

A daganatos megbetegedések patobiológiai alapjai

Jeney András

THE PATHOBIOLOGICAL BASES OF CANCER

Jelen közlemény rövid áttekintést nyújt a tumor progressziójában szerepet játszó patobiológiai eseményeket (invazív növekedés, áttétképzés, angiogenesis stb.) fenntartó sejtbiológiai változásokról. Az etiológiai tényezők által érintett sejtek többszörös és folyamatosan felhalmozódó génhibái alkotják a tumorsejt malignus genotípusát, amely egyrészt igen változatos, másfelől egyöntetűen a fokozott életképességgel és az invazív növekedéssel hozható kapcsolatba. A tumorsejt malignus genotípusa által fenntartott tulajdonságok – mint az immortalizáltság, apoptózishajlam csökkenése, a szabályozatlan proliferáció, a rezisztencia, adaptáció a hypoxiához, az áttétképzés és a szervezetet károsító biopolimerek termelése – a malignus fenotípus fogalmi körébe sorolhatók. A malignus fenotípus egyes formái daganatonként változóan jelenhetnek meg, némelyike a tumorprogresszió mindegyik vagy csak egyes szakaszában vesz részt a folyamatban. Ebből következik, hogy a klinikai-patológiai vizsgálatok mellett a malignus fenotípus egyes formáinak kimutatása minden egyes daganatban lehetőséget tár fel a tumorprogresszió várható alakulásának jobb megítéléséhez és a célzott terápia tervezéséhez.

**tumorprogresszió, tumormarkerek,
malignus genotípus, malignus fenotípus**

This communication intends to give an overview of the cell biological changes that maintain the underlying pathobiological events (invasive growth, metastasis formation, angiogenesis) of tumour progression. The multiple and continuously accumulating mutations of the cells affected by the etiological factors are collectively termed the malignant genotype of the tumour cells, which varies greatly on one hand, but, on the other hand, they are invariably related to an increased survival potential or invasive growth. Properties of the tumour cells produced by the malignant genotype, including immortalization, reduced apoptosis, uncontrolled proliferation, adaptation to hypoxia, resistance, metastatic potency and production of biopolymers harmful to the body are collectively termed the malignant phenotype. The malignant phenotype shows a remarkable variance among the tumours, also, certain forms are present in all stages, while others only appear in specific stages of tumour progression. Consequently, beside clinico-pathological examinations, the identification of the underlying malignant phenotype in each tumour allows a better prediction of tumour progression and a targeted planning of therapy.

**tumour progression, tumour markers,
malignant genotype, malignant phenotype**

dr. Jeney András (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem,
I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet/Semmelweis University,
1st Institute of Pathology and Experimental Cancer Research;
H-1085 Budapest, Üllői út 26. E-mail: ajeney@korb1.sote.hu

Érkezett: 2006. december 15. Elfogadva: 2007. április 17.

Az onkológiában – az orvostudomány többi ágához hasonlóan – a kórképek tanulmányozása során szerzett klinikopatológiai és patobiológiai ismeretek képezik a prevenció, a diagnosztika és a terápia alapjait. A kísérleti és klinikai onkológia összehangolt kutatási feladata olyan vizsgálati rendszer kifejlesztése, amely lehetővé teszi az egyes daganatos betegek kórlefolrásának a jobb megértését és sokkal hatékonyabb terápiájának a megtervezését. Ezt a célt szolgálja a tumorbiológiai ismeretek számbavétele és feljegyzése, minden egyes daganatos beteg ellátásakor.

A klinikai-patológiai leletek és a patomorfológiai vizsgálatok együttesen utalnak a tumor progressziójához hozzájáruló patobiológiai eseményekre, így a tumor invazív növekedésére, a neovascularisatio mértékére, az apoptózis gyakoriságára, az áttétek megjelenésére és a cachexiára. Napjainkban egyre több lehetőség nyílik a patobiológiai eseményekért felelős tumorsejtek kóros viselkedésének felderítésére és annak alapján a terápia megtervezésére. Ezt a célt szolgálja a tumorsejtek genetikai hibái (malignus genotípus) következtében kifejlődő működésbeli változások – malignus fenotípus – számbavétele minden egyes daganat esetében (1–3).

A tumorprogresszió patobiológiai eseményei

Az igen változatos, többnyire exogén – kémiai, fizikai eredetű – etiológiai tényezők, közvetlenül vagy aktiválásuk után megváltoztatják az érintett egészséges sejt genetikai állományát, amennyiben a behatás mértéke meghaladja a szervezet védekezőképességét. Ebben a sokszor hosszú ideig fennmaradó állapotban a sejt ab-

normálisan válaszol a mikrokörnyezetből érkező autokrin, parakrin, hormonális, táplálék eredetű jelzésekre, módosulnak válaszreakciói és ahhoz igazodóan módosul metabolikus profilja. Malignus transzformáció akkor alakul ki, ha az érintett gén károsodása a sejt számára szaporodási előnyt jelent, zavart okoz a génátírás szabályozásában és a génállomány instabilitását eredményezi. Ezt követően felhalmozódnak a génhibák és elindul a több patobiológiai eseményt magába foglaló tumorprogresszió (4, 5), amelynek egyes szakaszait az 1. ábra mutatja. A bemutatott szakaszok eltérő időtartam után követhetik egymást. Egyes patobiológiai események – például a proliferáció – több szakaszban is előfordulhatnak, míg mások – mint a motilitás az invazív fázisban – kiemelkedő szerepet játszanak egy adott szakaszban. Általánosságban elmondható, hogy ezek a patobiológiai események önmagukban nem tekinthetők a malignitás jellemzőjének, mivel előfordulhatnak egyéb szövetekben vagy az ontogenezisben is; malignus kórképet abban az esetben hoznak létre, ha nem a szervezet genetikailag determinált programjának megfelelően és egymást serkentően jelennek meg.

A malignus kórképeket irányító biológiai események patológiai sajátosságát elsősorban a szabályozatlanság és az autonómia jellemzi; ennek következtében csökken a tumorsejtek növekedésifaktor-igénye, a külső ártalmakkal szemben ellenállóak, és invazív növekedésük szelektív előnyt élvez az egészséges sejtpopulációkkal szemben. E sejtbiológiai sajátosságok klinikai következményeként kialakuló malignus tumor fokozatosan az egész szervezetet károsan befolyásolja, eltávolítását követően recidívára hajlamos, tehát krónikus, a beteg életét veszélyeztető megbetegedést hoz létre.

A malignus genotípus

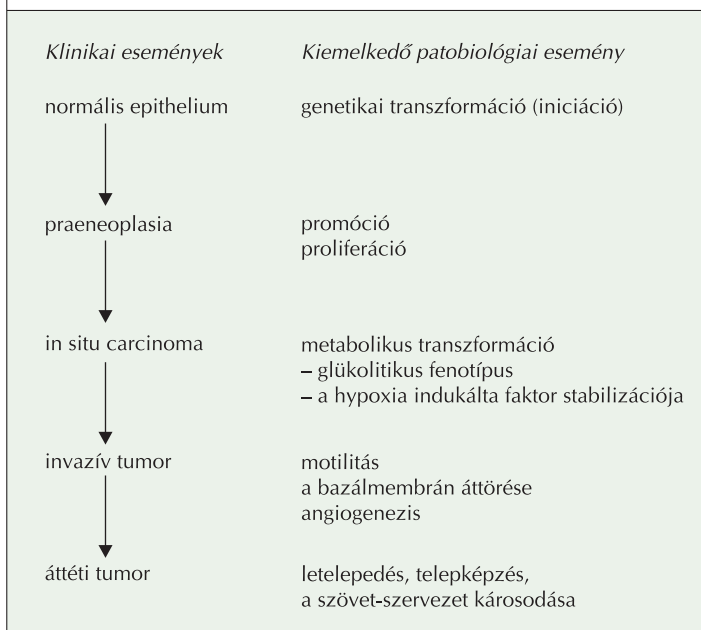
A malignitást meghatározó molekuláris folyamatok közelebbi megértését a XX. század egyik legnagyobb felfedezése, a génállomány – pontosabban a DNS – szerkezetének és működésének megismerése tette lehetővé. A daganatok etiológiai tényezői a génállományban – közvetlenül vagy közvetve – pontmutációt, deletiót, amplifikációt és transzlokációt váltanak ki, e génszerkezeti változásokat általánosíthatóan mutációnak nevezhetjük (6, 7).

A rosszindulatú daganatok – bár több vonatkozásban megkülönböztethetők a hagyományosan örökletesnek elnevezett megbetegedésektől – genetikai kórképnek tekinthetők. A genetikai változások nemcsak a tumorok keletkezését, hanem progresszióját is meghatározzák: eltérően az egyéb genetikai kórképektől (például cysticus fibrosis stb.), nem egyetlen gén szerkezeti változása tehető felelőssé. Figyelemre méltó különbség, hogy a daganatos betegségek esetében a génmutációk ritkábban alakulnak ki a csírarsejtekben, mint a felnőtt szervezet szomatikus sejtjeiben.

A génállomány hibái folyamatosan keletkeznek és fennmaradhatnak, amennyiben a sejteknek nem vol-

1. ÁBRA

A hám eredetű tumorok progressziójának szakaszai



na a génekárosodásokkal szemben elhárító és helyreállító mechanizmusuk. A génekárosodást helyreállító enzimeknek tulajdonítható, hogy a szervezetet szüntelenül érintő környezeti ártalmak ellenére nem gyakori az egészséges sejtek malignus transzformációja. Előfordulhat azonban, hogy a helyreállító mechanizmus a génállománynak csak a szerkezeti integritását tudja biztosítani, és hibás marad egyes gének szekvenciája, ezért a leánysejtekben emelkedhet a mutációk valószínűsége. Ez is magyarázhatja egyes személyek daganatos betegségekkel szembeni fokozott hajlamát, továbbá a tumorprogressziót előrehajtó egyre gyakoribb mutációkat.

Az eddigi vizsgálatok szerint a humán génállomány több mint 1%-a, mintegy 291 gén hozható kapcsolatba valamelyik daganattal, tehát jelenleg ennyi daganatos gént tartunk számon, amelyek 90%-a szomatikus, 10%-a csírasejtekben mutatható ki (7). A jelenlegi fel fogás szerint egy adott malignus megbetegedést négy-hét gén mutációja tart fenn, azonban egyetlen tumortípuson belül sem tudták ugyanazon négy-hét gén mutációjának jelenlétét megállapítani (7, 8). A tumorsejtekben a génmutáció lehet domináns vagy recesszív; az általuk kódolt fehérjék szerkezete a szomatikus sejtekben szinte kivétel nélkül (90%) megváltozik, míg a csírasejtekben általában nem módosul. A kromoszóma-transzlokáció következtében kialakuló kiméra gének feltűnően gyakran fordulnak elő a daganatos génállományban. A daganatos gének által kódolt fehérjék jelentős része proteinkinázként a jelátvitelben vagy a transzkripció szabályozásában vesz részt. A daganatos gének két nagy csoportja – az onkogének és a tumorsuppresszor gének – a sejtszabályozás serkentő, illetve gátló fehérjéinek szerkezetét határozzák meg.

Onkogének

A karcinogenezis víruseredetével kapcsolatban szemléletbeli változást hozott a retrovírusok egyes gényeivel (v-onc) kiváltható malignus transzformáció felismerése; ugyanakkor meglepetésként hatott, hogy a v-onc-ok az egészséges sejtekben is megtalálhatók mint protoonkogének (más néven c-onc). A protoonkogének fehérjetermékei az egészséges sejtek szabályozó mechanizmusának pontosan elkülöníthető szakaszaiban szabályozottan vesznek részt mint jelmolekulák, receptort felépítő biopolimerek vagy transzkripciós faktorok. A protoonkogének mutáns formái az onkogének, amelyek fehérjetermékei a malignus sejtekben folyamatosan és szabályozatlanul aktivált állapotban vannak (6, 9, 10).

Szuppresszor gének

A malignus és az egészséges sejtek hibridizációjakor a malignus fenotípus elvesztése, valamint egyes tumorsejtekben a kromoszómaszegmentek gyakori eltűnése a szuppresszor génekre, más néven az antionkogénekre

irányította a figyelmet. A szuppresszor gének közül a p53-at és a retinoblastomában felderített Rb jelzést tanulmányozták a legsokoldalúbban; a p53 szerepe jelenleg a génállomány szerkezeti megőrzésében jelölhető meg, míg az Rb megakadályozza a sejtek belépését a sejtéletciklus DNS-t szintetizáló szakaszába (9–11).

A malignus genotípus igen változatos képet mutat az emberi daganatokban, ezért a génextpresszió vizsgálatával szereshető eredmények nemcsak nem érvényesíthetők mindegyik szerv tumorára: egyazon tumortípuson belül is nagy eltérés figyelhető meg. Így a különböző szervek daganatainak molekuláris onkológiai tanulmányozása került az érdeklődés középpontjába. Ennek során jelentős összefüggést állapítottak meg a tumor génextpressziós változása és a megbetegedés klinikai lefolyása között. Ezt támasztja alá 139 hepatocellularis carcinoma 21 329 génjét magába foglaló, DNS-microarray technikán alapuló vizsgálat eredménye (12). A gének fokozott expressziója alapján a progenitor ovális sejtből és a hepatocytából kiinduló hepatocellularis carcinomákat különítették el; közülük az előbbieket az embrionális hepatoblastokkal megegyezően az Ap-1 transzkripciós faktorok fokozott expressziójával és gyors klinikai lefolyással jellemezhetők (12). Ezen eredmények – amellet, hogy igazolják a malignus kórkép celluláris eredetét – a sejtszabályozás eltérő zavaraira utalnak a hisztológiailag azonos csoportba sorolható tumorközött is.

A malignus fenotípus

A malignus fenotípus azokat a celluláris és működésbeli tulajdonságokat foglalja magába, amelyek képessé teszik a tumorsejtet a malignus kórkép kifejlésztésére. A malignus sejtek tanulmányozásakor nagy számban mutathatók ki a szervezet determinált génprogramjától eltérő helyen vagy időben megjelenő, a malignus fenotípussal kapcsolatba hozható celluláris változások. Ezek közül egyesek a malignus sejt elengedhetetlen sajátosságai (például: immortalizáció), míg mások csak a tumorprogresszió egyes szakaszának vagy egy adott malignus kórkép jellemzőjének tarthatók.

Immortalizáció

Az egészséges sejtek csak korlátozott számú osztódási ciklusra képesek, amely nem tenné lehetővé a nagy tömegű tumor kialakulását egyetlen sejtől. A malignus transzformáció során azonban a sejt immortalizálódik.

A tumorsejtek kóros viselkedésének felderítése révén lehetőség nyílik a terápia megtervezésére.

A malignus kórképeket irányító biológiai események patológiai sajátossága a szabályozatlanság és az autonómia.

A tumorsejtek osztódásakor – az egészséges sejtektől eltérően – nem rövidülnek a kromoszómák végén elhelyezkedő telomerek. A telomer újraképzését szolgáló telomeráz enzim reaktiválódásával nem működik a tumorsejtekben a mitózisok számának ellenőrzését szolgáló, úgynevezett mitotikus óra. Ennek köszönhetően a malignus sejt 25-30 osztódási ciklus után létrehozhatja a klinikai kórképben megnyilvánuló tumorsejt-populációt (11, 13).

Hibás apoptózis

Az orvosi közvélemény évtizedeken át a malignus sejtek gyors osztódását tekintette a daganatok legalapvetőbb tulajdonságának. Kétségtelen, hogy a tumor-térfogat növekedése összhangban áll a kórkép előrehaladásával. A mitotikus ciklus vizsgálatok azonban az derült ki, hogy a malignus sejtek lassabban szaporodnak, osztódási időtartamuk lényegesen hosszabb, mint az egészséges szövetek megújuló sejtpopulációié. A tumor térfogatának növekedése és az egyes tumorsejtek hosszú osztódási időtartama közötti ellentmondás feloldását szolgálta a sejtvesztés tényező felismerése, majd a természetes sejthalál (apoptózis) hibás működésének megállapítása. A sejtek programozott, genetikailag irányított elpusztulása aktív anyagcserét és ATP-t igénylő folyamat, amely az élő szervezetek normális életfolyamataihoz sorolható. Az apoptózis hozzájárul a sejtpopuláció megfelelő nagyságának a szabályozásához, emellett eltávolítja a károsodott génállományú sejteket.

Az apoptózis elmaradása nyújt magyarázatot a károsodott génállományú sejtek megmaradására a tumorok keletkezésének promóciós szakaszában. A tumorsejtekben az apoptózis hibás mechanizmusát több molekula eltérő működése okozhatja. A follicularis non-Hodgkin-lymphomákban a 14:18 kromoszómák transzlokációjának következtében aktiválódik a bcl-2 gén, amelynek fehérjeterméke antiapoptotikus hatású. A kaspázok mennyiségének csökkenése jelentősen mérsékli a sejt hajlamát az apoptózisra, ennek gyakorisága egyes daganatokban – mint a tüdő adenocarcinómája – 80%-ban fordulhat elő. A tumorsejtek fokozottan termelhetik az apoptózis mechanizmusát gátló tényezőket, ilyen például az IAP-faktor (inhibitor of apoptosis) (14–16).

Szabályozatlan sejtszaporodás

A sejtosztódás négy szakaszra bontható: az életciklus főbb jellemzői a mitotikus (M) és a DNS-szintézist folytató (S), valamint az ezekre történő felkészülést szolgáló (G1 és G2) állapotok. A széles körű vizsgálatok azonban nem utaltak sem az egészséges és a tumor

ros sejtek életciklusai közötti általánosítható különbségre, sem az egyes szakaszok időtartamában, sem az alapvető molekuláris mechanizmusokban. A malignus sejtek osztódásának hiányos vagy az egészséges sejtektől eltérő szabályozási mechanizmusa tartható a malignus fenotípus egyik meghatározó jelének. Az egészséges sejtek osztódása mitogén faktort igényel, ezzel szemben a tumorsejtek maguk is megtermelhetik a szaporodásukhoz szükséges összes növekedési faktort. A szabályozási zavar mechanizmusa igen változatos lehet:

- a sejtszaporodást serkentő onkogének termékei (például ras) folyamatosan aktivált állapotban vannak,
- a tumorsejt módosult receptorai túlzott mértékben és indokolatlanul közvetítik a mitogén jeleket,
- a sejt felszíni integrinek arculatának megváltozásával az extracelluláris mátrix egyes biopolimerjei jelt adnak a sejtszaporodásra,
- a szomszédos sejtek (a tumorhoz társult mesenchymalis sejtek, például macrophagok, fibroblastok) termékei proliferációt serkentő hatást gyakorolhatnak,
- a szervezet részéről érkező, sejtproliferációt korlátozó faktorok hatástalanok (8).

E tényezők együttesen érvényesülnek, azonban egymás hatását két irányba is módosíthatják, ezért az emberi daganatok növekedésének üteme meglehetősen tág határok között változhat, de mindig lassúbb, mint az egészséges szervezet megújuló sejtpopulációinak növekedése.

A tumorok növekedése során a tumorsejtek osztódási üteme lassul, gyakran megszűnik, azonban életképességük változatlan. A citoredukciós terápiás beavatkozások hatására a túlélő, többnyire nyugvó tumorsejtek szaporodása újraindul, általában felgyorsult ütemben. Különös figyelmet érdemelnek a kötőszöveti állományban hosszú ideig meghúzódó nyugvó (úgynevezett dormant) tumorsejtek, amelyek bizonyos behatásokra aktiválódnak és – mint recidívák – a malignus kórkép fellángolását idézik elő (11). A tumorsejtek tehát a mikrokörnyezeti tényezőkhöz alkalmazkodva két irányba is felcserélhetik szaporodó és nyugvó állapotukat.

A malignus fenotípus talán legfontosabb ismérve a tumorsejtek invazív jellegű szaporodása. A jóindulatú daganatok expanzív növekedésével szemben a malignus tumorsejtek behatolnak az egészséges sejtcsoportokba és áttörnek az egyes sejtpopulációkat elhatároló bazális membránt. Ez utóbbi esemény a tumor progressziójának jelentős lépése, az epithelialis daganatok esetében az in situ carcinoma invazív formává történő átalakulásában nyilvánul meg (17–19).

Rezisztencia

A daganatok egyik sajátossága a testidegen kémiai anyagokkal szembeni ellenálló képesség, amely a malignus transzformációkor vagy a későbbiekben fejlődik ki. Az előbbi esetben szokás intrinszik, az utóbbiban szerzett rezisztenciáról beszélni. Az intrinszik rezisz-

A malignus sejtek lassabban szaporodnak, osztódási időtartamuk lényegesen hosszabb, mint az egészséges szövetek megújuló sejtpopulációié.

tencia azt jelenti, hogy a tumorsejtek károsító tényezőkkel szembeni ellenálló képessége a károsító behatásától független és genetikailag rögzült, tehát több osztódási ciklus után is fennmarad. A rezisztencia abban a tekintetben is a tumorsejtek sajátossága, hogy az egészséges sejtekben a citoreduktív terápiával szemben sajnálatos módon nem fejlődik ki, tehát a daganat elleni gyógyszerek toxikus mellékhatásokat okoznak akkor is, ha a tumorsejtek szaporodását már nem gátolják. A tumorban kis számban jelen lévő rezisztens tumorsejtek a citoreduktív kezelést túlélve szaporodási előnyt nyernek, és így egyre jobban uralkodóvá válnak a tumorban. A kémiai természetű sejt-károsítókkal szembeni rezisztenciában általánosságban az alábbi mechanizmusok játszanak szerepet:

- Fokozódik a károsító tényező eltávolítása a sejtből.
- Elmarad a károsító tényező elhárítása.
- Hibás a molekuláris célpont károsodásának helyreállítási mechanizmusa (3, 11, 20).

Alkalmazkodás a hypoxiához

A tumorok növekedésének mértéke meghaladja a véredények kialakulását, ennek következtében az oxigén parciális nyomása (pO_2) a tumorban változó, olykor igen alacsony ($pO_2 < 5$ Hgmm). A tumorsejtek azonban – metabolikus transzformációjuk következtében – képesek alkalmazkodni a hypoxiás körülményekhez, és ennek következtében egyéb malignus tulajdonságuk még kifejezettebben nyilvánul meg. A tumorsejtek bioenergetikai háztartásában az anaerob glükolízis, továbbá az életképességet fenntartó mechanizmusok kerülnek előtérbe. A tumorsejtekben – nem kizárólag oxigénhiányos környezet esetén – hypoxiát indukáló faktor van jelen, amely transzkripciós faktorként aktiválja az intermedier anyagcserében és az invazív növekedésben szerepet játszó géneket, valamint egyes antiapoptotikus géneket. Ennek tulajdonítható, hogy a tumorsejtek nemcsak túlélnek a hypoxiát, hanem fokozottan áttétképző, kemo- és radiorezisztens tulajdonságúak (21).

Vándorlás

Az intercelluláris, valamint a sejt-kötőszöveti kapcsolatokat fenntartó adhezív molekulák és receptorok módosulása következtében a tumorsejtek kiszakadnak genetikailag determinált környezetükből, a szervezeti homeosztázist károsan érintően elvándorolnak, majd távoli szövetekben letelepednek. Ezért a tumorsejt-populáció áttétképző sejtjei csökkent homotípiás és fokozott heterotípiás affinitással jellemezhetők. Az áttétképzés összetett mechanizmusát számos biopolimer, valamint anyagcseretermék segíti. Ezeket a molekulákat (például mátrix-metalloproteázok) a tumorsejt maga termeli, vagy a szomszédos mesenchymalis sejteket indukálja azok előállítására. A tumorsejt a mikroökörnyezetével kialakított kapcsolatától függően kötelék-

ben vagy egymagában vehet részt a vándorlásban. Az epithel eredetű vándorló tumorsejt fibroblast alakban jelenhet meg a véredényekben, amely nyomon követhető az epithelmarker (citokeratin) elvesztésével és a mesenchymalis marker (vimentin) expressziójának kimutatásával. Az erekből történő kilépéskor az ellenkező irányba megy végbe az epithelialis-mesenchymalis átalakulás (22–25).

Károsító anyagok termelése

A tumorsejtek szabályozási zavarai kedveznek egyes metabolitok és biopolimerek fokozott termelésének, amelyek a környezetben vagy az egész szervezetben az életműködés súlyos zavarát okozzák. A tumorsejtek anaerob glükolízisének végterméke – a tejsav – acidózishoz vezet a mikroökörnyezetben, az egészséges sejteket károsítva. A daganat közvetlen környezetének ártrendeződésében jelentős szerepet játszanak a tumorsejtekben nagy mennyiségben termelt, a kötőszöveti elemeket bontó proteázok. A malignus megbetegedésben szenvedők 40–60%-ánál kifejlődő cachexia a tumorsejtek által termelt biopolimereknek tulajdonítható. A TNF- α , az IL-6, az IL-1, a lipidmobilizáló és proteolízist indukáló faktorok az egész szervezetre kiterjedő komplex anyagcserezavart váltanak ki (26).

Tumorbiológiai vizsgálatok a klinikai onkológiában

Az onkológiai kísérleti és klinikai kutatások eredményeiből a közelmúltban sokan azt a következtetést vonták le, hogy a malignus megbetegedések terápiájában további előrehaladást a tumorsejtek geno- és fenotípusára szelektíven irányuló beavatkozásoktól várhatunk (11). Ez az elképzelés csak akkor valósítható meg, ha a malignus kórkép várható klinikai lefolyását előrejelző, valamint a megfelelő terápia kiválasztását eldöntő úgynevezett prognosztikai, illetve prediktív vizsgálati módszerek rendelkezésre állnak. Ezt a célt kívánják szolgálni a napjainkban alkalmazott tumor-markerek, például: carcinoembrionális antigén (CEA), prostataspecifikus antigén (PSA), alfa-foetoprotein (AFP), CA125, CA15.3. Ezek a tumorok által termelt, többnyire szövetspecifikus szerológiai markerek jelezhetik a tumor progresszióját, sokszor a képalkotó műszeres vizsgálatok előtt tájékoztatást adnak a recidívák megjelenéséről

(2, 11). Ugyanakkor a gyógyszerek vagy a hormonszármazékok hatékonyságát meghatározó molekulák, receptorok mellett ma már a molekuláris genetikai tényezők is vizsgálhatók a sebészileg eltávolított tumormintákban vagy a keringő fehérvérsejtekben

A malignus fenotípus azokat a celluláris és működésbeli tulajdonságokat foglalja magába, amelyek képessé teszik a tumorsejtet a malignus kórkép kifejlésztésére.

1. TÁBLÁZAT

A malignitást fenntartó molekulák vizsgálatának jelenlegi és távlati lehetőségei

A sejt szabályozási zavarainak lépcsői	A vizsgálat iránya	A vizsgálat tárgya	Vizsgálati módszer
DNS ↓	génmutációk, polimorfizmus	kromoszómák (22+x, y), 3 300 000 000 nukleotid/sejt	FISH, SNP
mRNS ↓	génexpresszió	~40 000 átírt gén/sejt	PCR
Fehérjék ↓	jelátviteli utak és az extracelluláris mátrix molekulái, proteázok stb.	1 500 000 fehérje/sejt	immunohisztokémia, Western-technika
Intermedier anyagcsere	bioenergetikai háztartás	metabolitok, ATP, LDH, szén-dioxid-termelés stb.	immunohisztokémia, biokémiai technika, tömegspektroszkópia

FISH (fluorescent in situ hybridisation): fluoreszcens in situ hibridizáció; SNP (single nucleotide polymorphism): egyedi nukleotidpolimorfizmus; PCR (polymerase chain reaction): polimeráz láncreakció; LDH: laktátdehidrogenáz; ATP: adenozin-trifoszfát

(27–30). Lehetséges, hogy ugyanazon molekuláris marker vizsgálata egy időben prognosztikai és predikciós jellegű felvilágosítást is tud nyújtani. Ennek legjobb példája, hogy emlőrákban 25-30%-ban kimutatható a Her/2-receptor; ez egyfelől a kórkép kedvezőtlen prognózisára utal, másfelől igazolja a vele szemben ható gyógyszeres kezelés jogosultságát (31).

A molekuláris onkológiai tanulmányok eredményeként egyre több, a malignitással közvetlenül kapcsolatos markert ismerhetünk meg. Azonban a tumorok jelentős celluláris heterogenitása, a tumor és a gazdaszervezet közötti kölcsönhatások bizonytalansága, a malignitást fenntartó nagyszámú és változatosan részt vevő molekuláris mechanizmusok csak igen korlátozott lehetőséget nyújtanak az adott megbetegedés klinikai lefolyásának megbízható megítélésére. Ezért javasolható a malignitás celluláris és molekuláris – átfogóan patobiológiai – ismerveinek számbavétele, amelyek részben a patológiai osztályokon, részben egyes kiemelt onkológiai betegellátó egységekben vizsgálhatók. Így a tumorsejt osztódása, apoptózisa, vándorlása, angiogenezist kiváltó tulajdonsága, a mesenchymalis sejtek jelenléte a rendelkezés-

re álló patomorfológiai és biokémiai módszerekkel vizsgálhatók, amennyiben az anyagi források és a szellemi erő biztosíthatók. Ezenkívül törekedni kell a

malignus genotípust és fenotípust fenntartó molekulák vizsgálatára. Ez ugyan nagy szellemi, technikai és gazdasági megterhelést jelent, de nem kerülhető el, ha a diagnózis pontosításában és az egyénre szabott terápiában előre kívánunk lépni (1. táblázat).

Összegzés

A malignus kórképet fenntartó genotípus kimutatása minden egyes tumorban – a magas költségek, a nagy technikai felkészültség, valamint a génmutációk hatalmas száma miatt – a közeljövőben még csak egyes kiemelt onkológiai centrumok számára lesz lehetséges. Ezzel szemben a malignus fenotípus egyes formái felismerhetők és kisebb költséggel vizsgálhatók az immuntechnikákra épített patomorfológiai módszerekkel. Ezért tudatosabban kell tanulmányozni a betegből eltávolított biológiai mintákat, és az eredményeket össze kell vetni az adott daganat klinikai-patológiai állapotával. A diagnózis megállapításán túl minden esetben tájékoztatást kell adni a mitózisok és az apoptózis gyakoriságáról, a tumorsejtek elrendeződéséről, valamint az erekthől való távolságáról. Kívánatos lenne a tumorminták eljuttatása olyan kiemelt onkológiai központokba, amelyek felkészültek a legkorszerűbb prognosztikai és prediktív vizsgálatok (1. táblázat) elvégzésére. Így a napjainkban alkalmazott tumormarkerek és a gyógyszerek kiválasztását segítő prediktív vizsgálatok mellett egyre gyakrabban válnának kimutathatóvá a tumorprogressziót fenntartó patobiológiai eseményekhez kapcsolódó molekulák.

A diagnózis megállapításán túl minden esetben tájékoztatást kell adni a mitózisok és az apoptózis gyakoriságáról, a tumorsejtek elrendeződéséről, valamint az erekthől való távolságáról.

IRODALOM

- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- Kopper L, Jeney A (eds.). *Onkológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2000.*
- Jeney A, Kralovánszky J (eds.). *Onkofarmakológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2005.*
- Lapis K, Jeney A, Price MR (eds.). *Tumour progression and markers. Amsterdam: Kugler Publications; 1982.*
- Schaff S, Kovalszky I, Nagy P, Zalatnai A, Jeney A, Lapis K. Human and experimental hepatocarcinogenesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;228:90-7.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Smits AMM, Bos JC. Genetic alteration during colorectal tumour development. *N Engl J Med* 1988;319:525-35.
- Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down Th, Hubbard T, Wooster R, et al. A census of human cancer genes. *Nat Reviews Cancer* 2004;4:177-83.
- Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat Reviews Cancer* 2002;2:331-41.
- Bishop JM. Cancer: the rise of the genetic paradigm. *Gen Dev* 1995;9:1309-15.
- Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA (eds.). *The molecular basis of cancer. Philadelphia: WB Saunders Co; 1985.*
- Tannock IF, Hill RP, Bristow RG, Harrington L (eds.). *The basic science of oncology. New York: McGraw-Hill; 2005.*
- Lee JS, Heo J, Libbrecht L, Chu IS, Kaposi-Novak P, Calvisi DF, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Medicine* 2006;12:410-6.
- Artandi SE. Telomeres, telomerase and human disease. *N Engl J Med* 2006;355:1195-7.
- Kerr JFR, Willie AH, Currie AR. Apoptosis a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Brit J Cancer* 1972;26:239-57.
- Kopper L, Fésüs L (eds.). *Apoptózis. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2002.*
- Szende B, Srkalic G, Groot K, Lapis K, Schally AV. Regression of nitrosamine-induced pancreatic cancers in hamsters treated with luteinising hormone-releasing hormone agonists and antagonists. *Cancer Res* 1990;50:3716-21.
- Hartwell LH, Kasten MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994;266:1821-8.
- Lapis K, Jeney A (eds.). *Regulation and control of cell proliferation. Budapest: Akadémiai Kiadó; 1984.*
- Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 2001;411:342-8.
- Setlow RB. Repair deficient human disorders and cancer. *Nature* 1978;271:713-7.
- Semenza GL. Targeting HIF1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:721-73.
- Timár J, Rásó E, Döme B, Li L, Grignon D, Nie D, et al. Expression, subcellular localization and putative function of platelet-type 12-lipoxygenase in human prostate cancer cell lines of different metastatic potential. *Int J Cancer* 2000;87:37-43.
- Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from pre-existing variant cells within a malignant tumour. *Science* 1977;198:893-5.
- Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3'kinase/AKT pathways. *Oncogene* 2005;24:7443-54.
- Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, Hart I, Foltz CM, Shafie S. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 1980;284:67-8.
- Tisdale M. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002;2:862-71.
- Kralovánszky J, Kovcs I, Orosz Z, Katona C, Toth K, Rahoty P, et al. Prognostic significance of the thymidylate biosynthetic enzymes in human colorectal tumours. *Oncology* 2002;62(2):167-74.
- Hitre E, Budai B, Adleff V, Czeglédi F, Horvath Z, Gyergyay F, et al. Influence of thymidylate synthase gene polymorphisms on the survival of colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15(10):723-30.
- Demeter A, Szirmai K, Olah J, Papp Z, Jeney A. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9, and fibronectin concentration in recurrent epithelial ovarian cancer. *Orv Hetil* 2004;145(31):1617-24.
- Harisi R, Dudas J, Timar F, Pogany G, Timar J, Kovalszky I, et al. Invasive growth and topoisomerase-switch induced by tumorous extracellular matrix in osteosarcoma cell culture. *Cell Biol Int* 2005;29(11):959-67.
- Kulka J, Tokes AM, Kaposi-Novak P, Udvarhelyi N, Keller A, Schaff Z. Detection of HER-2/neu gene amplification in breast carcinomas using quantitative real-time PCR – a comparison with immunohistochemical and FISH results. *Pathol Oncol Res* 2006;12(4):197-204.



EGY PILLANTÁS

Az agykorall (Diploria) tekervényei kétségtelenül emlékeztetnek az agyra. Ezt az édesvízi korallt szferoid kolóniák alkotják. Zugaiban kis polipok élnek, apró karjaikkal kapják el a táplálékot; ezek alkotják a kemény meszes „csontvázat”, amittől a korall kő jellegűvé válik. A diploriák akár 200 évig is élhetnek. Alkalmanként a *Lobophyllia* fajokat is agykorallnak nevezik, de azok megjelenésükben kevésbé hasonlítanak az agyra.

A monacói Óceánológiai Múzeumban található korallt dr. Cserni Gábor fotózta.



Szerkesztőségünk várja a hasonlóan színvonalas, orvosi asszociációt keltő képek beküldését.