

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Внутриопухолевая гетерогенность: модели возникновения и эволюции злокачественных опухолей

Р.А. Иванов<sup>1</sup>✉, С.А. Лашин<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

✉ [ivanovromanart@bionet.nsc.ru](mailto:ivanovromanart@bionet.nsc.ru)

**Аннотация.** Рак – сложное и гетерогенное заболевание, характеризующееся накоплением генетических изменений, которые приводят к неконтролируемому росту и пролиферации клеток. Эволюционная динамика играет решающую роль в возникновении и развитии раковых опухолей, формируя гетерогенность и адаптивность раковых клеток. С точки зрения теории эволюции опухоли представляют собой сложные экосистемы, которые развиваются в процессе микроэволюции под воздействием генетических мутаций, эпигенетических изменений и факторов микроокружения опухолей. Такая динамичная природа опухолей создает значительные проблемы для эффективного лечения рака, и ее понимание необходимо для разработки эффективных и персонализированных методов лечения. Раскрывая механизмы, определяющие гетерогенность опухолей, исследователи могут выявить ключевые генетические и эпигенетические изменения, которые способствуют прогрессированию опухоли и устойчивости к лечению. Эти знания позволяют разрабатывать инновационные стратегии воздействия на конкретные клоны опухоли, минимизируя риск рецидива и улучшая результаты лечения пациентов. Для изучения эволюционной динамики рака ученые используют широкий спектр экспериментальных и вычислительных подходов. Традиционные экспериментальные методы включают в себя геномное профилирование, такое как секвенирование нового поколения и флуоресцентная гибридизация *in situ*, и позволяют выявлять соматические мутации, изменения числа копий генов и структурные перестройки в геномах раковых опухолей. Помимо того, методы одноклеточного секвенирования стали мощным инструментом для изучения внутриопухолевой гетерогенности и отслеживания клональной эволюции. На основании экспериментальных данных разрабатываются вычислительные модели и алгоритмы для моделирования и анализа эволюции рака. Эти модели объединяют данные из различных источников для предсказания закономерностей роста опухоли, выявления драйверных мутаций и построения эволюционных деревьев развития раковых клеток. В настоящей работе мы поставили задачу описать существующие на сегодняшний день подходы к изучению эволюционной динамики развития рака и теории ее возникновения.

Ключевые слова: злокачественные опухоли; эволюция; гетерогенность.

**Для цитирования:** Иванов Р.А., Лашин С.А. Внутриопухолевая гетерогенность: модели возникновения и эволюции злокачественных опухолей. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):815-819. DOI 10.18699/VJGB-23-94

## Intratumor heterogeneity: models of malignancy emergence and evolution

R.A. Ivanov<sup>1</sup>✉, S.A. Lashin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

✉ [ivanovromanart@bionet.nsc.ru](mailto:ivanovromanart@bionet.nsc.ru)

**Abstract.** Cancer is a complex and heterogeneous disease characterized by the accumulation of genetic alterations that drive uncontrolled cell growth and proliferation. Evolutionary dynamics plays a crucial role in the emergence and development of tumors, shaping the heterogeneity and adaptability of cancer cells. From the perspective of evolutionary theory, tumors are complex ecosystems that evolve through a process of microevolution influenced by genetic mutations, epigenetic changes, tumor microenvironment factors, and therapy-induced changes. This dynamic nature of tumors poses significant challenges for effective cancer treatment, and understanding it is essential for developing effective and personalized therapies. By uncovering the mechanisms that determine tumor heterogeneity, researchers can identify key genetic and epigenetic changes that contribute to tumor progression and resistance to treatment. This knowledge enables the development of innovative strategies for targeting specific tumor clones, minimizing the risk of recurrence and improving patient outcomes. To investigate the evolutionary dynamics of cancer, researchers employ a wide range of experimental and computational approaches. Traditional experimental methods involve genomic profiling techniques such as next-generation sequencing and fluorescence *in situ* hybridization. These techniques enable the identification of somatic mutations, copy number alterations, and structural rearrangements within cancer genomes. Furthermore, single-cell sequencing methods have emerged as powerful tools for dissecting intratumoral heteroge-

neity and tracing clonal evolution. In parallel, computational models and algorithms have been developed to simulate and analyze cancer evolution. These models integrate data from multiple sources to predict tumor growth patterns, identify driver mutations, and infer evolutionary trajectories. In this paper, we set out to describe the current approaches to address this evolutionary complexity and theories of its occurrence.

Key words: cancer; evolution; heterogeneity.

**For citation:** Ivanov R.A., Lashin S.A. Intratumor heterogeneity: models of malignancy emergence and evolution. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):815-819. DOI 10.18699/VJGB-23-94

## Модели эволюции злокачественных опухолей

Рак – сложное заболевание, возникающее в результате накопления генетических и эпигенетических изменений в нормальных клетках, что приводит к неконтролируемому росту клеток и образованию опухолей. В последние несколько десятилетий становится все более очевидным, что опухоли – это не статичные образования, а скорее динамические системы, которые подвергаются непрерывной эволюции (Nowell, 1976; Merlo et al., 2006; Besse et al., 2018; Hausser, Alon, 2020; Vendramin et al., 2021). Этот эволюционный процесс формирует гетерогенность и адаптивность раковых клеток, создавая значительные проблемы для эффективного лечения рака. Под гетерогенностью опухолей понимают наличие различных типов клеток в опухоли, которые принято называть клонами. В контексте онкологии и эволюционной биомедицины клональной популяцией считается группа раковых клеток, имеющих общее происхождение и обладающих схожими генетическими изменениями. По мере деления и накопления дополнительных мутаций такие клетки формируют отдельные субпопуляции клонов в опухоли. Гетерогенность может проявляться разными способами, например в различии в морфологии клеток (Meacham, Morrison, 2013; Robertson-Tessi et al., 2015; Haffner et al., 2021), различной экспрессии генов отдельных клонов (Lüönd et al., 2021; Zhao et al., 2022) или их функциональных характеристиках.

Клональные популяции в раке принято рассматривать как различные виды в контексте эволюционной биологии (Vendramin et al., 2021). Подобно тому, как разные виды эволюционируют и адаптируются к окружающей среде с течением времени, клональные популяции в опухоли эволюционируют и адаптируются к своему микроокружению. Генетические изменения, возникающие в этих популяциях, дают преимущества или недостатки с точки зрения роста, выживаемости и ответа на терапию, что приводит к отбору и доминированию определенных клонов в опухоли.

Гетерогенность опухоли представляет собой серьезную проблему в ее лечении, поскольку может способствовать устойчивости к терапии, восстановлению опухоли после операции и развитию метастазов (Morris et al., 2016). В настоящее время существует несколько теорий о механизмах возникновения гетерогенности в опухолях.

**Теория клональной эволюции** является одной из самых ранних и наиболее широко признанных теорий, объясняющих возникновение гетерогенности рака. Согласно этой теории, опухоли возникают из одной или нескольких трансформированных клеток, потомки которых со временем приобретают дополнительные генетические мутации. Эти мутации способствуют образованию отдельных кло-

нов с уникальными фенотипическими характеристиками. По мере роста опухоли происходит отбор клонов с преимущественными признаками, что приводит, в зависимости от типа рака, к расширению и доминированию этих клонов в опухолевой популяции или их совместному существованию в опухоли.

В концепции клональной эволюции выделяется несколько моделей: линейная, ветвящаяся и прерывистая. В *линейной модели* мутации приобретаются в линейной прогрессии, ведущей к более злокачественным стадиям рака (Fearon, Vogelstein, 1990). Новые драйверные мутации обеспечивают настолько сильное селективное преимущество, что превосходят все предыдущие клоны благодаря селективной чистке, которая происходит во время эволюции опухолей. В *модели ветвящейся эволюции* клоны расходятся от общего предка и развиваются параллельно в ткани опухоли, в результате чего возникает несколько клональных линий (Gawad et al., 2014; Vosberg, Greif, 2019). В отличие от линейной эволюции, в ветвящейся модели селективная зачистка встречается редко, и несколько популяций клонов развиваются одновременно, поскольку все они обладают повышенной приспособленностью. В этой модели значение внутриопухолевой гетерогенности будет колебаться во время прогрессирования опухоли, но ожидается, что на любой момент взятия пробы опухоли будет присутствовать множество клонов.

*Модель нейтральной эволюции* оспаривает традиционное мнение о том, что все генетические изменения при раке дают селективное преимущество. Согласно данной теории, большинство генетических мутаций в раке являются нейтральными или почти нейтральными, т. е. не оказывают существенного влияния на жизнеспособность опухоли (Williams et al., 2016; Furukawa, Kikuchi, 2020). Возникновение же гетерогенности обусловлено случайным генетическим дрейфом, когда нейтральные мутации случайно накапливаются в различных клонах. Со временем нейтральные мутации могут закрепиться внутри клонов, что вызывает наблюдаемую внутриопухолевую гетерогенность.

Следует отметить, что модель нейтральной эволюции сочетается с другой популярной теорией накопления мутаций – *прерывистой эволюцией*, упомянутой выше. По этой гипотезе раковые клетки представляют собой «многообещающих монстров» Гольдшмидта (Graham, Sottogiva, 2017), в которых постепенные и не проявляющиеся изменения в геноме приводят к резким изменениям в фенотипе. Подобный принцип проявляется, в частности, в новообразованиях – поскольку нет явных промежуточных этапов между здоровой тканью и первичными опухолями. Промежутки между скачками, вероятнее всего, и представляют собой этапы нейтральной эволюции. Согласно

теории прерывистой эволюции, сами популяции могут находиться в некоем равновесии друг с другом, поддерживая существование нескольких популяций клональных линий раковых клеток в опухоли, после чего одна из популяций становится «многообещающим монстром». В случае мутации, повышающей приспособленность, эти клоны занимают большую часть опухоли, вытесняя менее приспособленные и увеличивая размер самой опухоли.

В ряде работ показано, что развитие отдельной опухоли не обязательно соответствует одной модели клональной эволюции и может менять их в течение своего развития. Предположительно, на ранних стадиях опухоли развиваются по модели линейной эволюции, а после того, как опухоль начинает активно увеличиваться, она переключается на ветвящуюся модель (Durrett et al., 2011; Vosberg, Greif, 2019). Более того, в нескольких исследованиях обнаружено, что эволюция опухоли может идти одновременно как по ветвящейся, так и по прерывистой модели – когда клоны с изменением количества копий генов идут по прерывистой модели, а клоны с точечными мутациями – по ветвящейся (Vaca et al., 2013; Wang et al., 2014).

Другой распространенной теорией возникновения гетерогенности является **теория раковых стволовых клеток**, которая предполагает, что опухоли иерархически организованы, а небольшая популяция раковых стволовых клеток (РСК) определяет рост и гетерогенность опухоли (Reya et al., 2001; Lee et al., 2022). Раковые стволовые клетки обладают способностью к самообновлению и дифференцировке, подобно нормальным стволовым клеткам. Эти клетки способны генерировать как другие РСК, так и потомков, не являющихся РСК, что в теории способствует клеточному разнообразию, наблюдаемому в опухолях. Важная особенность этой теории заключается в наличии иерархичности раковых клеток: обычные раковые клетки не способны к дифференциации, и соматические мутации в них несут менее значимый клинический эффект из-за более низкой способности к размножению, тогда как основное патологическое значение имеют РСК с разной степенью плюрипотентности. Возникновение гетерогенности в этой модели объясняется асимметричным делением РСК, которое может привести к появлению различных клонов РСК с разными фенотипическими свойствами. Стоит отметить, что на сегодняшний день РСК были найдены лишь в ограниченном количестве типов опухолей, в частности в гематологических опухолях (Bonnet, Dick, 1997; Zarzynska, 2017; Nata et al., 2018; Lee et al., 2022), но в этих случаях они могут быть важным фактором в рецидивах злокачественных опухолей после лечения (Walcher et al., 2020).

**Теория отбора по микроокружению** предполагает, что важную роль в формировании гетерогенности опухоли играет ее микроокружение. Взаимодействие между раковыми клетками и их микроокружением, включающим в себя иммунные клетки, стромальные клетки и компоненты внеклеточного матрикса, может оказывать селективное давление на опухолевые клетки (Augustin et al., 2020). Факторы микроокружения, такие как гипоксия, воспаление и доступность питательных веществ, могут влиять на рост опухоли, ангиогенез и метастазирование (Mumenthaler et al., 2015; Roma-Rodrigues et al., 2019). Это

селективное давление способствует выживанию и размножению определенных клонов с преимущественными признаками, которые позволяют им адаптироваться к условиям микроокружения.

Среди факторов микроокружения особенно важное место занимает иммунная система. Действие иммунных клеток играет двойственную роль в развитии рака: оно может как подавлять рост опухоли, так и способствовать ее прогрессии. Механизмы иммунного надзора распознают и уничтожают раковые клетки, предотвращая образование опухоли. Однако опухоли могут уклоняться от иммунного ответа с помощью различных механизмов, в результате чего иммунный ответ начинает играть роль фактора естественного отбора для популяций клонов и тем самым образом отбирать наиболее устойчивые клональные популяции с измененными антигенами, что напрямую влияет на тяжесть протекания болезни и эффективность иммунотерапии.

Наконец, **теория эпигенетической пластичности** предполагает, что, помимо генетических нарушений, значимую роль в возникновении гетерогенности опухолей играют эпигенетические изменения (Flavahan et al., 2017; Yao et al., 2020). Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, могут динамически регулировать паттерны экспрессии генов и клеточные фенотипы. По этой теории раковые клетки обладают пластичным эпигенетическим ландшафтом, который позволяет обратимо и динамично изменять экспрессию генов. Такие эпигенетические изменения могут привести к появлению различных клонов с разными фенотипическими характеристиками, способствуя внутриопухолевой гетерогенности.

### Методы изучения эволюционных характеристик в гетерогенных опухолях

Для изучения эволюционных особенностей гетерогенных опухолей исследователю необходимо иметь возможность качественной и количественной оценки различных клональных популяций. В данном разделе мы приведем отдельные методы анализа, которые используются в настоящее время для изучения гетерогенности опухолей.

Одним из способов теоретического исследования гетерогенных сообществ опухолей является подход популяционной генетики. С точки зрения популяционной генетики эволюция любой популяции будет зависеть от двух факторов – скорости мутаций и эффективного размера популяции. Скорость мутации определяется как ожидаемое количество генетических мутаций на единичное событие репликации и напрямую влияет на разнообразие в популяции. Эффективный же размер популяции определяет ее способность к поддержанию этого разнообразия. В случае опухолей эффективный размер определяется как общее число раковых клеток, но возможно также выключение некоторых групп раковых клеток из этого числа – если, например, моделируется опухоль, вызванная РСК, которые и будут основной причиной роста опухоли. Разумеется, для применения подобного подхода необходимо использовать одноклеточное секвенирование опухолей. В силу сложности и дороговизны этого метода классический анализ популяционной генетики проводился лишь в нескольких



работх (Navin, 2015; Losic et al., 2020; Heinrich et al., 2021; Deng et al., 2023).

Поскольку методы одноклеточного секвенирования стали доступны сравнительно недавно, большая часть работ посвящена изучению гетерогенности при помощи методов секвенирования нового поколения на образцах из всех клеток опухолей. У этого подхода есть очевидная проблема: в данных, полученных из таких образцов, сложно напрямую выделить клональную архитектуру опухоли. Поэтому при использовании рассматриваемого подхода исследователям приходится применять определенные допущения и модификации экспериментальных методов. Один из них заключается в увеличении глубины секвенирования для оценки частот мутантных аллелей (Koh et al., 2021). При помощи статистических методов эти частоты нормализуются, и на их основе кластеризуются генотипы для определения идентичных клональных популяций. В подобных исследованиях часто используются такие характеристики разнообразия, как индекс разнообразия Шеннона, индекс Симпсона и т. д. Недостаток подхода заключается в том, что он не способен разграничить популяции, если они обладают схожими частотами мутантных аллелей.

Другой модификацией является мультирегиональное секвенирование, в котором отбор образцов идет в нескольких участках опухоли. В частности, такой метод позволяет оценить разницу в гетерогенности у пациентов с несколькими метастатическими опухолями, которых в контексте разнообразия можно воспринимать как популяции клонов с длительной физической изоляцией.

Разумеется, самой перспективной методикой для экспериментальной оценки гетерогенности считаются методы анализа отдельных клеток, поскольку они позволяют судить об индивидуальных различиях клонов на генетическом и фенотипическом уровнях. Один из таких методов – иммунофлюоресцентная *in situ* гибридизация (iFISH). Благодаря использованию флуоресцентно-меченных ДНК-зондов, гибридизирующихся с комплементарными последовательностями мишеней, FISH предоставляет возможность с высокой специфичностью и чувствительностью выявлять генетические изменения, хромосомные перестройки и амплификации генов. *In situ* FISH (iFISH) – это применение FISH непосредственно на срезах ткани, с сохранением пространственной организации клеток в микроокружении опухоли (Gertz et al., 2016). Тем не менее метод iFISH является низкопроизводительным и не позволяет исследовать гетерогенность на полногеномном уровне.

В отличие от вышеописанного метода, одноклеточное секвенирование (scDNA-seq и scRNA-seq) позволяет определить картину генетического разнообразия, экспрессии генов в каждой отдельной клетке и расшифровать ее межклеточные сигнальные сети. Эти методы дают четкое представление не только о механизмах внутриопухолевой гетерогенности, но и о межклеточных взаимодействиях посредством лиганд-рецепторной передачи сигналов.

## Заключение

Понимание эволюции и гетерогенности злокачественных опухолей имеет решающее значение для улучшения диагностики и разработки стратегий лечения рака. Для

изучения генетических и фенотипических характеристик популяций раковых клонов было разработано множество молекулярно-генетических методов со своими достоинствами и недостатками. С помощью секвенирования нового поколения можно получить полное представление о геномном ландшафте опухоли, однако существует опасность упустить из виду редкие клоны. Одноклеточное секвенирование позволяет выявлять редкие клоны и реконструировать клональные линии, но технически сложно и дорогостояще. Такие методы, как iFISH, позволяют получить пространственную информацию, но имеют ограниченный охват мишеней и низкую производительность.

На основании полученных с помощью подобных методов данных, для объяснения динамического характера эволюции опухолей были предложены различные модели, включая модели клональной эволюции, раковых стволовых клеток, модели влияния микроокружения и эпигенетических факторов. Каждая из них дает ценное представление о механизмах, обуславливающих гетерогенность опухоли и возникновение лекарственной устойчивости.

Кроме того, разработка математических и компьютерных моделей клональной эволюции и алгоритмов анализа крупномасштабных геномных данных могла бы расширить возможности по интерпретации и извлечению значимой информации из сложных наборов данных о злокачественных опухолях. Эти инструменты потенциально позволят исследователям выявлять ключевые драйверные события, отслеживать эволюционную динамику и точнее прогнозировать последствия лечения.

## Список литературы / References

- Augustin R.C., Delgoffe G.M., Najjar Y.G. Characteristics of the tumor microenvironment that influence immune cell functions: hypoxia, oxidative stress, metabolic alterations. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(12):3802. DOI 10.3390/cancers12123802
- Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S., Mosquera J.M., Romanel A., Drier Y., Park K., Kitabayashi N., MacDonald T.Y., Ghandi M., Van Allen E., Kryukov G.V., Sboner A., Theurillat J.-P., Soong T.D., Nickerson E., Auclair D., Tewari A., Beltran H., Onofrio R.C., Boyesen G., Guiducci C., Barbieri C.E., Cibulskis K., Sivachenko A., Carter S.L., Saksena G., Voet D., Ramos A.H., Winckler W., Picchio M., Ardlie K., Kantoff P.W., Berger M.F., Gabriel S.B., Golub T.R., Meyerson M., Lander E.S., Elemento O., Getz G., Demicheli F., Rubin M.A., Garraway L.A. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell*. 2013;153(3):666-677. DOI 10.1016/j.cell.2013.03.021
- Besse A., Clapp G.D., Bernard S., Nicolini F.E., Levy D., Lepoutre T. Stability analysis of a model of interaction between the immune system and cancer cells in chronic myelogenous leukemia. *Bull. Math. Biol.* 2018;80(5):1084-1110. DOI 10.1007/s11538-017-0272-7
- Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997;3(7):730-737. DOI 10.1038/nm0797-730
- Deng G., Zhang X., Chen Y., Liang S., Liu S., Yu Z., Lü M. Single-cell transcriptome sequencing reveals heterogeneity of gastric cancer: progress and prospects. *Front. Oncol.* 2023;13:1074268. DOI 10.3389/fonc.2023.1074268
- Durrett R., Foo J., Leder K., Mayberry J., Michor F. Intratumor heterogeneity in evolutionary models of tumor progression. *Genetics*. 2011;188(2):461-477. DOI 10.1534/genetics.110.125724
- Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-767. DOI 10.1016/0092-8674(90)90186-I
- Flavahan W.A., Gaskell E., Bernstein B.E. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science*. 2017;357(6348):eaal2380. DOI 10.1126/science.aal2380

- Furukawa Y., Kikuchi J. Molecular basis of clonal evolution in multiple myeloma. *Int. J. Hematol.* 2020;111(4):496-511. DOI 10.1007/s12185-020-02829-6
- Gawad C., Koh W., Quake S.R. Dissecting the clonal origins of childhood acute lymphoblastic leukemia by single-cell genomics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(50):17947-17952. DOI 10.1073/pnas.1420822111
- Gertz E.M., Chowdhury S.A., Lee W.-J., Wangsa D., Heselmeyer-Haddad K., Ried T., Schwartz R., Schäffer A.A. FISHtrees 3.0: tumor phylogenetics using a ploidy probe. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158569. DOI 10.1371/journal.pone.0158569
- Graham T.A., Sottoriva A. Measuring cancer evolution from the genome. *J. Pathol.* 2017;241(2):183-191. DOI 10.1002/path.4821
- Haffner M.C., Zwart W., Roudier M.P., True L.D., Nelson W.G., Epstein J.I., De Marzo A.M., Nelson P.S., Yegnasubramanian S. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2021;18(2):79-92. DOI 10.1038/s41585-020-00400-w
- Hata M., Hayakawa Y., Koike K. Gastric stem cell and cellular origin of cancer. *Biomedicines.* 2018;6(4):100. DOI 10.3390/biomedicines6040100
- Hausser J., Alon U. Tumour heterogeneity and the evolutionary trade-offs of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2020;20(4):247-257. DOI 10.1038/s41568-020-0241-6
- Heinrich S., Craig A.J., Ma L., Heinrich B., Greten T.F., Wang X.W. Understanding tumour cell heterogeneity and its implication for immunotherapy in liver cancer using single-cell analysis. *J. Hepatol.* 2021;74(3):700-715. DOI 10.1016/j.jhep.2020.11.036
- Koh G., Degasperis A., Zou X., Momen S., Nik-Zainal S. Mutational signatures: emerging concepts, caveats and clinical applications. *Nat. Rev. Cancer.* 2021;21(10):619-637. DOI 10.1038/s41568-021-00377-7
- Lee T.K.-W., Guan X.-Y., Ma S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma – from origin to clinical implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;19(1):26-44. DOI 10.1038/s41575-021-00508-3
- Losic B., Craig A.J., Villacorta-Martin C., Martins-Filho S.N., Akers N., Chen X., Ahsen M.E., von Felden J., Labgaa I., D'Avola D., Allette K., Lira S.A., Furtado G.C., Garcia-Lezana T., Restrepo P., Stueck A., Ward S.C., Fiel M.I., Hiotis S.P., Gunasekaran G., Sia D., Schadt E.E., Sebra R., Schwartz M., Llovet J.M., Thung S., Stolzitzky G., Villanueva A. Intratumoral heterogeneity and clonal evolution in liver cancer. *Nat. Commun.* 2020;11(1):291. DOI 10.1038/s41467-019-14050-z
- Löönd F., Tiede S., Christofori G. Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *Br. J. Cancer.* 2021;125(2):164-175. DOI 10.1038/s41416-021-01328-7
- Meacham C.E., Morrison S.J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature.* 2013;501(7467):328-337. DOI 10.1038/nature12624
- Merlo L.M.F., Pepper J.W., Reid B.J., Maley C.C. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat. Rev. Cancer.* 2006;6(12):924-935. DOI 10.1038/nrc2013
- Morris L.G.T., Riaz N., Desrichard A., Şenbabaoğlu Y., Hakimi A.A., Makarov V., Reis-Filho J.S., Chan T.A. Pan-cancer analysis of intra-tumour heterogeneity as a prognostic determinant of survival. *Oncotarget.* 2016;7(9):10051-10063. DOI 10.18632/oncotarget.7067
- Mumenthaler S.M., Foo J., Choi N.C., Heise N., Leder K., Agus D.B., Pao W., Michor F., Mallick P. The impact of microenvironmental heterogeneity on the evolution of drug resistance in cancer cells. *Cancer Inform.* 2015;14(Suppl.4):19-31. DOI 10.4137/CIN.S19338
- Navin N.E. The first five years of single-cell cancer genomics and beyond. *Genome Res.* 2015;25(10):1499-1507. DOI 10.1101/gr.191098.115
- Nowell P. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science.* 1976;194(4260):23-28. DOI 10.1126/science.959840
- Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 2001;414(6859):105-111. DOI 10.1038/35102167
- Robertson-Tessi M., Gillies R.J., Gatenby R.A., Anderson A.R.A. Impact of metabolic heterogeneity on tumor growth, invasion, and treatment outcomes. *Cancer Res.* 2015;75(8):1567-1579. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-14-1428
- Roma-Rodrigues C., Mendes R., Baptista P., Fernandes A. Targeting tumor microenvironment for cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(4):840. DOI 10.3390/ijms20040840
- Vendramin R., Litchfield K., Swanton C. Cancer evolution: Darwin and beyond. *EMBO J.* 2021;40(18):e108389. DOI 10.15252/emboj.2021108389
- Vosberg S., Greif P.A. Clonal evolution of acute myeloid leukemia from diagnosis to relapse. *Genes Chromosomes Cancer.* 2019;58(12):839-849. DOI 10.1002/gcc.22806
- Walcher L., Kistenmacher A.-K., Suo H., Kitte R., Dłuczek S., Strauß A., Błaudszun A.-R., Yevsa T., Fricke S., Kossatz-Boehlert U. Cancer stem cells-origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies. *Front. Immunol.* 2020;11:1280. DOI 10.3389/fimmu.2020.01280
- Wang Y., Waters J., Leung M.L., Unruh A., Roh W., Shi X., Chen K., Scheet P., Vattathil S., Liang H., Multani A., Zhang H., Zhao R., Michor F., Meric-Bernstam F., Navin N.E. Clonal evolution in breast cancer revealed by single nucleus genome sequencing. *Nature.* 2014;512(7513):155-160. DOI 10.1038/nature13600
- Williams M.J., Werner B., Barnes C.P., Graham T.A., Sottoriva A. Identification of neutral tumor evolution across cancer types. *Nat. Genet.* 2016;48(3):238-244. DOI 10.1038/ng.3489
- Yao J., Chen J., Li L.-Y., Wu M. Epigenetic plasticity of enhancers in cancer. *Transcription.* 2020;11(1):26-36. DOI 10.1080/21541264.2020.1713682
- Zarzynska J.M. The role of stem cells in breast cancer. In: *Breast Cancer – From Biology to Medicine.* InTech, 2017. DOI 10.5772/66904
- Zhao T., Chiang Z.D., Morriss J.W., LaFave L.M., Murray E.M., Del Priore I., Meli K., Lareau C.A., Nadaf N.M., Li J., Earl A.S., Macosko E.Z., Jacks T., Buenrostro J.D., Chen F. Spatial genomics enables multi-modal study of clonal heterogeneity in tissues. *Nature.* 2022;601(7891):85-91. DOI 10.1038/s41586-021-04217-4

#### ORCID ID

R.A. Ivanov orcid.org/0000-0002-4369-356X  
S.A. Lashin orcid.org/0000-0003-3138-381X

**Благодарности.** Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта № FWNР-2022-0020.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 13.07.2023. После доработки 07.08.2023. Принята к публикации 17.08.2023.