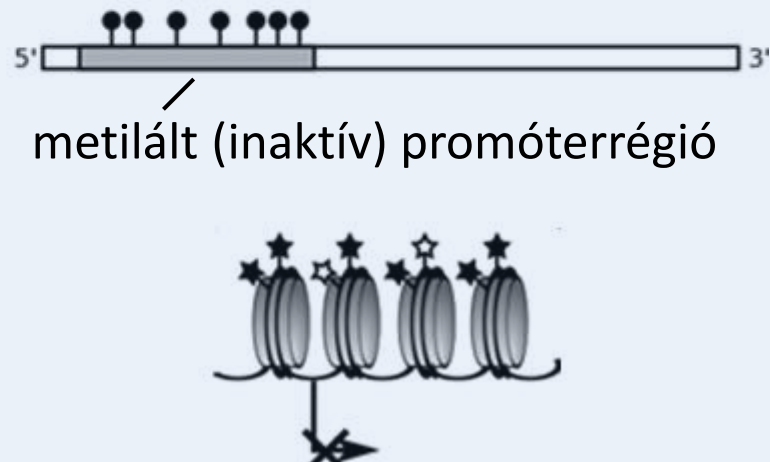
nyitott kromatin-szerkezet

tumor-szuppresszor gén: transzkripció aktív



nyitott kromatin-szerkezet

tumor-szuppresszor gén: transzkripció gátolt

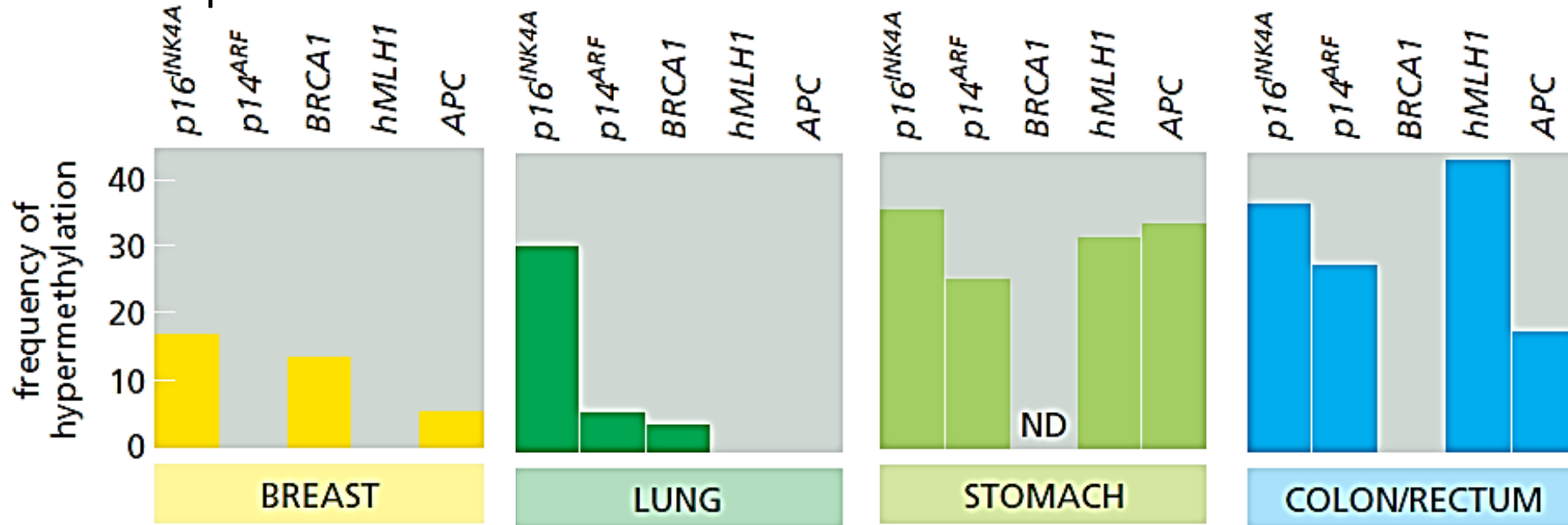


zárt kromatin-szerkezet

metilált citozin ● nem metilált citozin ○ acetil-csoport ☆ metil-csoport ★ transzkripció ➡

A pontmutáción és a LOH-n kívül epigenetikus inaktiváció is hozzájárulhat a tumor-suppresszor funkció elvesztéséhez

Öt tumorsuppresszor gén hipermetilációja (azaz inaktiválódása) négy tumortípus esetében:



p16: CDK4/6-gátló

p14: abnormális Myc / Ras-jelátvitelre aktiválódik. Az Mdm2-t köti, így a p53-at aktiválja, és riboszóma-biogenezist gátol

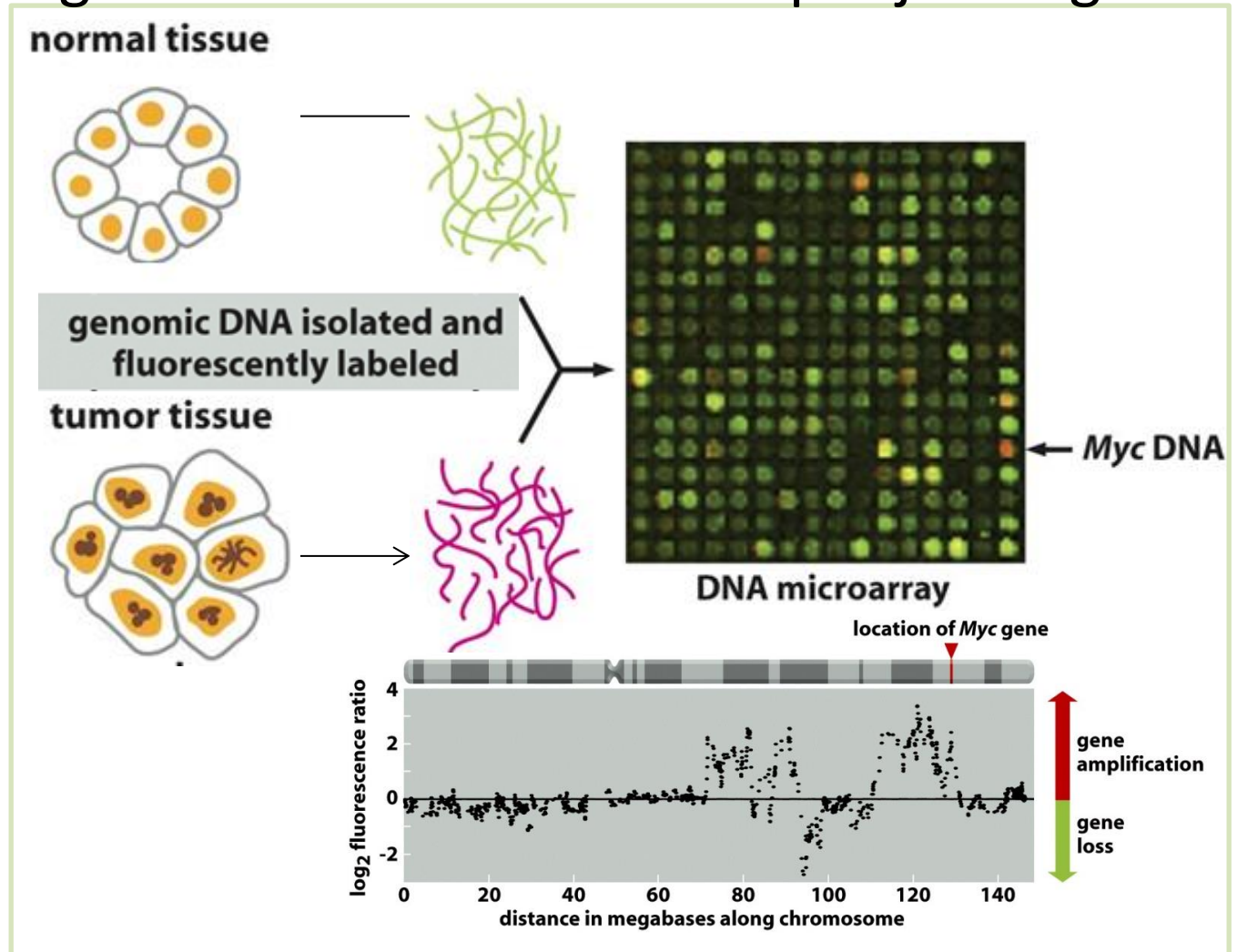
BRCA1, hMLH1: DNS-hibajavítás

APC: Wnt-jelátvitelt gátolja

Új módszerek a daganat kialakulásában szerepet játszó gének azonosítására

In vitro:

- Komparatív genom-hibridizáció (CGH)

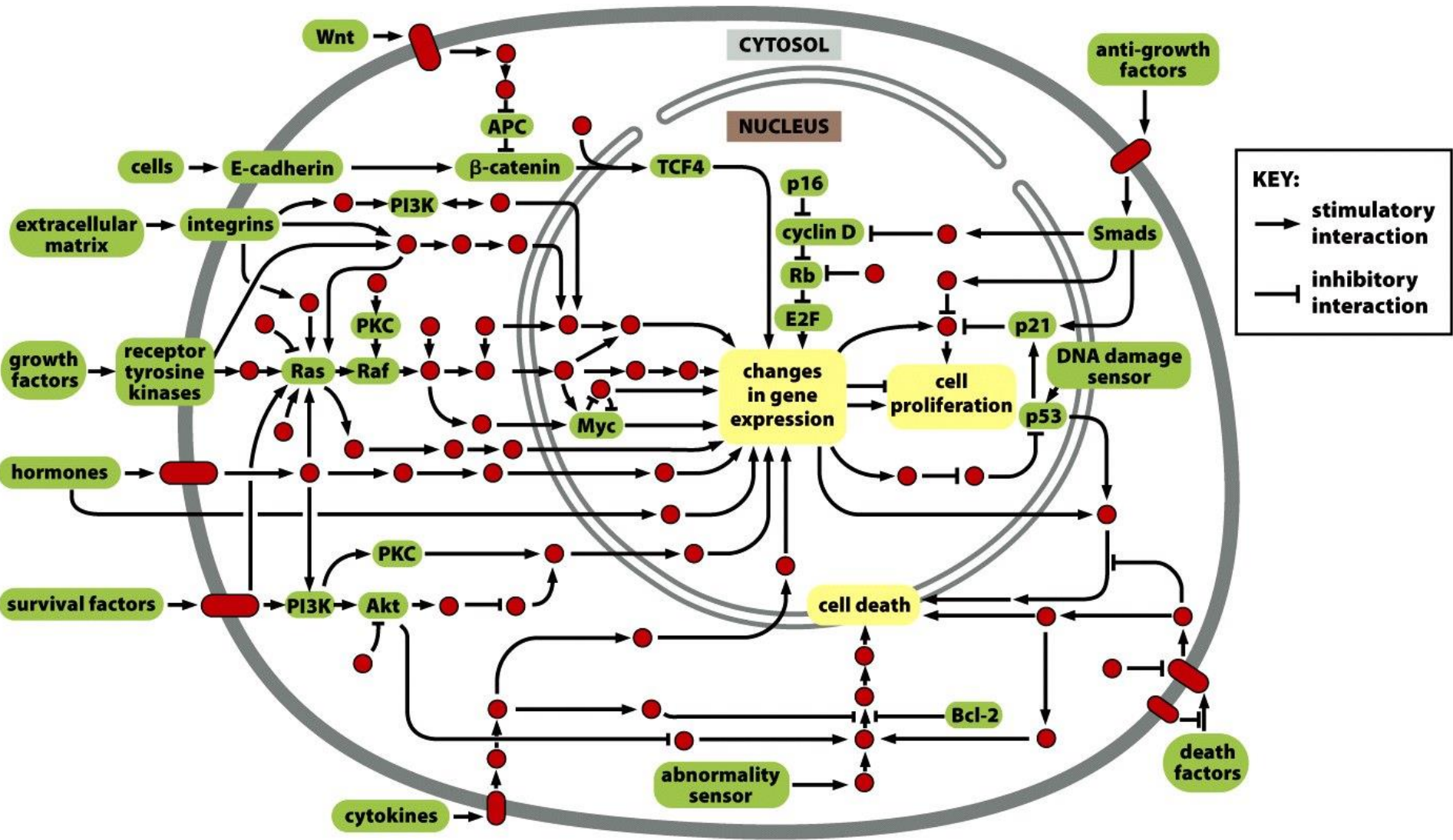


- RNS microarray (RNS-chip)

In vivo:

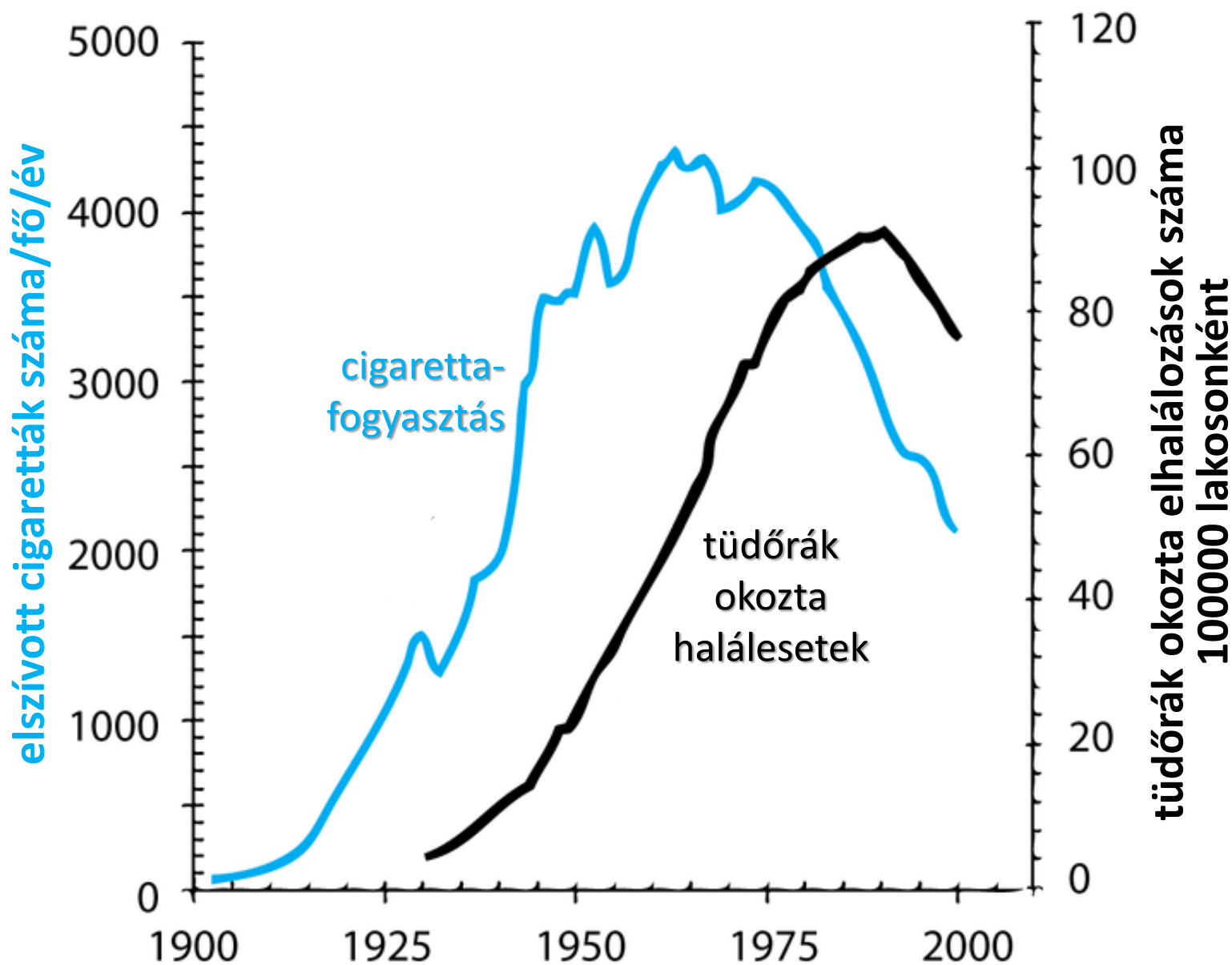
- RNS interferencia-szűrések tumor-szuppresszorok azonosítására
- A sejtenyésztéses vizsgálatoknál meggyőzőbbek a transzgénikus illetve knockout egerekkel végzett tesztek.

A humán rákfajtákban szerepet játszó jelátviteli utak



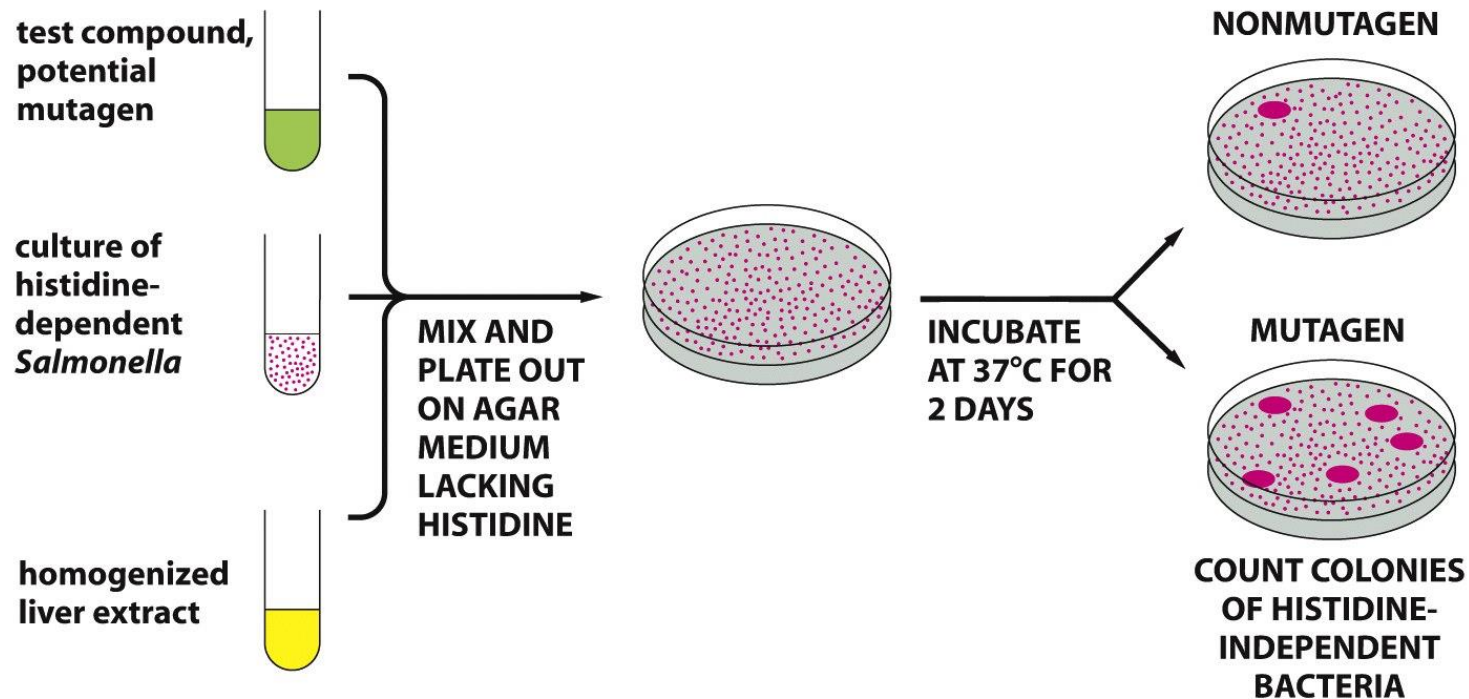
Környezeti hatások szerepe

A dohányzás....



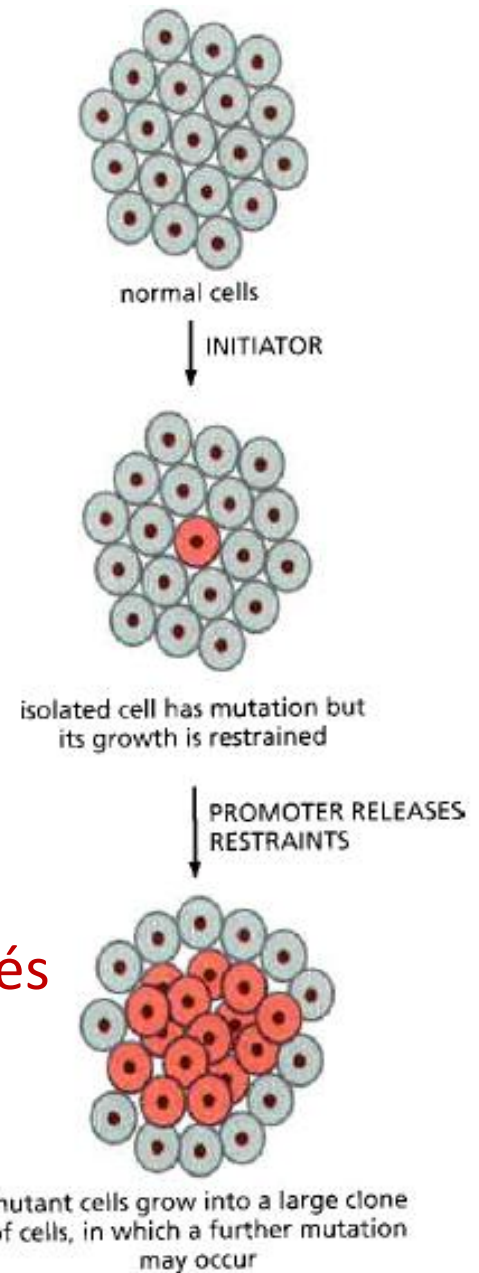
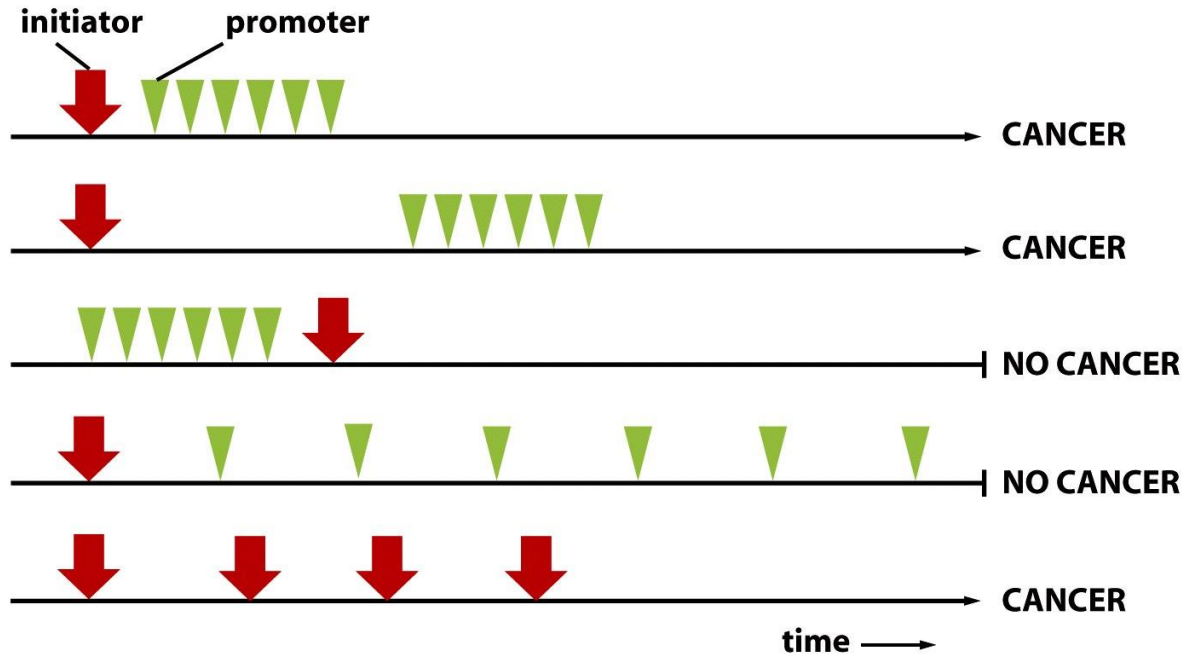
Környezeti/életmódbeli hatások szerepe és vizsgálata

environmental and lifestyle factors	cancer	% total cases
• occupational exposure	various types	1–2
• tobacco related	lung, kidney, bladder	24
• diet: low in vegetables, high salt, high nitrate	stomach, esophagus	5
• diet: high fat, low fiber, fried and broiled foods	bowel, pancreas, prostate, breast	37
• tobacco and alcohol	mouth, throat	2



Ames-teszt: a mutagenicitás mérése

Tumor-iniciátorok és -promóterek



Tumor-iniciátorok: károsítják a DNS-t, míg a tumor-promóterek nem. Helyette:

- A sejtet osztódásra készítetik → **sejtszámnövekedés**
- A már mutálódott gén (onkogén) expresszióját serkentik
- pl. forbolészterek, azbeszt, **gyulladásos folyamatok!**

Vírusok szerepe a rák kialakulásában

VIRUS	ASSOCIATED CANCER	AREAS OF HIGH INCIDENCE
DNA viruses		
<u>Papovavirus family</u>		
Papillomavirus (many distinct strains)	warts (benign) carcinoma of the uterine cervix	worldwide worldwide
<u>Hepadnavirus family</u>		
Hepatitis-B virus	liver cancer (hepatocellular carcinoma)	Southeast Asia, tropical Africa
Hepatitis-C virus	liver cancer (hepatocellular carcinoma)	worldwide
<u>Herpesvirus family</u>		
Epstein-Barr virus	Burkitt's lymphoma (cancer of B lymphocytes) nasopharyngeal carcinoma	West Africa, Papua New Guinea Southern China, Greenland
RNA viruses		
<u>Retrovirus family</u>		
Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)	adult T-cell leukemia/ lymphoma	Japan, West Indies
Human immuno- deficiency virus (HIV, the AIDS virus)	Kaposi's sarcoma	Central and Southern Africa

-Hosszú latencia, más faktorokkal együtt járulnak hozzá

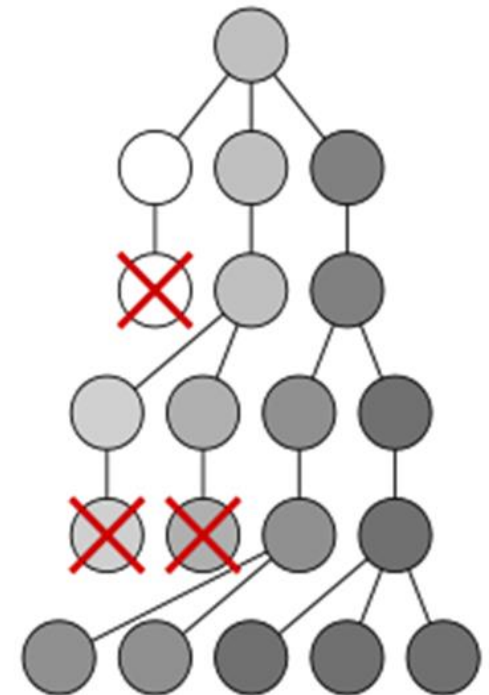
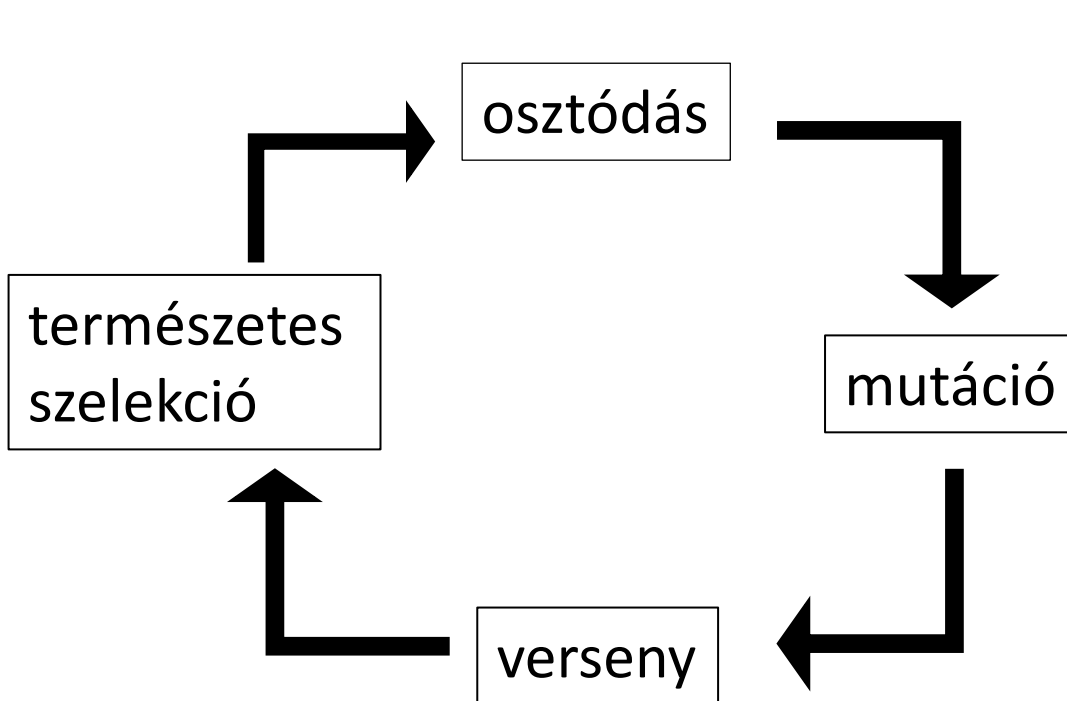
-Bizonyos esetekben (pl. hepatitis, HIV) indirekt hatás

A rákfejlődés, mint
mikroevolúciós esemény

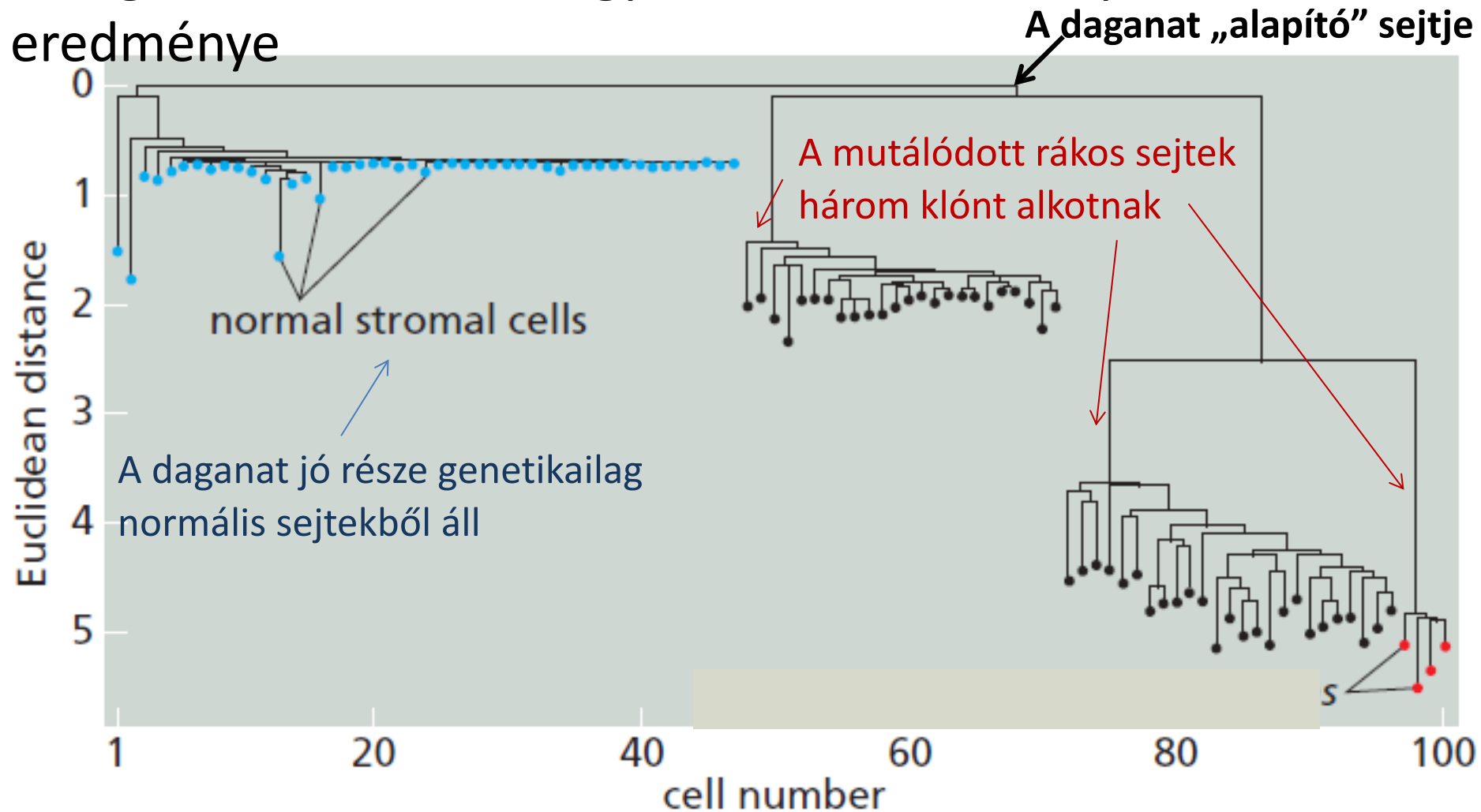
A daganatos elváltozás egy mikroevolúciós folyamat eredménye

Normális sejtek: közösségben élnek – szociális kontroll alatt, felelős módon, az egész szervezet javára.

Ha egy sejt - mutáció révén – önzővé válik (kikerül a növekedési /osztódási kontroll alól), szelekciós előnyhöz jut → egy mutáns klón alapítója lehet, a környező sejtek, esetleg az egész szervezet költségére.

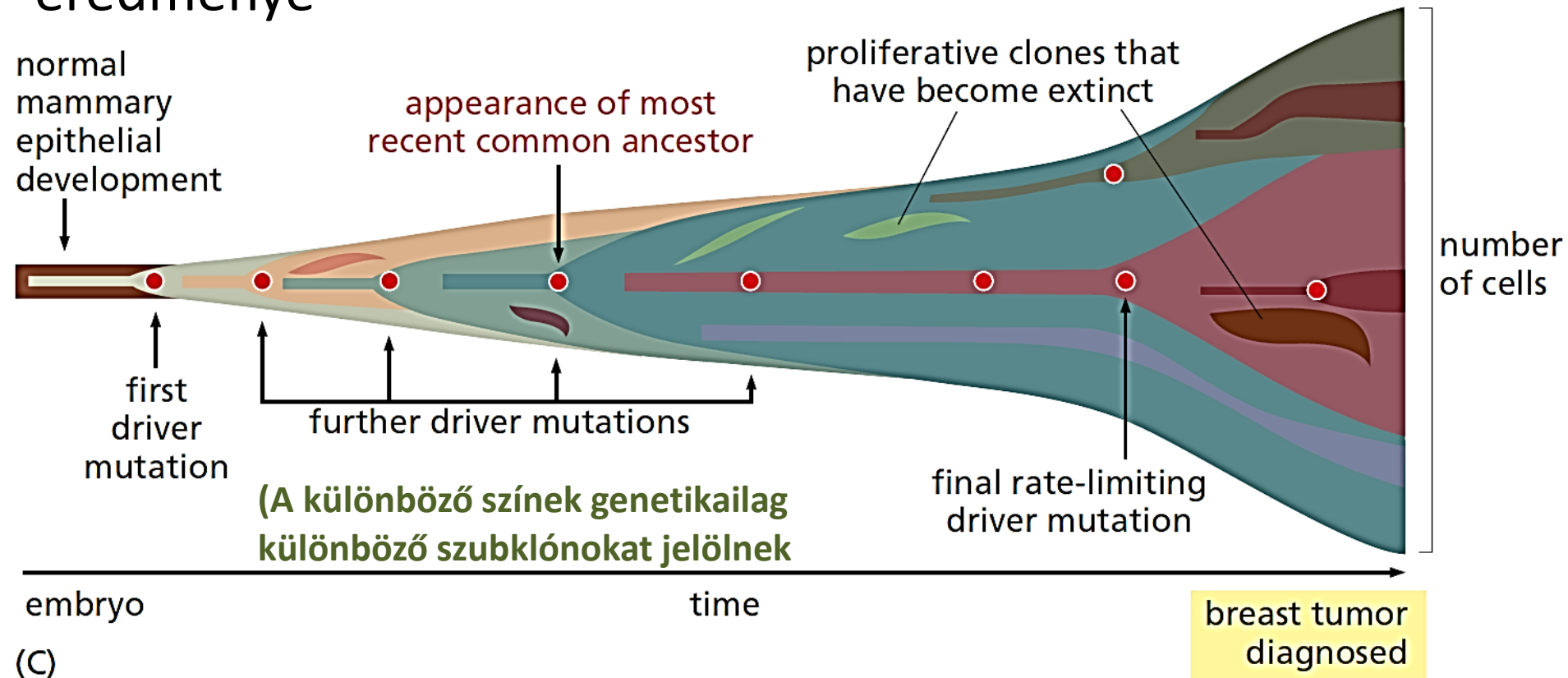


A daganatos elváltozás egy mikroevolúciós folyamat eredménye



Egy melldaganat evolúciós “törzsfája”, a daganatból izolált száz sejt genomjának tanulmányozása után (késsel: a daganatos sejtekkel együtt kivett genetikailag teljesen normális környező sejtek)

A daganatos elváltozás egy mikroevolúciós folyamat eredménye



A daganat progressziójában szerepet játszó, úgynevezett **driver** mutációk hosszú idő alatt gyűlnek össze, jóval a detektálható méretű tumor kialakulása előtt. Ritkán jönnek létre, miközben számos, a tumorfejlődés szempontjából közömbös (**passenger**) mutáció is felhalmozódik.

Milyen események befolyásolják az evolúciót – és a daganatos sejtek evolúcióját?

1. A mutációs ráta: egy mutáció létrejöttének valószínűsége génenként és sejtosztódásonként (ember: spontán $\sim 10^{-6}$)

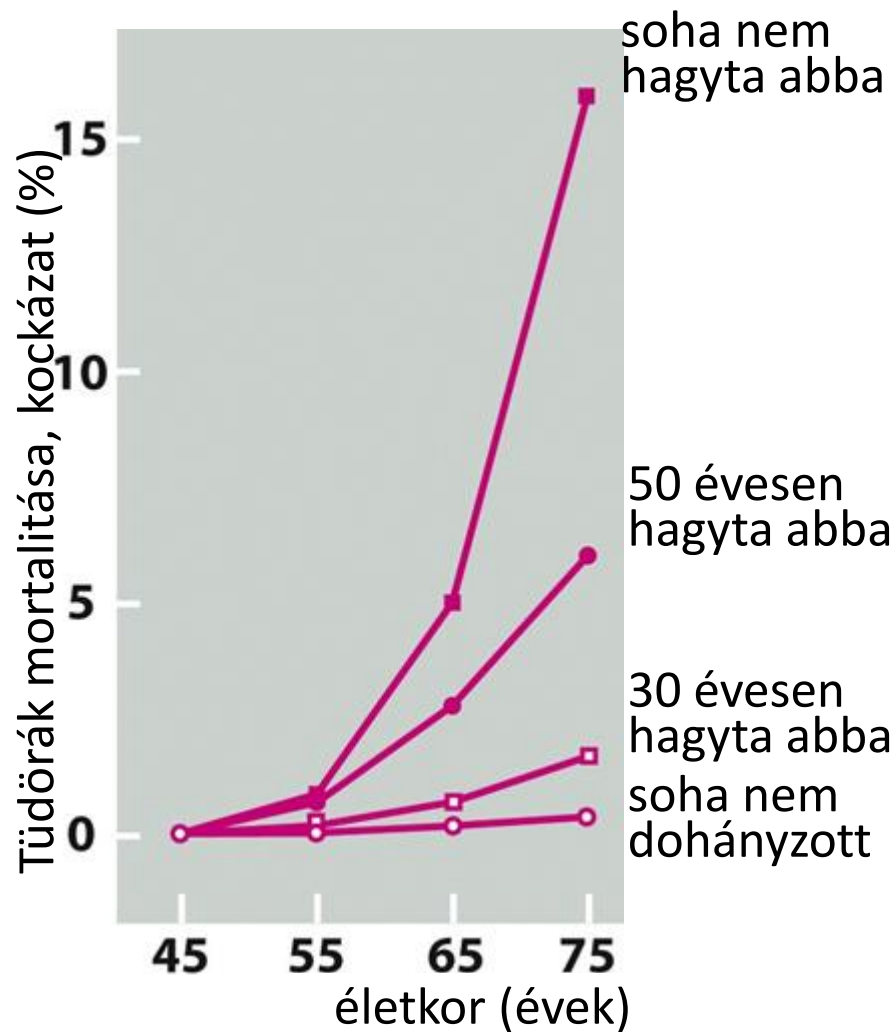
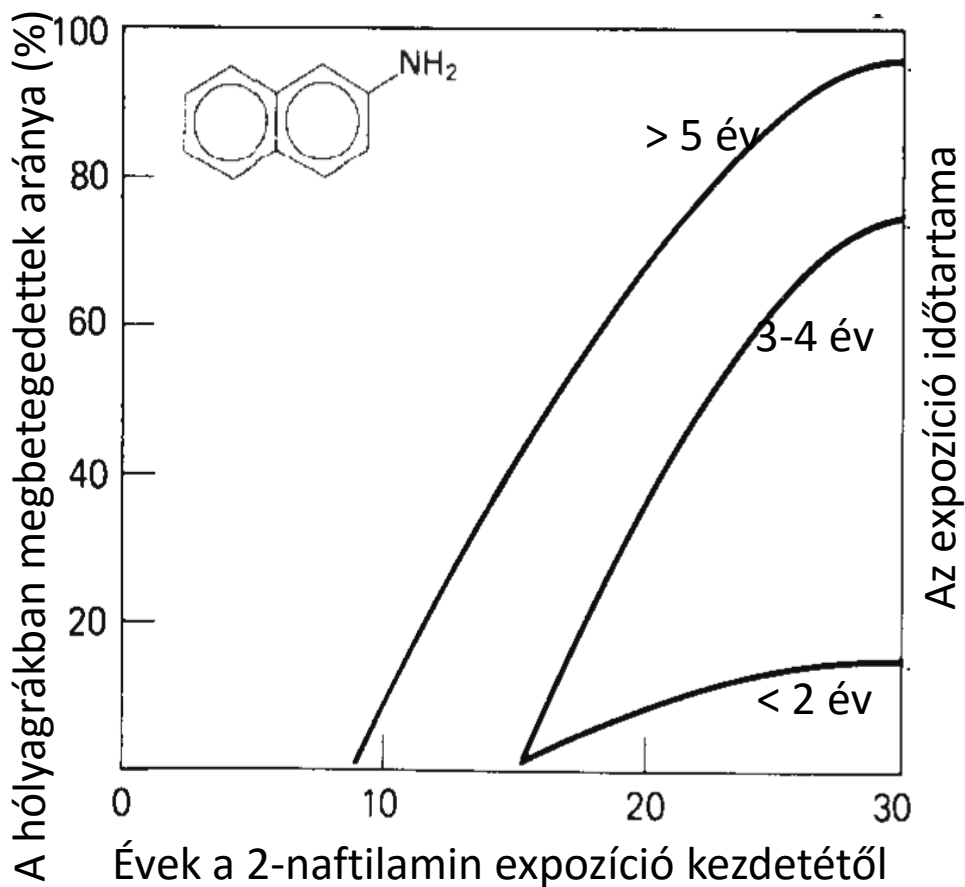
2. A szaporodási (osztódási) ráta: egy adott sejtpopulációból egységnyi idő alatt létrejövő utódsejtek száma

3. A szaporodásra képes egyedek (sejtek) száma: minél nagyobb a fejlődő daganatban a sejtek száma, annál nagyobb az esély arra, hogy legalább egy közülük egy további, rákhoz vezető mutációt szenved el.

4. A szelekciós előny mértéke: a mutációt hordozó sejtől illetve a normális sejtektől egységnyi idő alatt létrejött élet- és osztódóképes sejtek aránya

A daganatok mikroevolúciója:
A mutációk és a mutációs ráta

Minél tovább tart a magas mutációs rátával járó környezeti hatás, annál kevesebb idő kell a tumor kifejlődéséhez



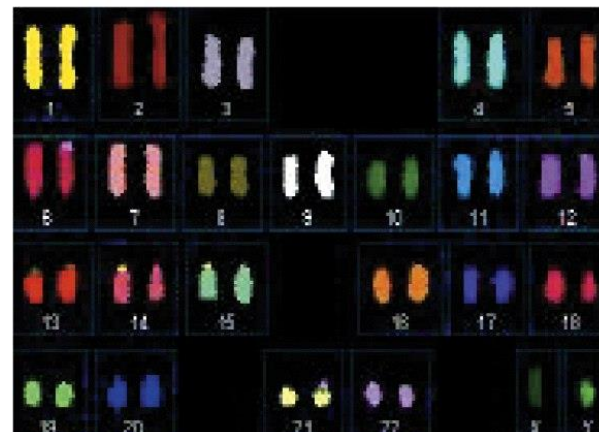
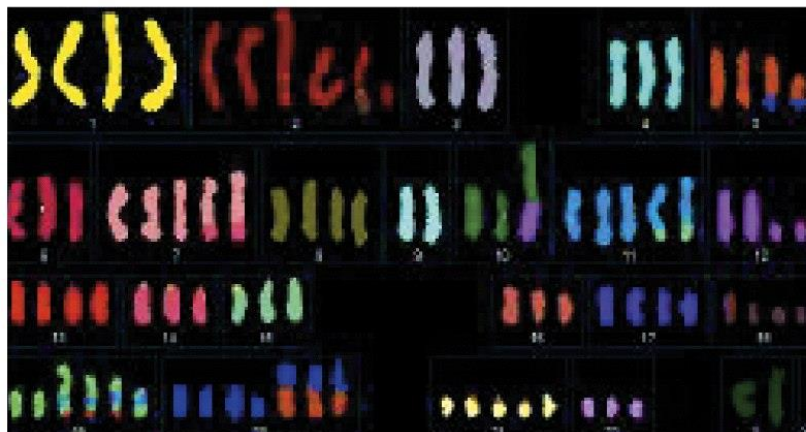
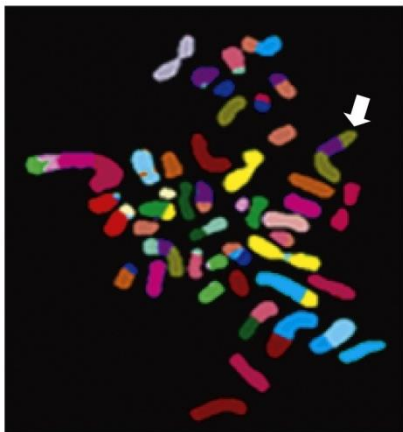
A 2-naftilamint a 20. század első felében festékgyártásra használták. Azóta kiderült, hogy az egyik leghatásosabb iparban használt kémiai mutagén

A mutációs ráta növekedéséhez a rákos sejtek genetikai instabilitása is hozzájárulhat („mutátor” sejtek)

A legtöbb rákos sejtnek magas a mutációs rátája, azaz abnormálisan gyorsan gyűjti össze a genetikai változásokat. Oka lehet:

- A DNS-t javító mechanizmusok károsodása
- A sejtciklus kontrollja sérül → a kromoszómák száma és/vagy integritása nem állandó

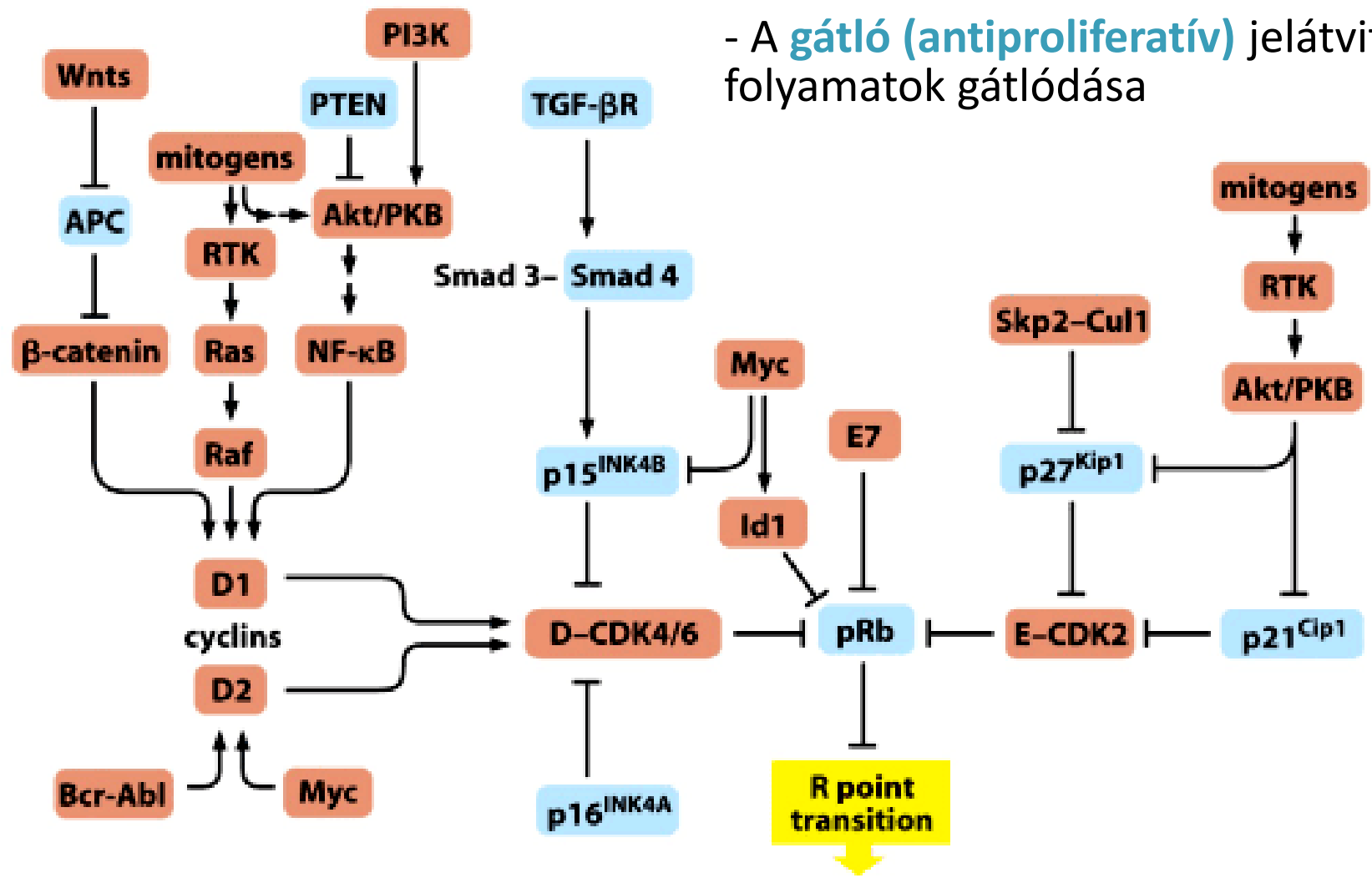
A genetikai instabilitás a rákfejlődés szempontjából nem lehet túl erős, mert akkor elpusztulna a sejt → optimum szint



A daganatok mikroevolúciója:
Az osztódási ráta növekedése

A sejtosztódást szabályozó jelátviteli utak sérülése:

- A **serkentő (mitogén)** jelátviteli folyamatok résztvevőinek megnövekedett és/vagy kontroll nélküli aktivitása
- A **gátló (antiproliferatív)** jelátviteli folyamatok gátlódása



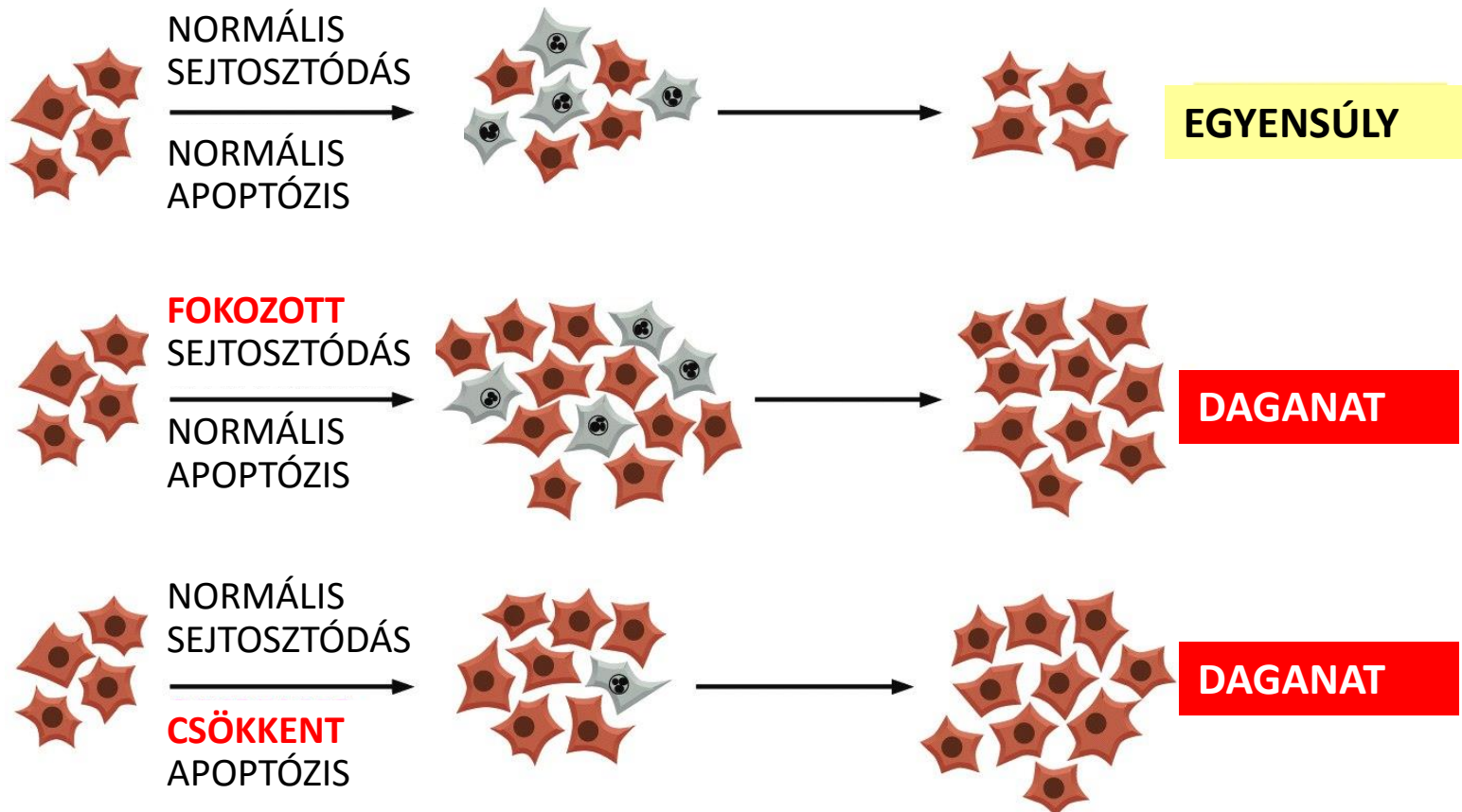
És az osztódási ráta növekedhet mutáció nélkül is: **lásd tumor-promóterek szerepe**

A mutációk nagy része az osztódási rátát befolyásolja. De nem mind!

Az osztódásra képes sejtek számának
növekedése

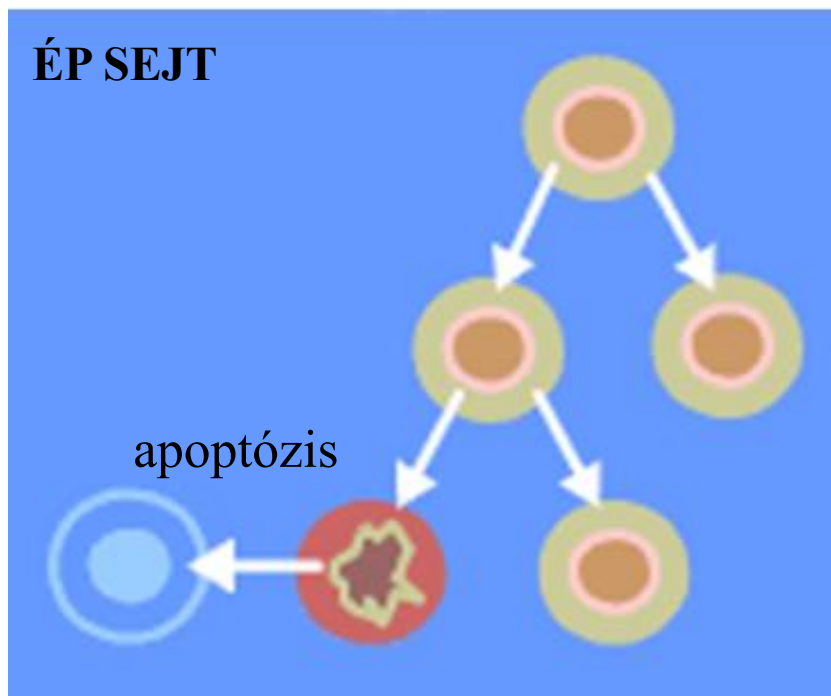
Az osztódásra képes sejtek számának növekedése

A fokozott sejtosztódás eredményeként is bekövetkezik (lásd előbb) – de nemcsak ez okozhatja a sejtek számának növekedését! Normális felnőttben állandó marad a sejtszám, mert folyamatos a sejtpusztulás is. Az egyensúly felborulásához az apoptózis gátlódása is hozzájárulhat.

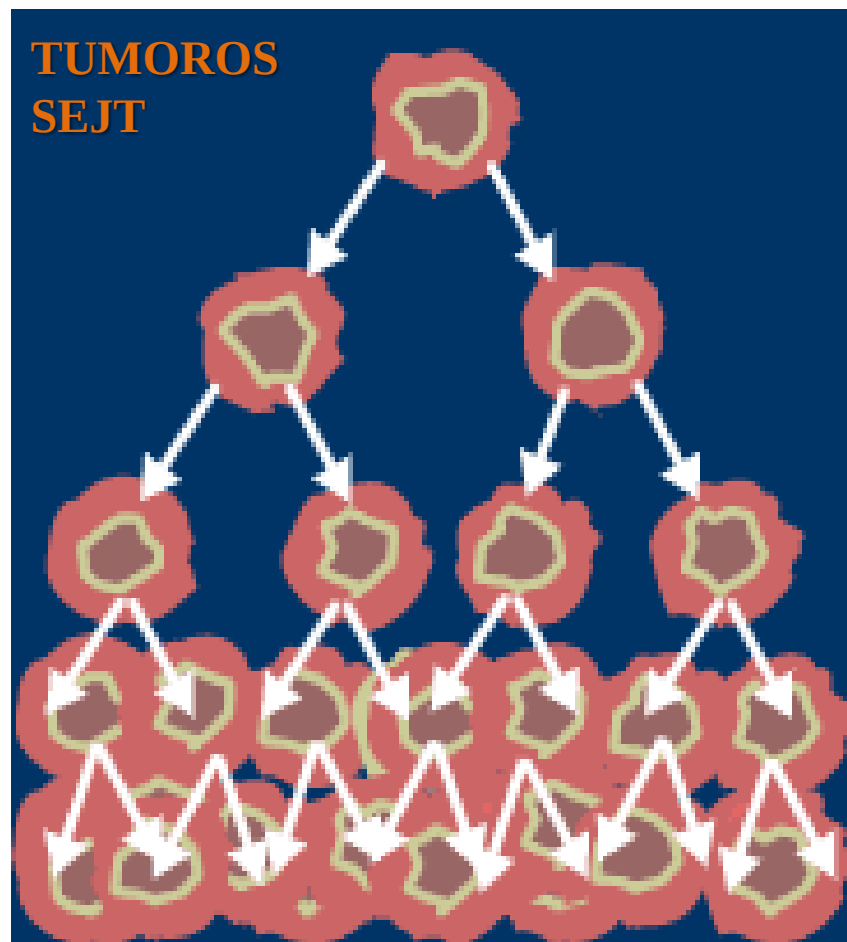


Az osztódásra képes sejtek számának növekedése I

Az apoptózis a genetikailag sérült sejtek eltávolítását is biztosítja – ha ez nem következik be, a többlet sejtek genomja ráadásul jó eséllyel hibás...



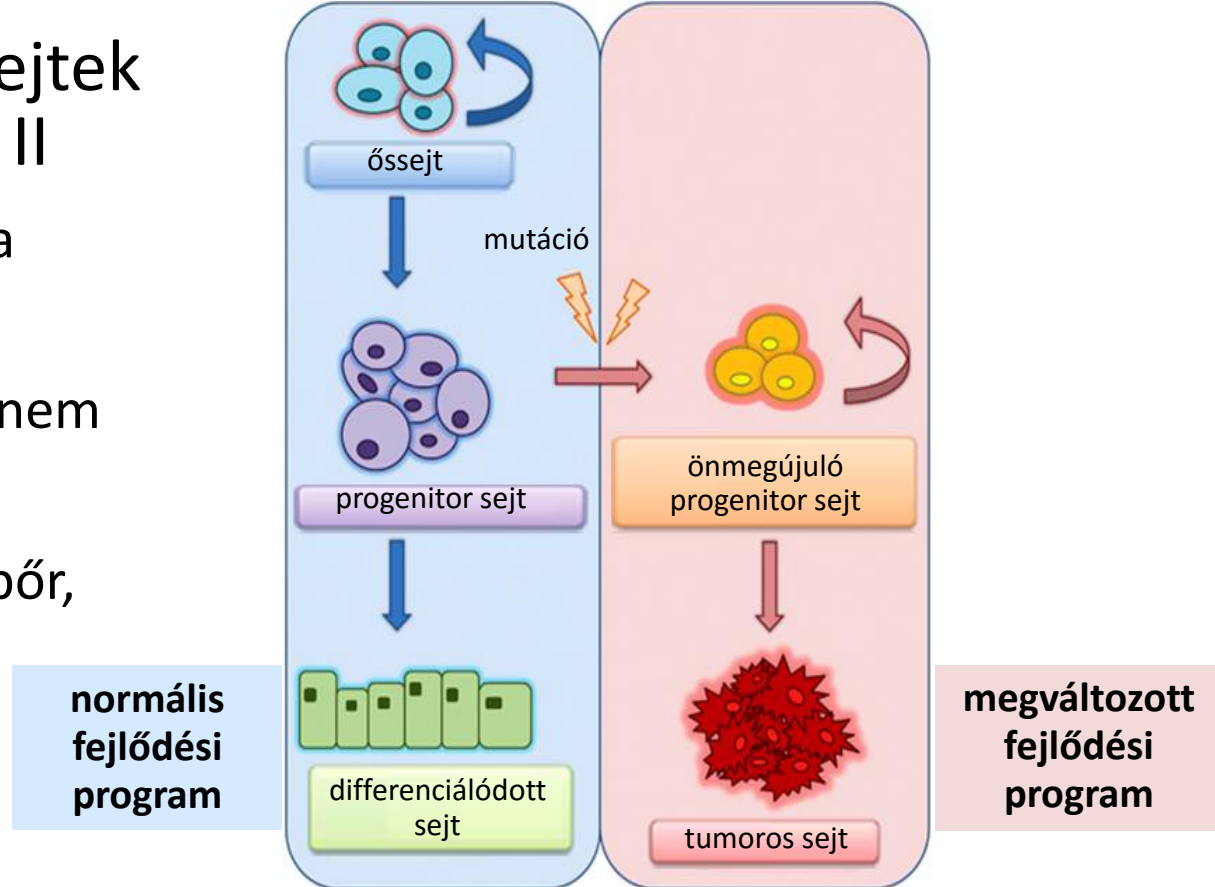
A sérült sejt nem osztódik, vagy el is pusztul



A sérült sejt tovább osztódik
...így a mutációs ráta is növekedhet!

Az osztódásra képes sejtek számának növekedése II

-A sejtek fejlődési programja sérül: nem következik be terminális differenciálódás, nem áll le az osztódás az adott ciklusszám után (jellemző : bőr, bélhám, vérképző rendszer)



Oncogenesis (2012) 1, e32, módosítva

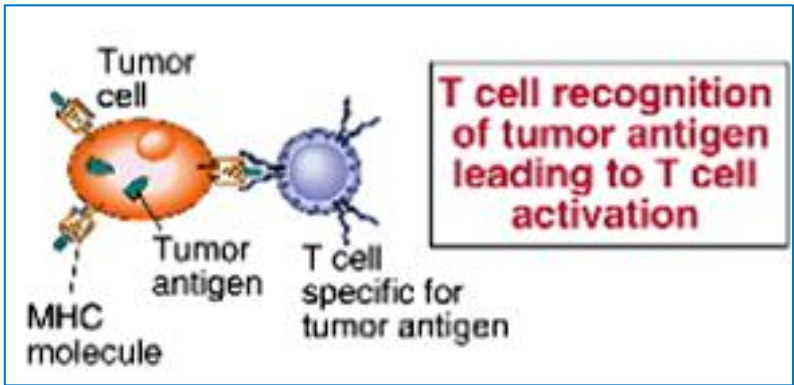
-A rákos sejtek kikerülnek a sejtciklus-számláló mechanizmus (telomer-rövidülés!) szabályozása alól

-Akkor is osztódnak, ha a telomereken már nincs „sapka” (pl. a p53 útvonal sérülése miatt képesek erre)

-Vagy: a rákos sejtekben telomeráz-aktivitás van (őssejt-eredet, vagy genetikai/epigenetikai elváltozással jut hozzá)

A daganatok mikroevolúciója:
Szelekciós előnyhöz jutás
(néhány példa)

I. A tumorsejt képes kijátszani a szervezet immunrendszerét



Az immunrendszer próbál
védekezni a tumoros sejtek ellen

A tumoros sejtek
többféleképpen kijátszhatják a
védekezést

Failure to produce tumor antigen

Antigen-loss variant of tumor cell

This diagram shows an orange tumor cell with very few green antigens on its surface. A blue T cell is nearby but not interacting. A text box on the right states: 'Lack of T cell recognition of tumor'.

Mutations in MHC genes or genes needed for antigen processing

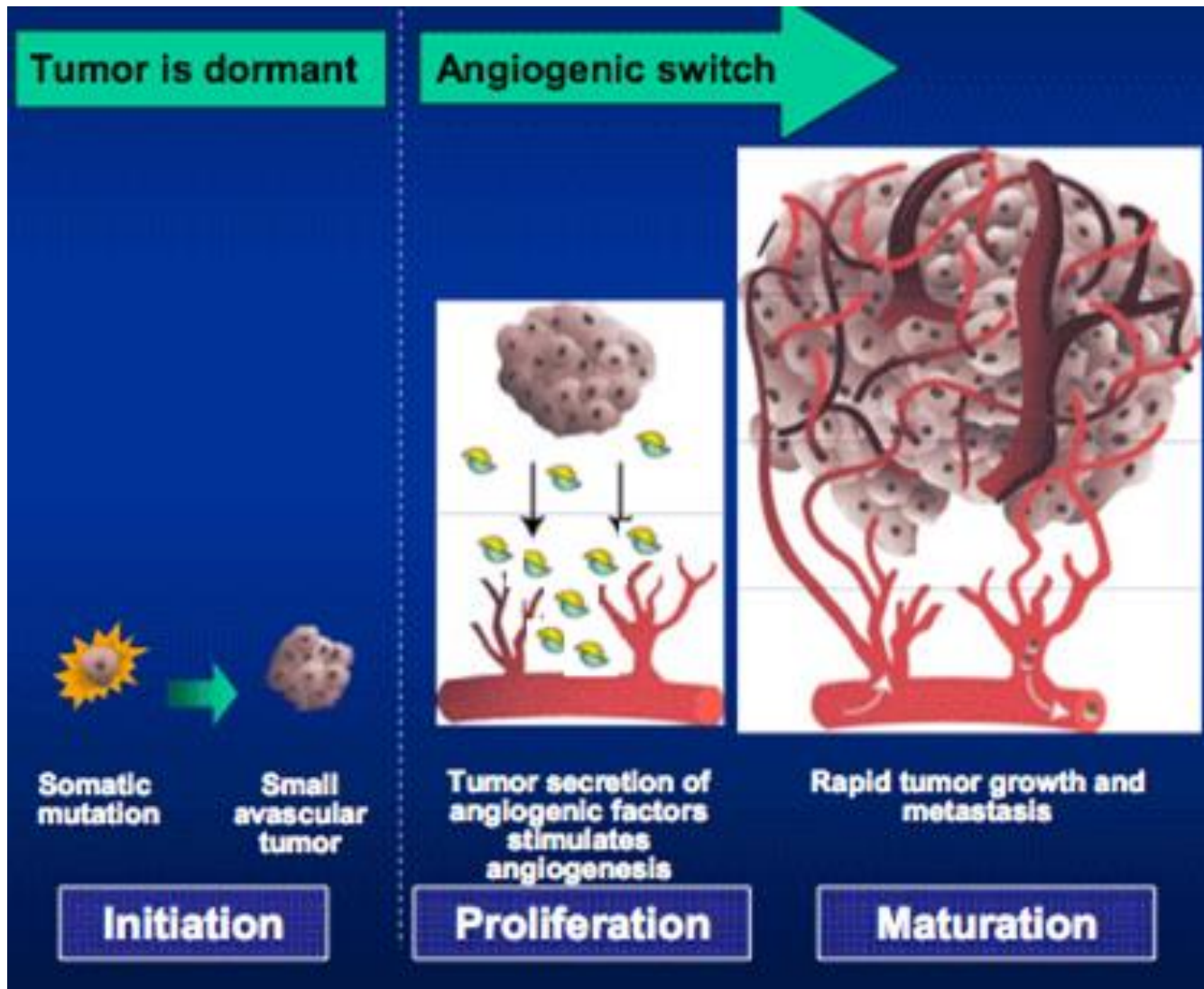
Class I MHC-deficient tumor cell

This diagram shows an orange tumor cell with green antigens inside but no yellow MHC molecules on its surface. A blue T cell is nearby but not interacting. A text box on the right states: 'Lack of T cell recognition of tumor'.

Production of immunosuppressive proteins

This diagram shows an orange tumor cell interacting with a blue T cell. Yellow dots, representing immunosuppressive cytokines, are shown being released from the tumor cell towards the T cell. A text box on the right states: 'Inhibition of T cell activation'.

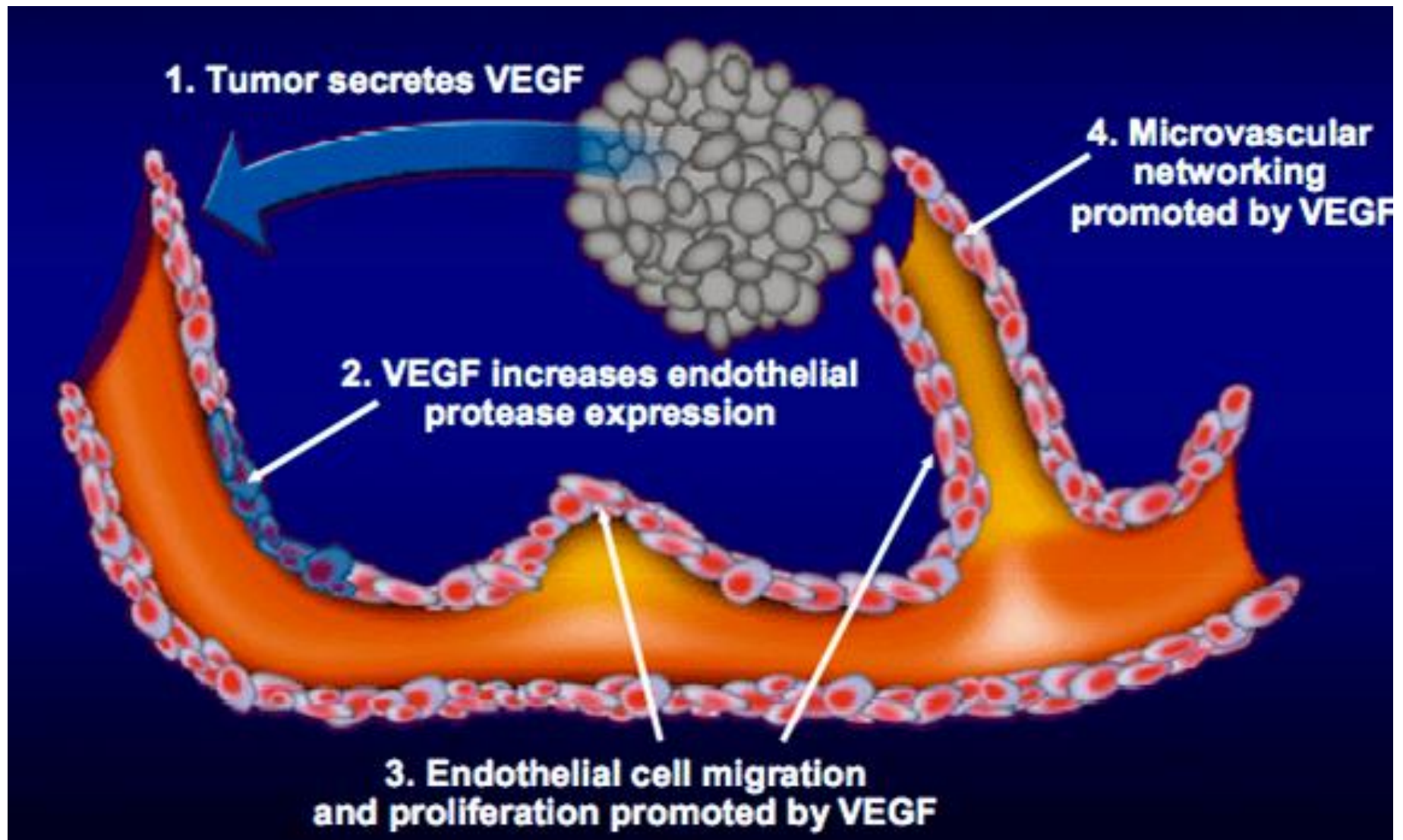
II. Vaszkularizáció - enélkül kb. 1-2 mm-es daganatméreten felül megállna a tumor fejlődése



- oxigén-ellátás
- tápanyag-ellátás
- metasztázis képzése könnyebb

VEGF (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor) termelés → „angiogenic switch” (abnormális véredények). De: a hipoxia elviselése előny is lehet!

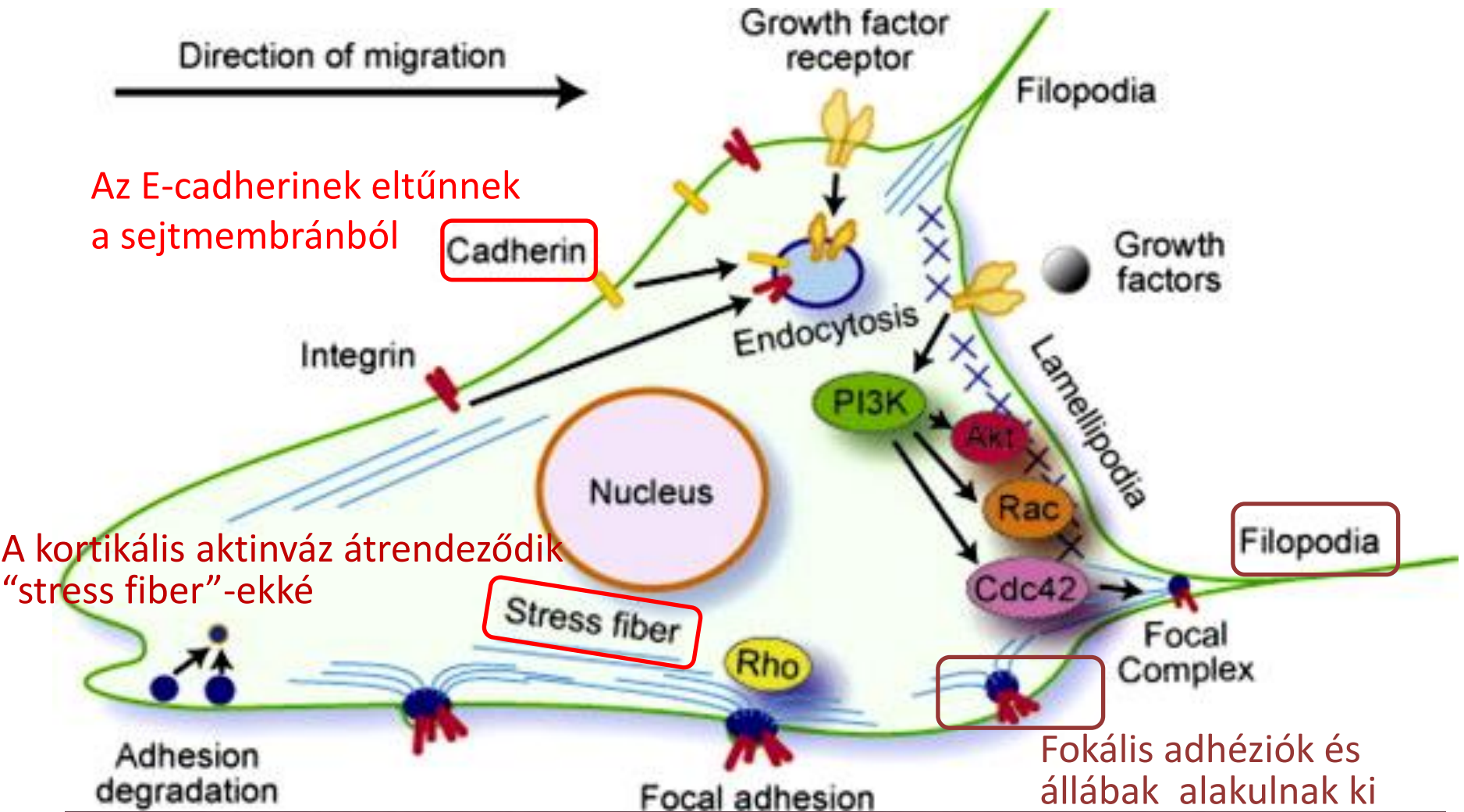
II. Vaszkularizáció - ~1-2 mm-es daganatméreten felül nélkül megállna a tumor fejlődése



A VEGF hatása a környező erekre

III. A sejtváz szerveződése megváltozik - megnő a sejtmotilitás

Megváltozott sejt-sejt és sejt-extracelluláris mátrix kapcsolat → a sejt ki tud lépni a szöveti kötelékből (lásd még: EMT)



Emlőráksejt motilitásában szerepet játszó folyamatok

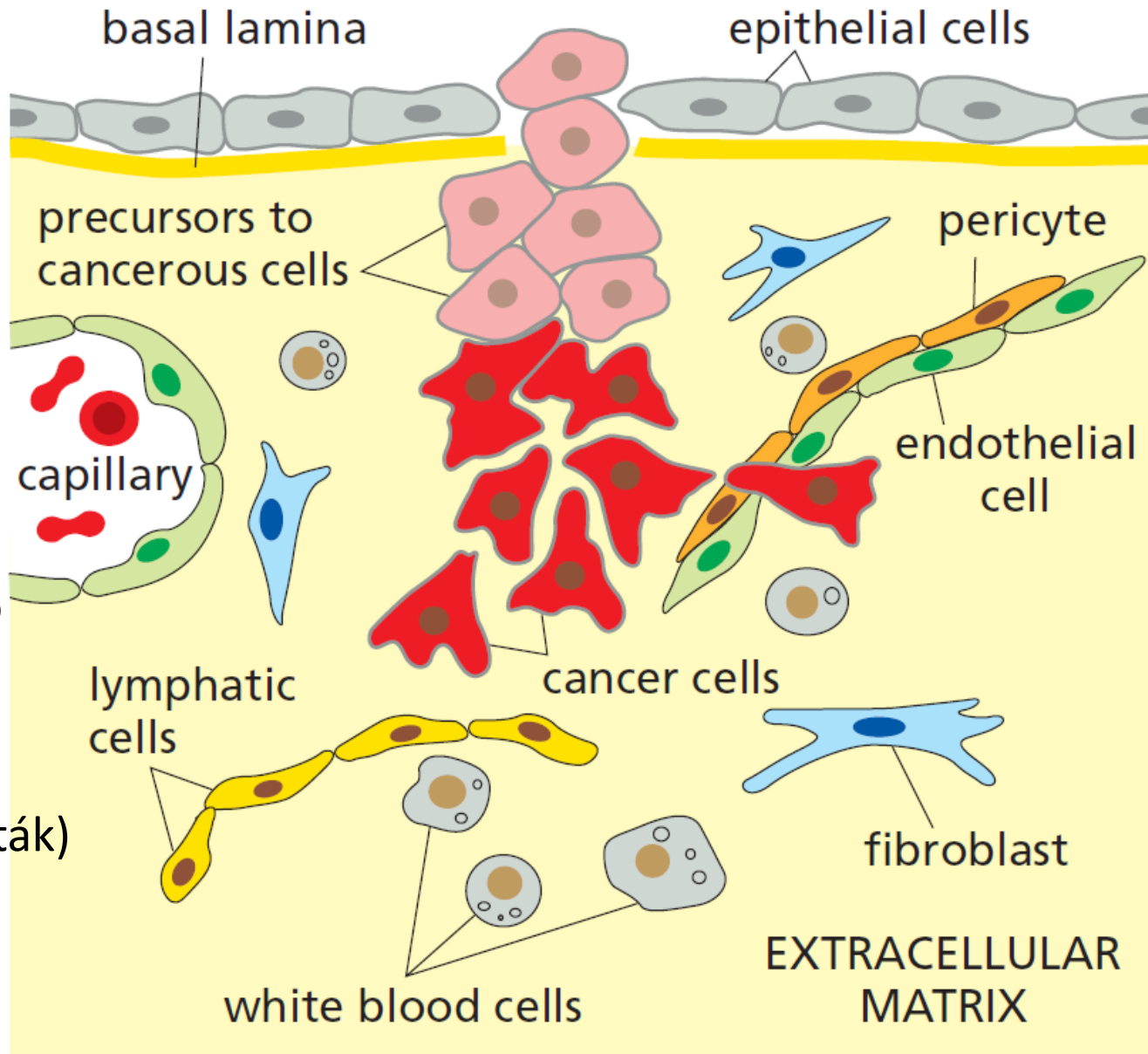
IV. Átalakul a tumor mikrokörnyezete: támogató tumor-sztróma létrejötte

További előnyt jelent, ha a fejlődő tumor egyes sejtjei képesek a környező normális, mutációkat nem hordozó sejteket a saját szolgálatukba állítani.

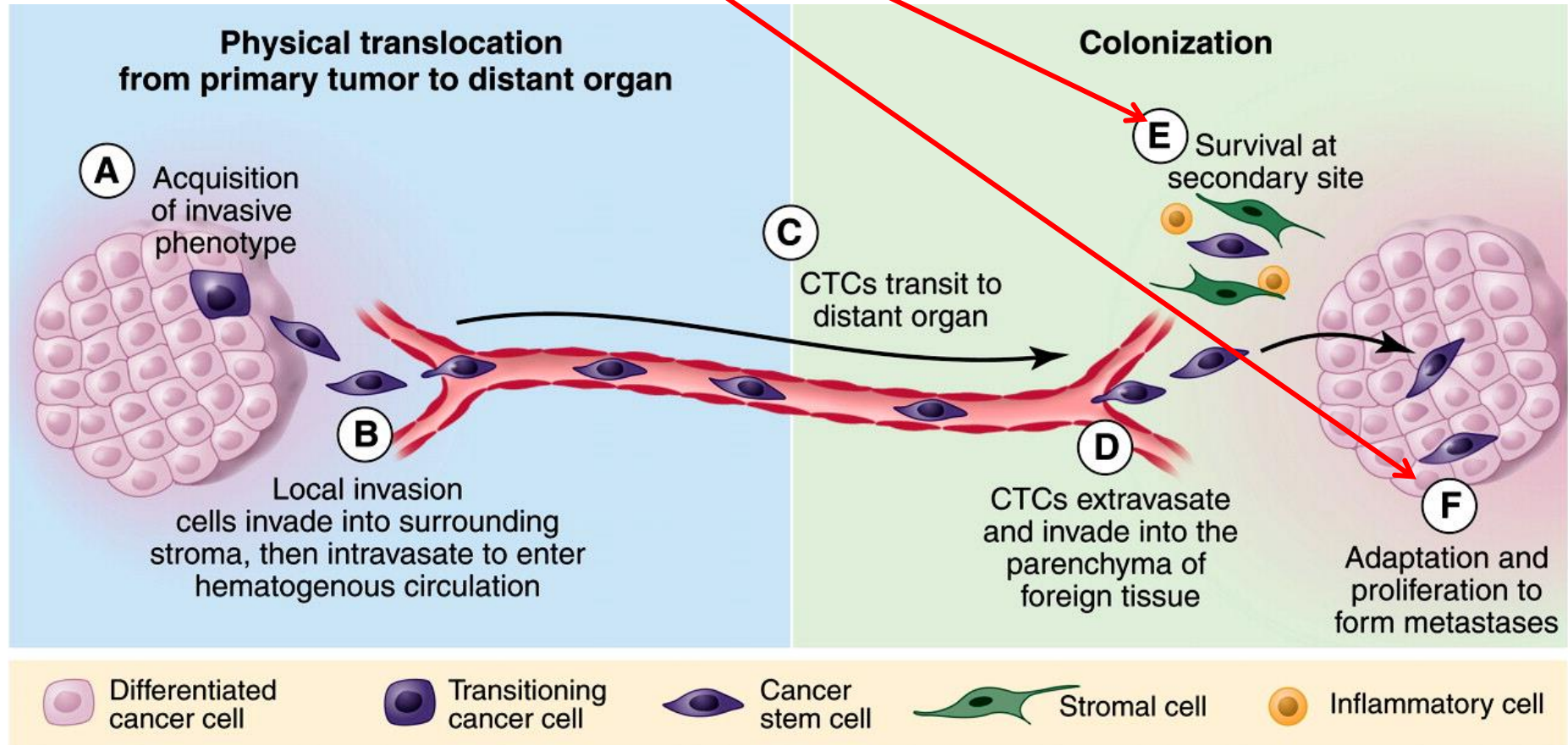
A sztróma legfontosabb támogató sejtípusai a

- **fibroblasztok,**
- **a kapillárisok sejtjei** (endotélsejtek, periciták)
- és a különböző **immunsejtek.**

De: ők maguk nem hordoznak mutációkat!



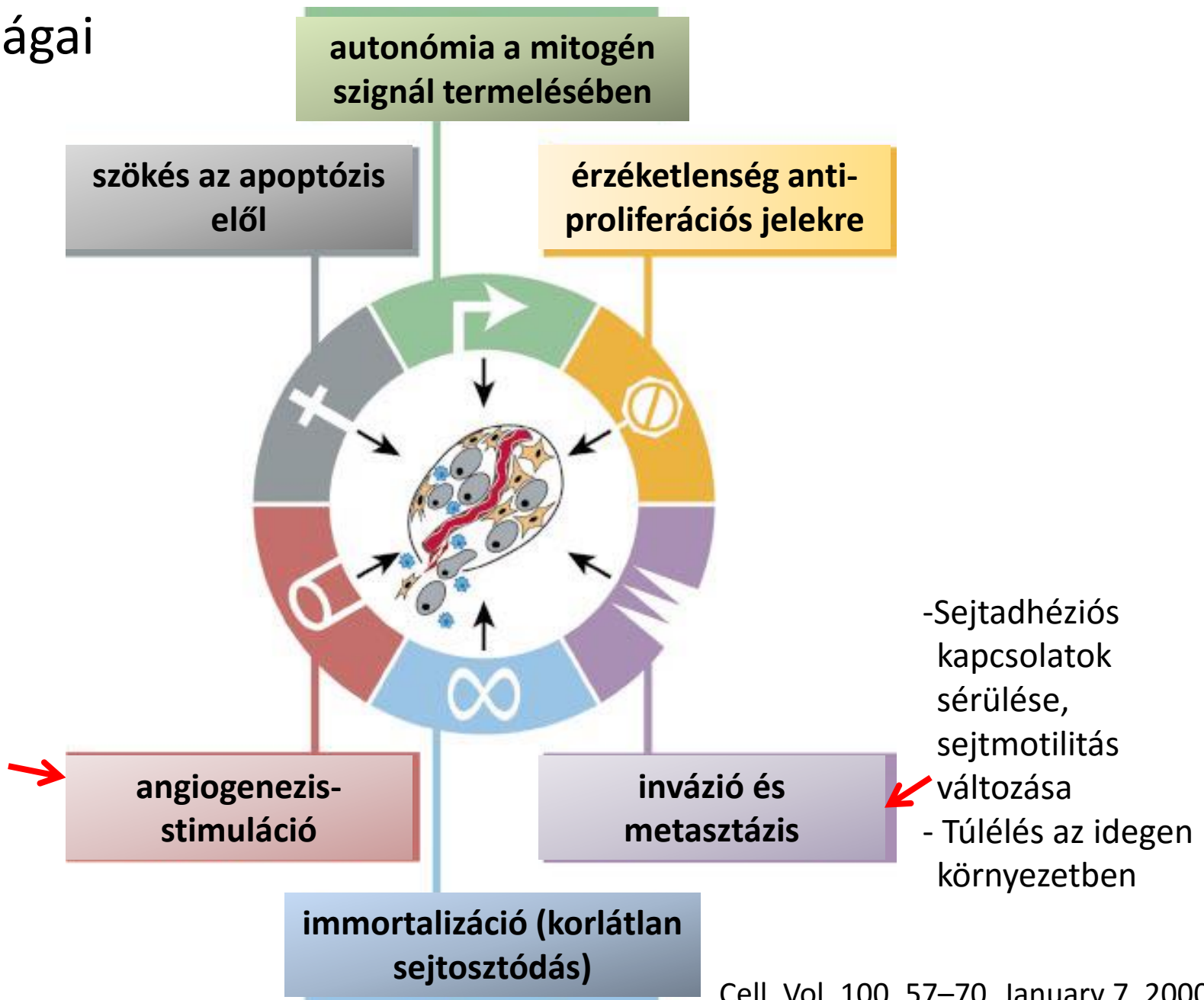
V. Idegen, nem támogató környezetben túlélés és osztódás → kolonizáció



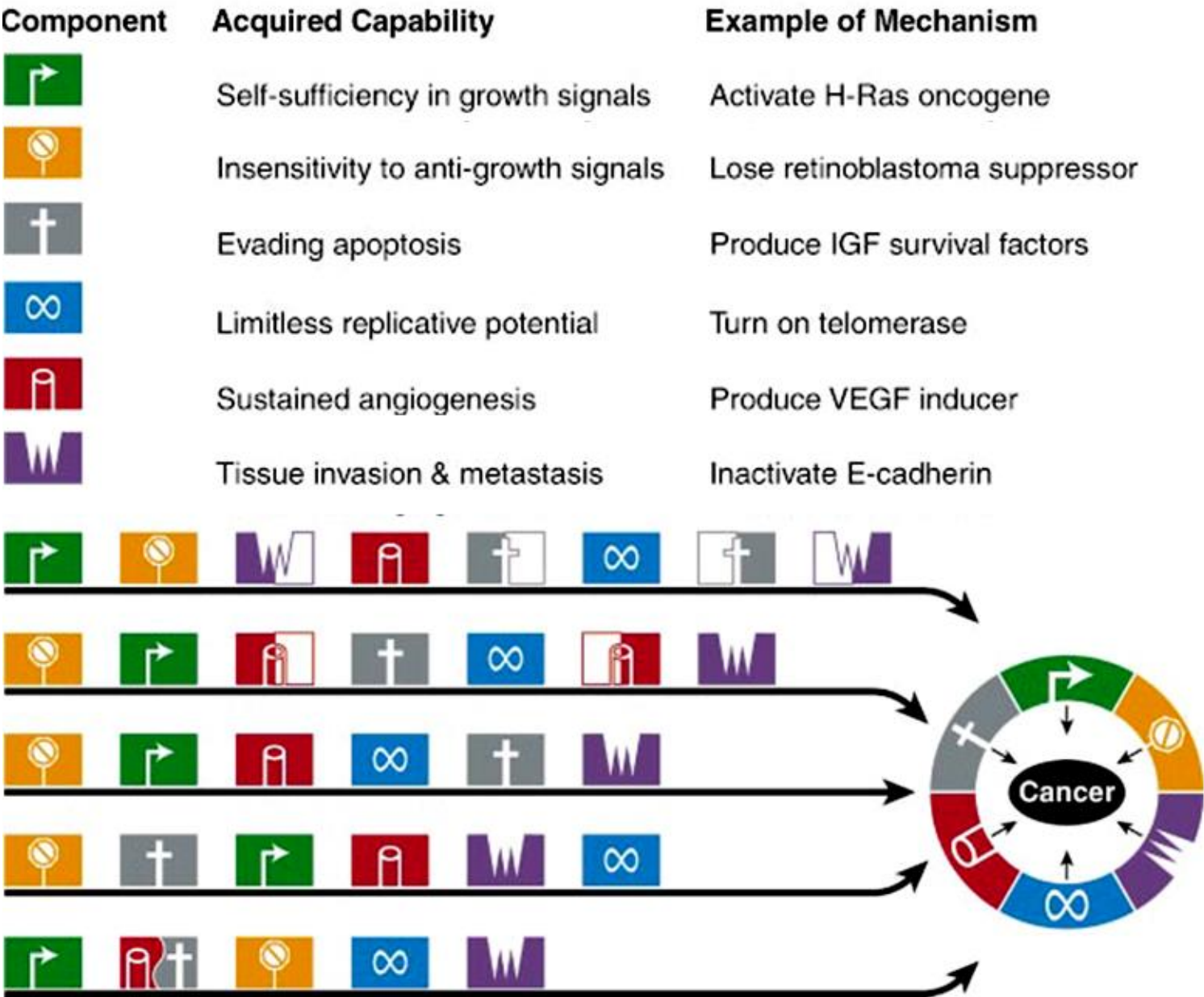
Melyek azok a nyerő tulajdonságok,
amelyeket mikroevolúciós fejlődése során egy
sejtnek össze kell gyűjtenie ahhoz, hogy végül
„sikeresen” rosszindulatú daganatot
képezhessen?

Az „evolúciós folyamatban nyertes” daganatos sejt szerzett tulajdonságai

Hipoxia →
„angiogenic
switch”:
érképződés
indukálása
(abnormális
véredények!)



Ezek a tulajdonságok többféle úton összegyűlhetnek



Az „evolúciós folyamatban nyertes” daganatos sejt szerzett tulajdonságai - 2011

