

A daganatos progresszió molekuláris mechanizmusa

Krompechertől a DNS-chipig

Tímár József

Országos Onkológiai Intézet, Tumor Progressziós Osztály, Budapest

A daganatos progresszió döntő mozzanatai a sejtproliferációtól független molekuláris események, amelyek a sejt-matrix kapcsolat sajátos triumvirátusának elemeiben (matrixfelismerés, -lebontás és vándorlás) integrált formában összegződnek. A limfatikus és hematogén áttétképzés, bár egyes elemeiben nagyfokú hasonlatosságot mutat, mégis jelentősen eltér egymástól, elsősorban a folyamatok szervspecifitása vonatkozásában. Bár az áttétképzés biológiai sémáját jól ismerjük, annak az egyes tumortípusokra jellemző pontos molekuláris mechanizmusait még csak most kezdjük sejteni. Ennek alapjai a matrixfelismerő képesség (matrixreceptorok) sokoldalúsága és drámai változásai a malignus transzformáció során, a tumorsejtmozgás sejttypusfüggő sajátosságai és a jelátviteli (mitogén és motogén) útvonalak sajátosságai. Az áttétet nem képező, a lokálisan invazív és a távoli áttéteket képező daganatok molekuláris sajátosságainak feltérképezése az új globális génkészletet illetve fehérjerendszereket vizsgáló technikákkal azzal a reménnyel kecsegtet, hogy a daganatok prognosztikája, illetve terápiája számára hatékonyabb eszközökkel rendelkezhetünk a közeljövőben. *Magyar Onkológia* 48:3-11, 2004

Rate limiting steps of the metastatic cascade are proliferation-independent cellular events integrated into the common sequence of tumor cell-extracellular matrix interactions (adhesion, degradation, migration). The two common dissemination forms, lymphatic and hematogenous, are highly similar in respect of the individual steps, but fundamentally different in respect of tissue specificity. Although the scheme of the metastatic cascade is well known for some time, its tumor type-specific molecular characteristics are poorly understood. This is based on the diversity in the matrix receptors and their alterations during tumor progression, in the mechanism of locomotion of various cancer cell types, and on the diversity and cancer specific alterations in the tyrosine kinome. Application of the techniques of global gene expression- and proteome-analyses for the comparative studies of non-metastatic, locally invasive and metastatic cancer types suggests that we can identify reliable progression markers and specific targets of tumor dissemination. *Tímár J. Molecular mechanism of tumor progression. From Krompecher to the DNA microarray. Hungarian Oncology* 48:3-11, 2004



Az áttétképzés pathomechanizmusa(i)

A Krompecher által felfedezett bazálsejtes rák ideális természetes modelljét szolgáltatja a malignus daganatok legkritikusabb képessége, az invázió és áttétképzés vizsgálatának. Leggyakrabban a bazálsejtes rák legfeljebb lokális invazív képességgel rendelkezik, és csak ritka esetben lehet eb-

ben a daganattípusban észlelni limfatikus, még ritkábban hematogén áttétképzést. Nemrégiben ezen daganatfélések kapcsán született meg egy új szlogen: terjedés vagy proliferáció (1). Ugyanis molekuláris vizsgálatok arra utaltak, hogy a bazálsejtes rákokban az inváziót mutató területeken helyreáll a p16/ink4 proliferációt gátló gén expressziója, eltűnik a Ki-67-expresszió, és a Rb fehérje sem foszforilálódik.

Ez a megfigyelés (számos mással egyetemben) arra utal, hogy a daganatok proliferációja és inváziója illetve áttétképzése esetleg egymást kizáró molekuláris események, legalábbis abban az

Levelezési cím: Dr. Tímár József,
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest,
Ráth György u. 7-9., tel.: 1-224 8786, fax: 1-224 8706,
E-mail: jtimar@oncol.hu



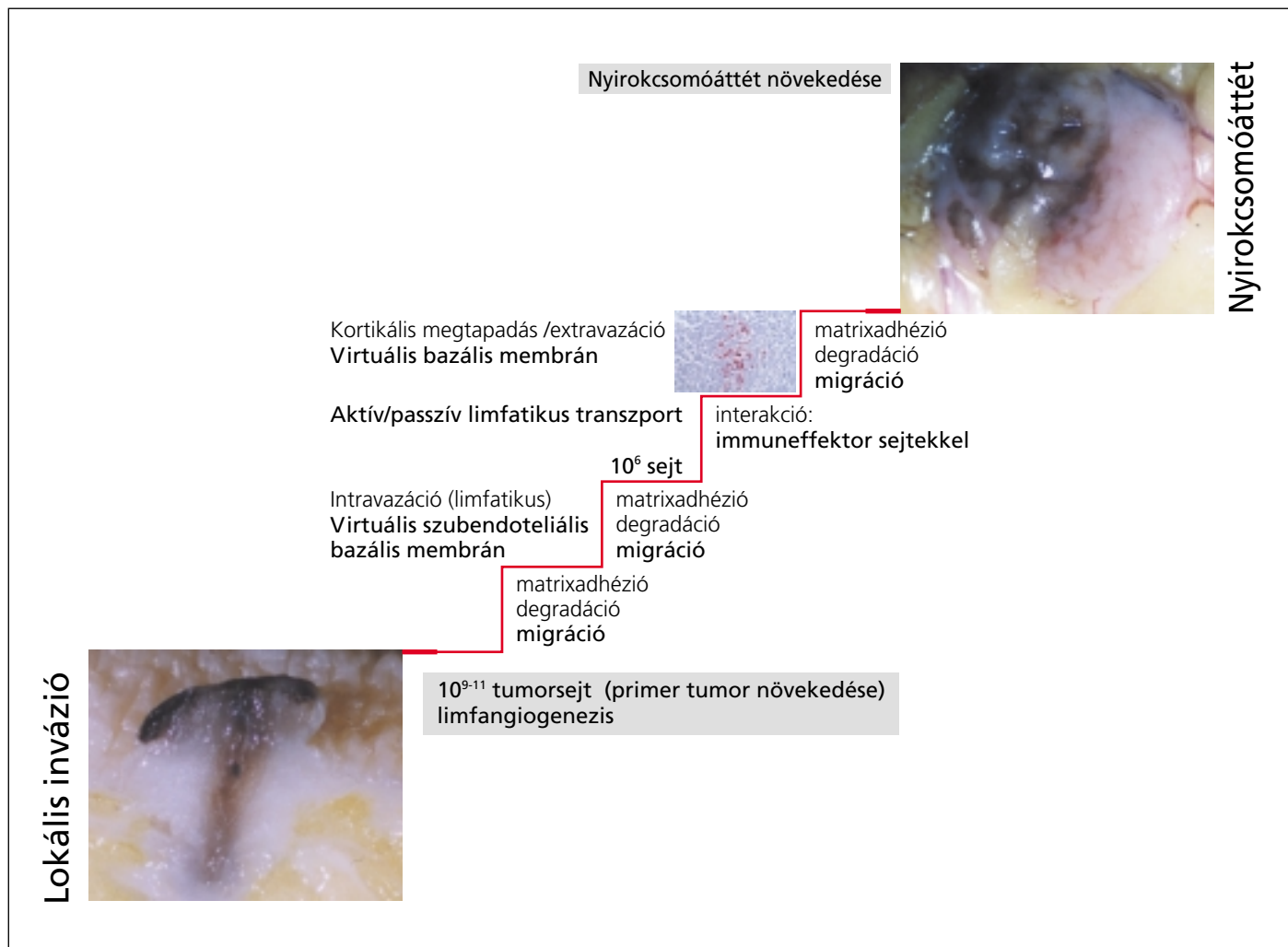
értelemben, hogy egy időben nem történhet mindkettő.

A fenti gondolatmenet jól illik azokba az évtizedek óta folytatott kutatásokba, amelyek igyekeznek a daganatos invázió és áttétképzés molekuláris mechanizmusait felderíteni, s amelyek során sok olyan folyamat a figyelem középpontjába került, amely teljesen független a sejtproliferációtól vagy éppen hogy annak leállása esetén működhet (2-5). Az áttétképzés patomechanizmusának vizsgálata a két alapvető jelentőségű folyamat, a limfatikus és hematogén terjedés között és eltérő sajátosságait határozta meg (1., 2. ábra). Közös jelenség mindkét folyamat esetében az, hogy a daganatsejteknek a primer tumorból a stroma matrixán keresztül el kell jutniuk a nyirok- ill. vérerekhez, amihez az extracelluláris matrix fehérjéit fel kell ismerni (adhéziós mechanizmus), specifikusan degradálni kell (matrixbontás), majd vándorolni kell (migráció). Ezen három képesség egyikének hiánya már invázióra képtelenné teszi a daganatsejteket. Bár látszólag mindkét terjedési forma esetében hasonló az erekkel kialakított kapcsolat, alapvető különbségek vannak, ami részben az érintett erek struktúrájának eltéréseiből, részben az erekben és az azokkal kapcsolatban lévő szervezetben megnyilvánuló eltérésekből adódik. Csak megjegyzendő, hogy a patológiai rutin-diagnosztikában használá-

tos CD31 marker nem különíti el a kétféle eret egymástól, így a daganatban a limfatikus vagy hematogén érbetörés jelensége nem különíthető el ennek alapján (csak a CD34 marker használatkor, mely a vérerek markere).

A limfatikus terjedéskor (1. ábra) a daganatsejtek olyan érfalon lépnek át, melynek fala fiziológiásan is átjárható, csaknem védőgát nélküli (nincsen bazális membránja). Ezzel szemben a hematogén áttétképzés esetében a daganatsejteknek a kapillárisok/venulák falának bazális membránját degradálni kell, és intenzív migráció révén tudnak csak a lumenbe jutni, ahol nagyobb nyomás fogadja őket, mint a nyirokerekben. A limfatikus terjedés során a daganatsejtek az immunrendszer felismerő és effektor sejtjeinek „felhőjében” jutnak el a nyirokszervbe. A sejt/sejt interakciók során csak azok a daganatsejtek élhetnek túl, amelyek valamilyen okból immunrezisztenciával bírnak. Az így nyirokcsomóba lépő szelektált daganatsejtek mikro- majd makrometasztázissá növekedéséhez igen csekély stromális korláttal, de igen jó tápanyagellátással rendelkező szövetben kell megtelepedniük. Ráadásul bármely régió nyirokereiből is történik a kilépés, az mindig ugyanolyan szövet lesz, nincsen szükség további különleges lokális vagy szervi adaptációra, mint a hematogén áttétképzés esetében.

1. ábra.
A limfatikus áttétképzés patomechanizmusának sajátosságai



A hematogén áttétképzés során (2. ábra) a daganatsejtek a vérpálya mechanikus hatásai mellett az immunrendszer effektor elemeivel is találkoznak, és mindkét tényező drámai mértékben csökkenti a keringésben túlélő daganatsejtek számát (igazi megtizedelődésről van szó). Ugyanakkor különleges szelekciós előnyt jelent a daganatsejtek számára az, ha a vérpálya oldható matrixfehérjéit, pl. a fibrinogént kötni képesek, mert ez segítséget nyújt a vérlemezkék kitapadásához, egyfajta lokális mikrotrombus képződéséhez, melynek centrumában a daganatsejt védetté válik az immunológiai hatásokkal szemben, ugyanakkor számos, az aktivált vérlemezkék citokinjei, illetve növekedési faktorai által stimulált állapotba kerülhet (3).

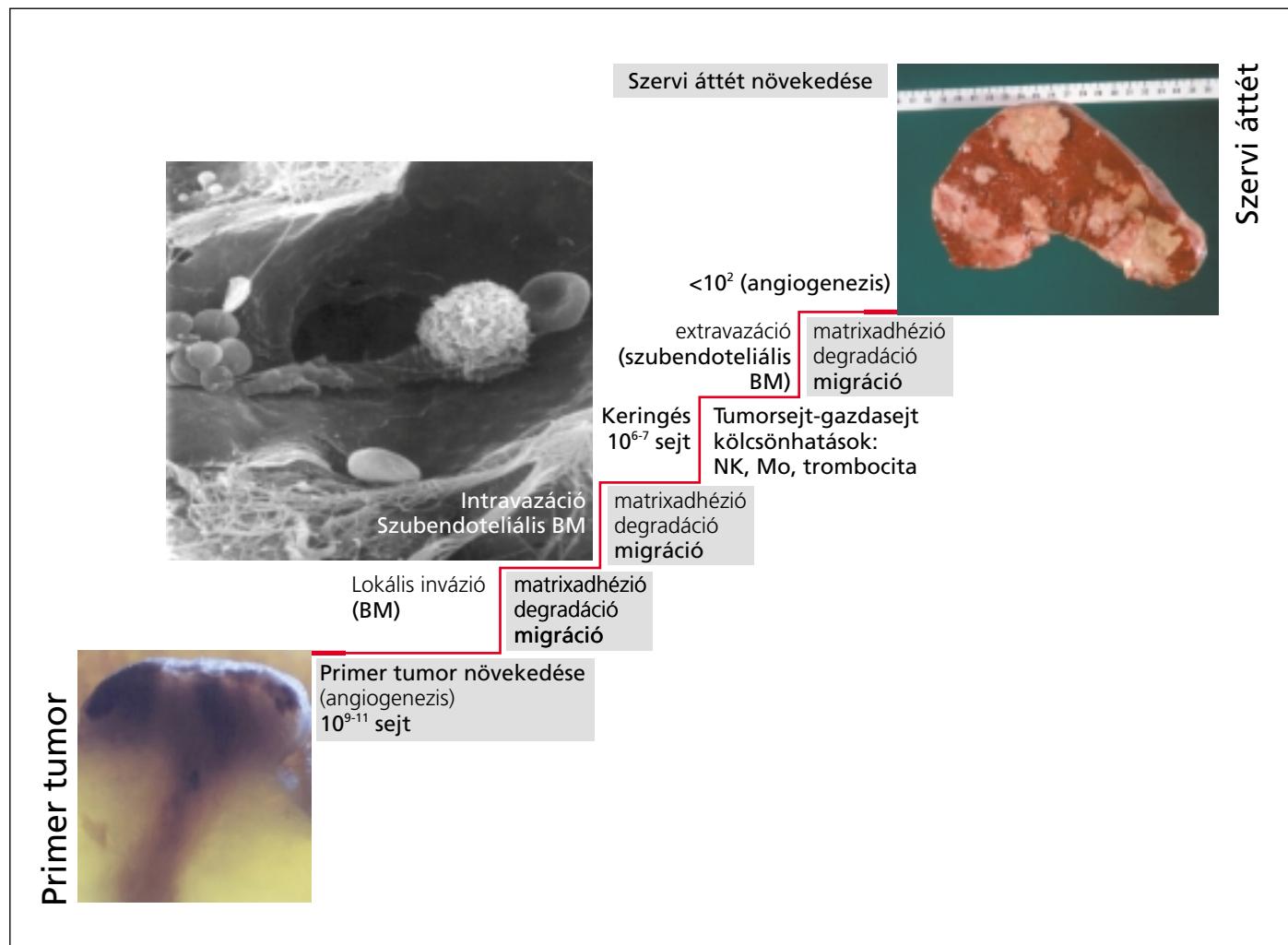
A hematogén áttétképzés egy újabb sajátossága az, hogy a befogadó szervnek illetve szövetnek döntő befolyása van a folyamatra, amely miatt ún. szervspecifikus (és daganattípus-specifikus) módon valósul meg. A gazdaszervezet-specifitása még arra is kiterjed, hogy egy adott daganatos betegnek milyen a neme, és ez alatt nem a klasszikus hormonfüggő daganatokra (emlőrák, prosztatatarák) gondolok (6). Másrészt teljesen egyértelmű, hogy a folyamatot a daganatsejtek részéről is geno/fenotípusos feltételek teszik lehetővé, az adott szerv strukturális illetve fiziológiai mikrokozonyzetéhez illeszkedően (7).

Érellátás/áttétképzés

A daganatszövet növekedéséhez, de magához a hematogén áttétképzéshez is szükség van a daganatban vagy annak közvetlen közelében elhelyezkedő vérerekre. A dogma szerint az 1mm-nél nagyobb tumorszövet keletkezése neoangiogenezist igényel. Ez a naiv elképzelés több dolgot nem vesz figyelembe: 1.) vannak olyan daganatfélések, amelyek igen jól tűrik a hypoxiát és ennél nagyobbra is képesek megnőni neoangiogenezis nélkül; 2.) bizonyos szöveteinkben a „háttér” érdenzitás olyan magas, hogy gyakorlatilag ez a feltétel teljesülhet érújdonképzés nélkül is; 3.) vannak olyan igen invazív/metasztatikus daganatok, amelyek primer tumorainak átlagos mérete ebbe a nagyságrendbe tartozik (pl. malignus melanoma, okuláris melanoma); 4.) az érederetű daganatokban gyakorlatilag a tumor része az érkeletkezés, igazi neoangiogenezisre nincsen szükség (3.A. ábra).

Mindezeket figyelembe véve nem olyan meglepő, hogy a tumor-indukált neoangiogenezis mellett a daganatok vérellátásban alternatív mechanizmusokat is lehet találni (8, 9). Az egyik legtriviálisabb lehetőség a szövet saját ereinek daganatba való inkorporációja, ami pl. melanomában, agydaganatokban jellemző (10). Ez a folyamat kombinálódhat természetesen a tumor körüli

2. ábra.
A hematogén áttétképzés patomechanizmusának sajátosságai



neoangiogenezissel is. Vizsgálataink szerint azonban melanomák esetében nem a peritumorális ereknek van prognosztikus (tehát klinikai) jelentősége, hanem az ún. intratumorálisoknak (a tumorba befogadott ereknek), hiszen ezek biztosítják az O_2 - és tápanyagellátást, és ezek vannak szoros kapcsolatban azokkal a daganatsejtekkel, melyek az érpályába juthatnak. Az ér-inkorporáció egy sajátos formájának tekinthető a részben általunk leírt glomeruloid vaszkularizáció, amit elsősorban agyi metasztázisokban, illetve tüdőrá-

kokban lehet megfigyelni (11). A tumorszövetbe bekebelezett erek metamorfózisáról van szó, amikor angiogén/morfogén citokinek hatására az eredeti szövet erei megnyúlnak, felcsavarodnak, felületük megnő.

A daganatok O_2 - és tápanyagellátását azonban más struktúrák is elősegítik. A múlt század közepén Kellner írta le először a tumoros szinuszokat (3.B, C ábra), amit csaknem minden évtizedben újralfedeznek, utoljára 1999-ben (szem-melanomákban, 3.D, E. ábra) (12). Ezek a struktúrák szolid daganatokban lévő tumorsejtek által határolt csatornák, amelyek kapcsolatban állnak az erekkel. Keletkezésük molekuláris mechanizmusánál háttérben a daganatsejtekben újrainduló embrionális genetikai program áll, amikor is endoteliális gének re-expressziója következik be (vaszkuláris mimikri).

Mindezen folyamatokról azért kell tudnunk, sőt azért kell az adott daganatra jellemző sajátosságait ismerni, mert az új ún. angioszuppresszív terápia csak a tumorindukált neoangiogenezis folyamatát célozza, s az alternatív érellátási megoldásokkal szemben hatástalan.

Az extracelluláris matrix szerepe a progresszióban

A múlt század nyolcvanas éveitől egyre nagyobb figyelem övezte a szövetek extracelluláris matrix-állományát, mivel egyértelművé vált, hogy ennek alapvető befolyása van többek között a daganatos progresszió folyamatára is, mint a gazdaszervezet egyik olyan alkotórésze, amely állandó gátló vagy megengedő jellegű kapcsolatban van a fejlődő rosszindulatú daganattal. Ennek a kapcsolatnak hármas jellege (felismerés, lebontás, migráció) (3), mint láthattuk, az inváziós folyamat egyik gyakran ismétlődő molekuláris szekvenciája egyben. Bár sémája azonos, ugyanakkor az egyes szervekben és azok egyes matrixfehérjéi vonatkozásában mégis sajátos formában valósul meg. A folyamatban döntő szerepet játszó tényezők a matrixreceptorok (elsősorban az integrinreceptorok), a matrixbontó enzimek (metalloproteázok, katepszinok és a plazminogénaktivátorrendszer) valamint a sejtmozgás-szabályozó motilitási receptorok, illetve az azt kivitelező sejtvázmechanizmusok.

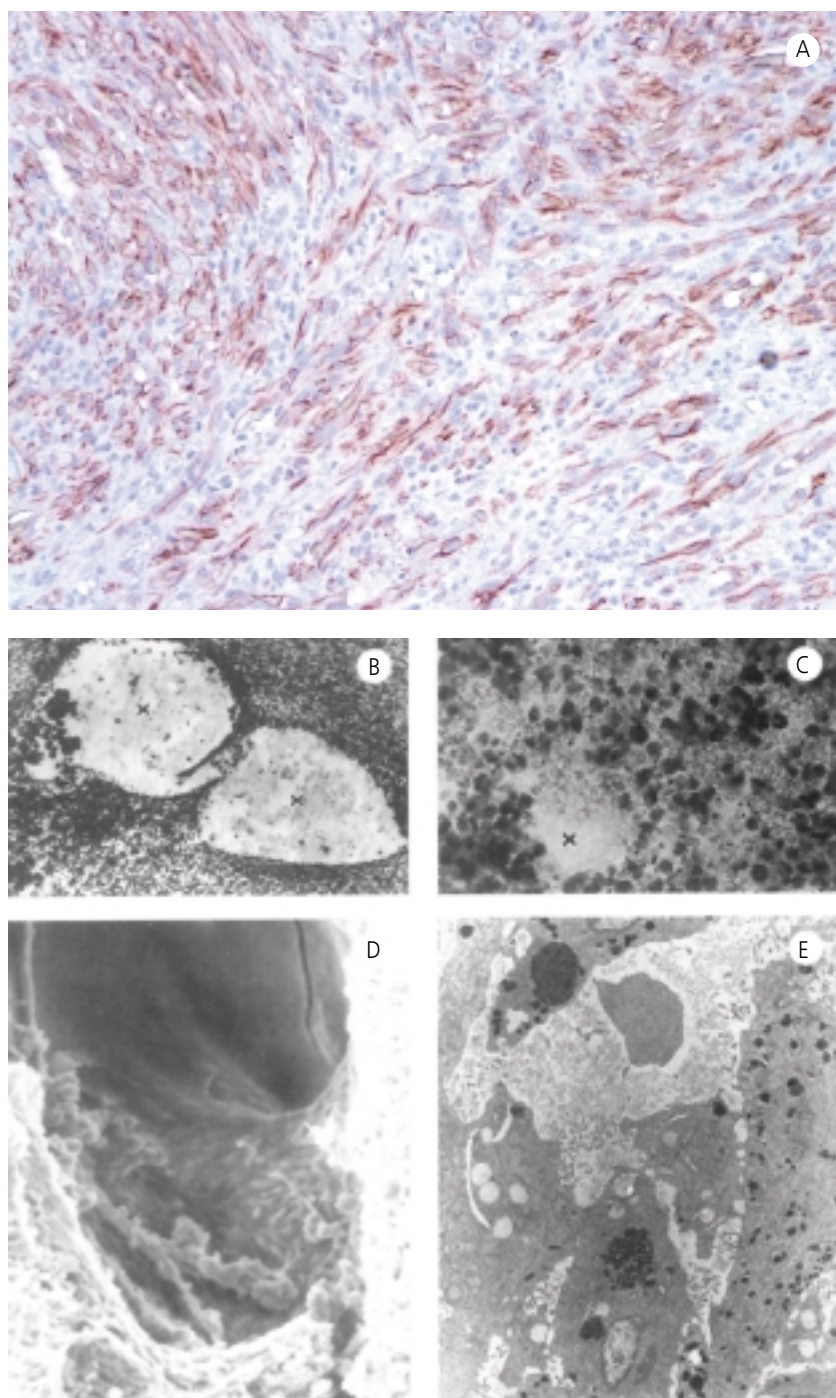
A szervi matrix fő komponensei a bazális membránok (nemcsak a hámszövet esetében) (3-5), az intersticiális kollagének, az elasztin (13-15), a csont-matrix, a keringés vitronektinjé és fibrinogénje (16), melyek szövetspecifitást biztosítanak. Ugyanakkor számos matrixfehérje mintegy ubikviter módon a legtöbb szövetben jelen van, mint a fibronectin (17) vagy a proteoglikánok (PG) (18). Ennek eredményeként a progresszió során végül is az egyes szövetekben terjedő daganatsejtek igen sokrétű és sokféle matrix-kölcsönhatásban vesznek részt. A terjedés szempontjából nem feltétlenül az adott szövet domináló matrixfehérjéje játsza a meghatározó szerepet, sokszor jelentéktelenné tűnő, ún. minor komponens szerepe értékelődik fel. Erre mutattunk példát az elasztinreceptor expressziója esetében

3. ábra. A daganatok érellátása

A. Érkeletkezés angiogén daganatban (angiosarcoma). CD34 immunhisztokémia

B. C. Daganatos sinusok Kellner 1941-es közleményében sarcomában

D. E. Daganatos sinus uveális melanomában: D - pásztázó-, E - transzmissziós elektronmikroszkópos felvétel



(13–15), ami a daganatsejtek elasztinban gazdag szövetekbe történő áttétképzése szempontjából látszik fontosnak (tüdő, bőr: 4. ábra, érgazdag szövetek). A fibrinogénreceptor-expresszió jelentősége a hematogén áttétképzés szempontjából tűnik döntő momentumnak igen sokféle daganat esetében (16, 19). A fibronectin-kölcsönhatás bár fontos, de nem specifikus jelensége marad a daganatos invázióknak, ami igen sokféle receptor segítségével valósulhat meg (17). Látszólag az ubikviter heparánszulfát-proteoglikán-felismerő képesség sem kellene, hogy befolyásolja a progresszió szervspecifitását, de a valóságban egyes szervek, mint pl. a máj esetében mégis meghatározónak tűnik (18, 20).

A proteoglikánok szerepe az áttétképzésben

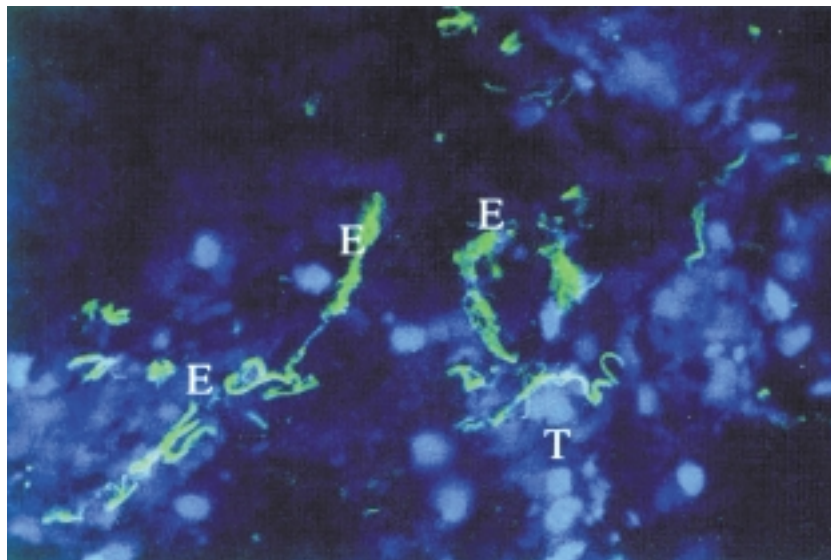
A proteoglikánok valamennyi sejtünk és szöveteink alkotóelemei, amelyek igen sokrétű funkcióval rendelkeznek. Különösen fontos szerepük van strukturális szerepük mellett a bázikus fehérjék, így a matrixfehérjék, heparinkötő növekedési faktorok/citokinek és bizonyos proteázok (MMP és uPA) tárolásában, illetve sejt felszíni megkötésében (21). Ebből adódóan korán felmerült esetleges szerepük az áttétképzésben is (22). Kísérleti humán daganatos metasztázismodellekben, de emberi daganatokban is igazolódott, hogy a fokozott sejt felszíni heparánszulfát proteoglikánexpresszió az áttétképző képesség fokozódásával jár együtt tüdőrák (23), melanoma (24, 25), fibrosarcoma (26), vagy NHL esetében (27). Ugyanakkor az is kiderült, hogy a többféle sejt felszíni HSPG közül nem mindig ugyanazon gén érintett a folyamatban, ez hol a syndecan-4 (melanoma, 5. ábra), hol a syndecan-1 (NHL), hol a CD44v3 (laphámrák, emlőrák, melanoma, vastagbélrák), hol a glypican-1 (emlőrák, melanoma) (21). A primer tumorban fokozottan expresszáldó HSPG-típus bizonyos daganatfélésekben prognosztikus tényező lehet a beteg túlélése szempontjából (28), vagy éppen egy lehetséges antimetasztatikus terápiás célpontul szolgálhat (29). Más proteoglikán ún. ektópiás megjelenése egy adott daganatban differenciáldiagnosztikus eszközt jelenthet a transzformált állapot igazolására (decorin: melanoma) (30).

Az integrinek szerepe az áttétképzésben

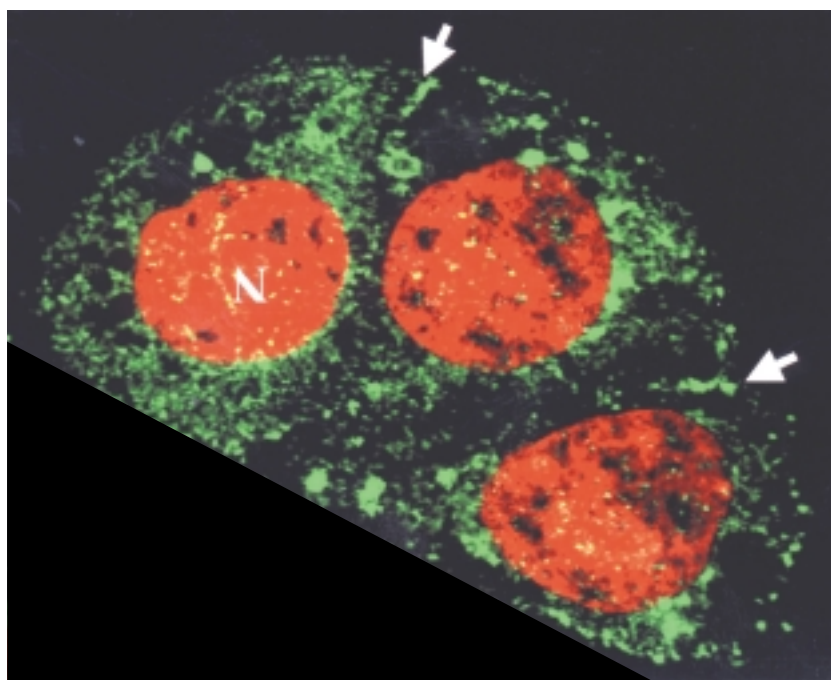
Az integrinreceptorok daganatokban történő expressziójának jelentősége egyre inkább felértékelődik. Először csak azt gondoltuk, hogy egyszerű környezet-felismerő szereppel bírnak (mint matrixreceptorok), és emiatt van jelentőségük az egyes szervekben való meglepedésben (3, 5). Miután igen nagyszámú integrinreceptor létezik, és ezek nagyfokú variabilitást mutatnak, általában az integrinexpresszióknak nincsen jelentősége a progresszió szempontjából. Különösen annak fényében nem, hogy valamennyi sejt félése rendelkezik ilyen receptorral, hiszen túlélésük illetve differenciálódásuk alapfeltétele ez. A malignus transzformáció során a sejt típusra jellemző

integrinprofil ugyanakkor jelentősen változik (31–33), és ennek sok oka lehet. Az egyik, hogy a génextpressziós szabályozási zavarok ezeknek a receptoroknak a génjeit is érintik, és egyesek expressziója csökken, másoké csaknem random módon növekszik, ezzel megváltoztatva a környezetben való tájékozódás képességét. Leggyakrabban az ősi integrin, a fibronectinreceptor ($\alpha 5 \beta 1$) expressziójának csökkenését és $\alpha \beta 3$ integrin expressziójának fokozódását lehet tapasztalni (2). Ugyanakkor alapvetőbb genetikai változások is végbemehetnek az integrinek esetében: eddig nem expresszáldó receptor jelenhet meg (31–33), illetve a meglévő receptor génje károsodhat vagy új (splice) variánsa jelenhet meg, ami alapvetően megváltoztathatja nemcsak a daganatsejt tájékozódó képességét, hanem egész

4. ábra.
Elasztikus rostok (E)
fragmentációja primer
bőr melanomában (T).
Zöld autofluoreszcen-
cia = elasztikus rostok,
kék fluoreszcencia =
daganatsejtmagok



5. ábra. Syndecan-4 immuncitokémiai kimutatása emberi melanomasejtben. A proteoglikán a sejt-matrix találkozás helyén és a sejt-sejt kapcsolatok területén fejeződik ki. Zöld fluoreszcencia = syndecan-4, piros fluoreszcencia = magfestés (N)

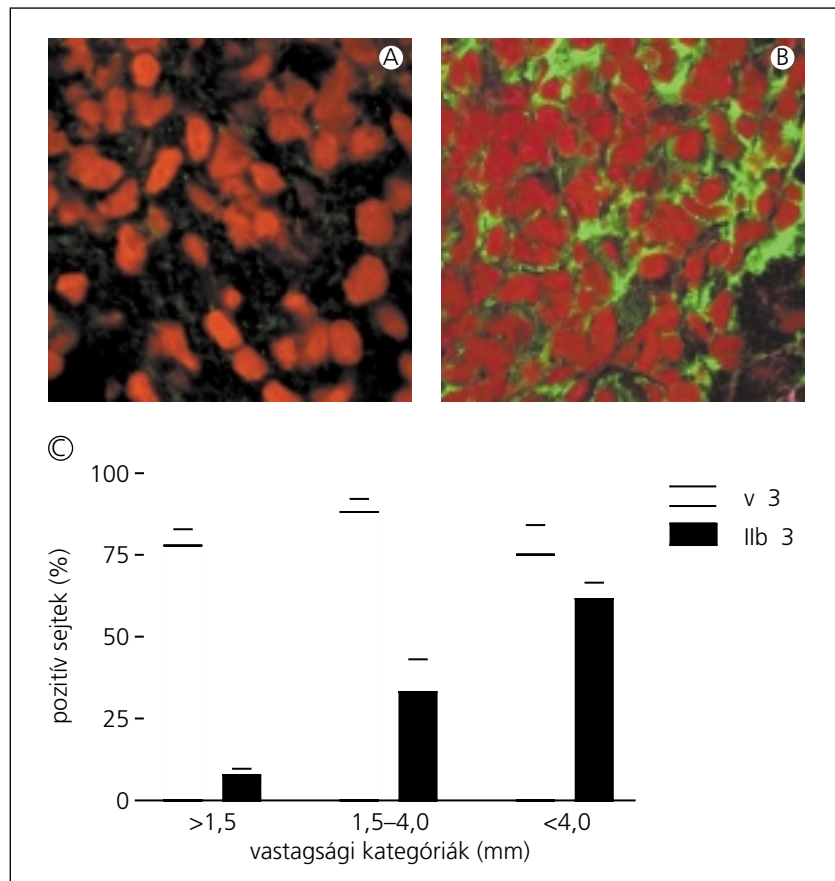


működését is áthangolhatja (34, 35). Ennek az oka, hogy az integrinreceptorok nagyfokú hasonlóságot mutathatnak receptor-természetük alapján a növekedési faktor-receptorokkal, és kide-

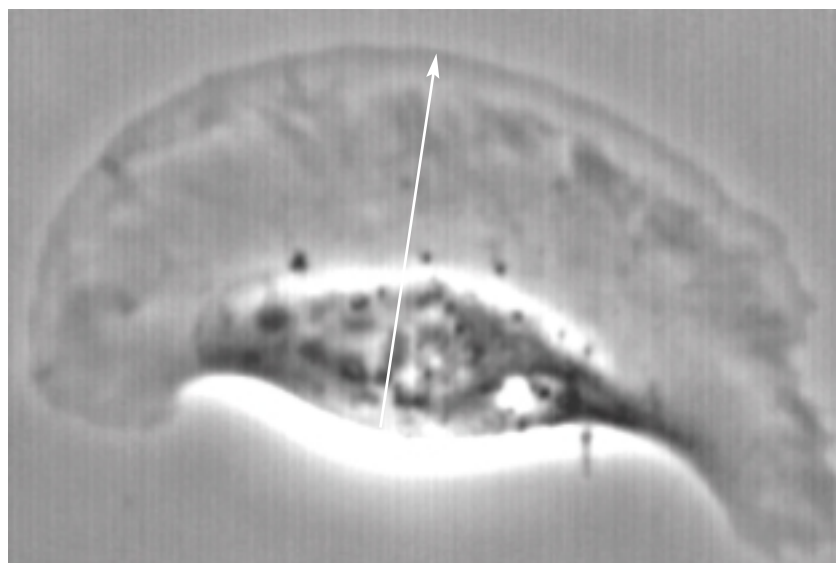
rült, hogy a (daganat)sejtekben ezek együtt, közös funkcionális egységekké szerveződnek a sejtfelszínen (3, 5). Így integrálódnak egységekbe az onkogén-receptorok és a matrixreceptorok funkciója, aminek nagy jelentősége van a daganatok terjedése szempontjából (is). Bizonyos integrinek esetében az ún. ektópiás expresszióknak differenciáldiagnosztikai (32, 36), illetve prognosztikai jelentősége van (6. ábra, 36), egyes integrinek pedig antimetasztatikus terápiás célpontokat szolgáltatnak ($\beta 3$ integrin: angiogenezis, ref. 37, $\alpha 1\text{Ib}\beta 3$ integrin: hematogén áttétképzés, ref. 38).

6. ábra. $\beta 3$ integrin expressziója emberi melanomákban

- A. Vékony melanoma: nincsen $\alpha 1\text{Ib}\beta 3$ integrin-expresszió (magfestés = piros).
- B. Vastag melanoma: intenzív jelölődés $\alpha 1\text{Ib}\beta 3$ integrinre (zöld fluoreszcencia)
- C. $\beta 3$ integrinek proteinszintű expressziója eltérő vastagságú primer melanomákban ($n = 28$). Az α integrin konstitutív expressziója mellett a tumor vastagságának növekedésével egyre fokozódik az $\alpha 1\text{Ib}$ trombocita-integrin kifejeződése.



7. Vándorló humán fibrosarcomasejt fázis-kontraszt mikroszkópos képe. Nyíl = mozgás iránya



Sejtmozgás és áttétképzés

A daganatok terjedése igen ritka kivétellektől eltekintve nem passzív folyamat, hanem a daganatsejtek vándorlása aktív irányított mozgásuk révén valósul meg. Azt is lehet mondani, hogy aktív vándorlás nélkül invázió nem jöhet létre, tehát ez a képesség meghatározó jelentőségű a malignus progresszió szempontjából (2, 3). A daganatsejtvándorlás azonban minden eddigi ismeretünk szerint kizárólagos jellegű abban az értelemben, hogy a mozgó (daganat)sejtek ki kell lépnie a sejtciklusból, azaz a proliferáció és sejtmozgás egymást kizáró jelenségek. E sejtbiológiai tény fel- és elismerésének alapvető jelentőségűnek kell lennie a daganatos progresszió megértésében és későbbi sikeres kezelésében is. Vulgárisan fogalmazva azt is mondhatjuk, hogy a daganatsejtek osztódásának megállítása (citosztázis) egyáltalán nem jár együtt a mozgás (invázió/metasztázis) folyamatának leállításával, amit a mindennapi klinikai gyakorlat sajnos folyamatosan igazol (5).

Mindezek fényében tehát alapvető jelentőségű (lenne) pontosan megismernünk a daganatsejt mozgásának mechanikáját és szabályozását. Ugyanakkor történelmi anakronizmus, hogy a daganatsejtek mozgására olyan modelleket alkalmazunk, amelyeket hal keratinociták vagy fehérvérsejtek mozgásának tanulmányozása alapján készítettek. Talán nem is csoda ennek fényében, hogy akárcsak kísérleti körülmények között sem tudunk hatékony vagy specifikus módszereket a daganatsejtek mozgásának befolyásolására (7. ábra). Ezért van akkora jelentősége azoknak a kutatásoknak, amelyek során a daganatos sejtmozgás szabályozásában ún. autokrin citokineket és azok sejtfelszíni kemokinreceptorait azonosítottuk (39-43), valamint azoknak az új modelleknek, amit emberi daganatsejtek mozgásának tanulmányozása alapján készítettünk (44). Ezért aztán nem is olyan nagy csoda, hogy ezeknek a molekuláris mechanizmusoknak olyan meghatározó jelentőségét ismerhettük fel az emberi melanoma (43) vagy vastagbélrák (7) esetében klinikai anyagon. Ugyanakkor nem tudunk eleget még a folyamatról ahhoz, hogy pontosan meg tudjuk jelölni azokat a molekuláris részleteket, amelyek a daganatsejtekre jellemzőek, és más mozgó normális sejteinktől eltérőek (ha egyáltalán van ilyen) (5). Enélkül pedig igen nehéz lesz a progresszió e kulcspontját eredményesen felhasználni új típusú terápiák számára.

A jelátvitel szerepe a daganatos progresszióban

A harmadik évezred a daganatkutatásban és-terápiában új utakat nyitott meg, nem utolsó sorban az ún. jelátviteli terápiás megoldások klinikumba történő egyre szélesebb körű bevezetésével (Herceptin, Glivec, Iressa). Ezek a példák megerősítették azt a nézetet, hogy lehetséges daganatspecifikus szerek révén hatékonyan beavatkozni a tumor progresszió folyamatába, ha annak molekuláris mechanizmusait pontosan feltárjuk, és azt szelektíven blokkoljuk vagy moduláljuk. Ezért értékelődtek (nek) fel mindazok az ismeretek, amelyek a daganatos progressziót szabályozó mechanizmusok sajátosságairól összegyűltek az elmúlt évtizedben (2–5). Mint korábban említettem, a tumorsejtmozgás mintegy egyesíti mindazon nem-proliferatív mechanizmusokat, amelyek döntő módon befolyásolják a daganatos progressziót. Mindezen ismeretek egységbe rendezése elengedhetetlenül fontos a daganatok prognosztikájának kifejlesztése vagy terápiás célpontjainak felismerése szempontjából.

Saját vizsgálataink egyik legfontosabb felismerése állati és emberi daganatok (melanoma és prosztatatarák) vonatkozásában az volt, hogy kimutattuk a proteinkináz C α kulcsszerepét a sejtmozgás és matrix-kölcsönhatások irányítása szempontjából (45–48). Ezek a vizsgálatok azt is kiderítették, hogy akár egy ektópiás integrin, az α 11b β 3 (48), akár a daganatsejt saját motilitási receptora, az AMFR (47), akár egy ún. ektópiásan megjelenő lipidmetabolizáló enzim, a 12-LOX (49–52) képes lehet arra, hogy fokozza, vagy kontrollálhatatlan pályára állítsa ennek az effektor kináznak a működését és ennek révén a daganatsejtmozgást. Nagy kérdés, hogy meg lehet-e találni azt a pontot a rendszerben, amit szelektíven lehet felhasználni kizárólag a tumorsejtek mozgásának és ezzel áttétképzésének felfüggesztésére.

Globális génexpressziós mintázat és a tumoros progresszió

A progresszió molekuláris mechanizmusainak több évtizedes tanulmányozása mondatja velem azt, hogy a korábbi, ún. pregenomikus módszerekkel nem tudjuk a folyamat tumortípus-specifikus részleteit tisztázni, ezekkel csak a folyamat durva vázlatát tudtuk elkészíteni, ami ugyan hasonlít az igazira, de legfontosabb részleteiben hiányos mélységű ahhoz, hogy akár diagnosztikus, akár terápiás konzekvenciák levonását lehetővé tenné egy adott daganattípus esetében. Az új vizsgáló módszerek, elsősorban a DNS-chip, de a protein- vagy a lipid- és gliko-chipek is lehetnek azok a megközelítési módszerek, amelyek a teljes genom (vagy „proteom”, vagy „glikom”) szintjén, minden egyes tényező egyidejű figyelembevételével képesek a progresszió folyamatát vizsgálni. Sokakkal ellentétben, nem abban látom ennek a jelentőségét, hogy a mindennapi rutin diagnosztika vagy terápia kiegészítői vagy helyettesítői lehetnek ezek a módszerek, hanem abban, hogy olyan elemekre irányulhat a figyelem használatuk révén, amire nem is gondoltunk volna.

Ebből a szempontból figyelemre méltók lehetnek munkatársaim DNS-chip vizsgálatok során tett megfigyelései, pl. melanomák esetében az ektópiásan megjelenő Ryanodinreceptor 2, cannabiodreceptor 1 vagy a cyclin E-expresszió vonatkozásában (53). A tumoros progresszió vonatkozásában hasonlóan nagy jelentőségűnek érzem az integrin-jelszabályozó β 3-endonexin és a glikokortikoidreceptor- α fokozódó expresszióját a melanoma progressziója során (54) számos, eddig még ismeretlen tirozinkináz megjelenése mellett. Ezek a vizsgálatok mintegy előfutárai lehetnek alapos és koncentrált cél-orientált kutatásoknak, amelyek hitünk szerint elvezethetnek a mostaninál hatékonyabb és érzékenyebb diagnosztikához és/vagy terápiához.

Utószó

Krompecher révén ismertük meg a daganatos progresszió egyik legegyszerűbb természetes modelljét, a bazálsejtes rákot, amely ráirányíthatja figyelmünket a progresszió paradoxonára: a proliferáció és invázió egymást (legalábbis térben és időben) kizáró voltára. Úgy gondolom, hogy ennek a jelenségnek megértése, molekuláris alapjainak fel- és megismerése vezethet el bennünket egy, a ma létezőnél hatékonyabb daganatellenes kezelés kialakításához. Mindazonáltal ehhez nemcsak a legkorszerűbb molekuláris technológiák bevetésére van szükség, hanem olyan innovatív és önfeláldozó kutatókra és kutatócsoportokra, mint amilyenekkel az elmúlt 30 évben módomból volt együttműködni, s akiket publikációinkban szerzőtársként tisztelhetek. Őszintén remélem, hogy a Krompecher emlékelőadás csak egy hosszú út fontos állomása, de nem végpontja, és lesz elég erőnk és kitartásunk ahhoz, hogy a programot végigvigyük. Erre az igazi biztosítékot munkatársaimban és együttműködő partnereimben látom, akiknek eddigi segítségéért ezúton fejezem ki köszönetemet.

Köszönetnyilvánítás

A fentiekben említett kutatásokat hazánkban az OTKA, az ETT, az OM/OMFB, MTA/AKA, valamint a NATO kollaborációs programja és az NIH/NCI Fogarty programja támogatta.

Irodalom

1. Svensson S, Nilsson K, Ringberg A, Landberg G. Invade or proliferate? Two contrasting events in malignant behavior governed by p16/ink4 and an intact Rb pathway illustrated by a model system of basal cell carcinoma. *Cancer Res* 63:1737-1742, 2003
2. Timár J. A tumorprogresszió problémája: kétségek vagy remények az új évezred küszöbén? *Orvosi Hetilap* 141:891-899, 2000
3. Timár J, Csuka O, Orosz Z, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis I. Predictive pathology. *Pathol Oncol Res* 7:217-230, 2001
4. Timár J, Csuka O, Orosz Z, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis II. Molecular staging and differential diagnosis. *Pathol Oncol Res* 8:204-219, 2002

5. Tímár J, Ladányi A, Peták I, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis III. Target array and combinatorial therapies. *Pathol Oncol Res* 9:49-72, 2003
6. Ladányi A, Tímár J, Bocsi J, Tóvári J, Lapis K. Sex-dependent liver metastasis of human melanoma lines in SCID mice. *Melanoma Res* 5:83-86, 1995
7. Fazekas K, Csuka O, Köves I, Rásó E, Tímár J. Experimental and clinicopathologic studies on the function of the HGF receptor in human colon cancer metastasis. *Clin Exp Metast* 18:639-649, 2001
8. Tímár J, Döme B, Fazekas K, Janovics Á, Paku S. Angiogenesis-dependent diseases and angiogenesis therapy. *Pathol Oncol Res* 7:85-95, 2001
9. Paku S, Bodoky G, Kupcsulik P, Tímár J. Blood supply of metastatic hepatic tumors: suggestions for improved delivery of chemotherapeutic agents. *J Natl Cancer Inst* 90:936-937, 1998
10. Döme B, Paku S, Somlai B, Tímár J. Vascularization of cutaneous melanoma involves vessel co-option and has clinical significance. *J Pathol* 197:355-362, 2002
11. Döme B, Tímár J, Paku S. A novel concept of glomeruloid body formation in experimental cerebral metastases. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:655-661, 2003
12. Tímár J, Tóth J. Tumor sinuses - vascular channels. Facts and fictions. *Pathol Oncol Res* 6:83-86, 2000
13. Tímár J, Lapis K, Fülöp T, Tixier JM, Robert L, Hornebeck W. Interaction between elastin and tumor cell lines with different metastatic potential; in vitro and in vivo studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 117:232-238, 1991
14. Tímár J, Diczházi C, Ladányi A, Rásó E, Hornebeck W, Robert L, Lapis K. Interaction of tumour cells with elastin and the metastatic phenotype. *Ciba Found Symp* 192:321-335, 1995
15. Lapis K, Tímár J. Role of elastin-matrix interactions in tumor progression. *Semin Cancer Biol* 12:209-217, 2002
16. Tímár J, Trikha M, Szekeres K, Bazaz R, Honn KV. Expression and function of the high affinity α IIb β 3 integrin in murine melanoma cells. *Clin Exp Metast* 16:437-445, 1998
17. Tímár J, Chen YQ, Liu B, Bazaz R, Fitzgerald LA, Taylor JD, Honn KV. The lipoxigenase metabolite 12-(S)-HETE promotes α IIb β 3 mediated tumor cell spreading on fibronectin. *Int J Cancer* 52:594-603, 1992
18. Tóvári J, Paku S, Rásó E, Pogány G, Kovalszky I, Ladányi A, Lapis K, Tímár J. Role of sinusoidal heparan sulfate proteoglycan in liver metastasis formation. *Int J Cancer* 72:1-7, 1997
19. Chen YO, Trikha M, Gao X, Bazaz R, Porter AT, Tímár J, Honn KV. Ectopic expression of platelet integrin α IIb β 3 in tumor cells from various species and histological origin. *Int J Cancer* 72:642-648, 1997
20. Tímár J, Moczár M, Lapis K, Moczár E. Interaction of exogenous heparan sulphate with tumor cells of different metastatic phenotype. *Invasion Metast* 10:301-315, 1990
21. Tímár J, Lapis K, Dudás J, Sebastyén A, Kopper L, Kovalszky I. Proteoglycans and tumor progression: Janus-faced molecules with contradictory functions in cancer. *Semin Cancer Biol* 12:173-186, 2002
22. Tímár J, Boldog F, Kopper L, Lapis K. Flow cytometric measurements and electron microscopy of cell surface glycosaminoglycans using acridine orange. *Histochem J* 17:71-79, 1985
23. Tímár J, Moczár E, Tímár F, Pál K, Kopper L, Jeney A, Lapis K. Comparative study on Lewis lung tumor lines with low and high metastatic capacity. II. Cytochemical and biochemical differences of glycosaminoglycans. *Clin Exp Metast* 5:79-87, 1987
24. Tímár J, Kovalszky I, Paku S, Lapis K, Kopper L. Two human melanoma xenografts with different metastatic capacity and glycosaminoglycan pattern. *J Cancer Res Clin Oncol* 115:554-557, 1989
25. Tímár J, Ladányi A, Lapis K, Moczár M. Differential expression of proteoglycans on the surface of human melanoma cells characterized by altered experimental metastatic potential. *Am J Pathol* 141:467-474, 1992
26. Tímár J, Paterson H. Localization and production of proteoglycans by HT1080 cell lines with altered N-ras expression. *Cancer Lett* 53:145-150, 1990
27. Tímár J, Kovalszky I, Bánkfalvy A, Kopper L. Ultrastructural localization and internalization of proteoglycan epitopes in a human non-Hodgkin (B) lymphoma xenograft. *Histochemistry* 94:419-425, 1990
28. Döme B, Somlai B, Ladányi A, Fazekas K, Zöller M, Tímár J. Expression of CD44v3 splice variant is associated with the visceral metastatic phenotype of human melanoma. *Virchow Arch* 439:628-635, 2001
29. Tímár J, Diczházi C, Bartha I, Pogány G, Paku S, Rásó E, Tóvári J, Ladányi A, Lapis K, Kopper L, Jeney A. Modulation of heparan-sulphate/chondroitin-sulphate ratio by glycosaminoglycan biosynthesis inhibitors affects liver metastatic potential of tumor cells. *Int J Cancer* 62:755-761, 1995
30. Ladányi A, Gallai M, Paku S, Nagy J, Dudás J, Tímár J, Kovalszky I. Expression of a decorin-like molecule in human melanoma. *Pathol Oncol Res* 7:260-266, 2001
31. Chen YQ, Gao X, Tímár J, Lundy SK, Grossi IM, Chelladurai M, Kunicki TJ, Fligel EG, Taylor JD, Honn KV. Identification of the α IIb β 3 integrin in murine tumor cells. *J Biol Chem* 267:7314-7320, 1992
32. Trikha M, Tímár J, Lundy SK, Szekeres K, Tang K, Grignon D, Porter AT. Human prostate carcinoma cells express functional α IIb β 3 integrin. *Cancer Res* 56:5071-5078, 1996
33. Trikha M, Tímár J, Lundy SK, Szekeres K, Cai Y, Porter AT. The high affinity α IIb β 3 integrin is involved in invasion of human melanoma cells. *Cancer Res* 57:2522-2528, 1997
34. Chopra H, Tímár J, Rong X, Grossi IM, Hatfield JS, Fligel SEG, Finch CA, Taylor JD, Honn KV. Is there a role for the tumor cell integrin α IIb β 3 and cytoskeleton in tumor cell-platelet interaction? *Clin Exp Metast* 10:125-137, 1992
35. Tímár J, Bazaz R, Kimler V, Haddad M, Tang DG, Robertson D, Tóvári J, Honn KV. Immunomorphological characterization and effects of 12-(S)-HETE on a dynamic intracellular pool of the α IIb β 3-integrin in melanoma cells. *J Cell Sci* 108:2175-2186, 1995
36. Trikha M, Tímár J, Zacher A, Nemeth JA, Cai Y, Döme B, Somlai B, Rásó E, Ladányi A, Honn KV. Role for β 3 integrins in human melanoma growth and survival. *Int J Cancer* 101:156-167, 2002
37. Trikha M, Zhou Z, Tímár J, Rásó E, Kennel GM, Emmell E, Nakada MT. Multiple roles for platelet GPIIb/IIIa and α v β 3 integrins in tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Cancer Res* 62:2824-2833, 2002
38. Trikha M, Rásó E, Cai Y, Fazakas Z, Paku S, Porter T, Tímár J, Honn KV. Role of α IIb β 3 integrin in prostate cancer metastasis. *Prostate* 35:185-192, 1998
39. Tímár J, Silletti S, Bazaz R, Raz A, Honn KV. Regulation of melanoma-cell motility by the lipoxigenase metabolite 12-(S)-HETE. *Int J Cancer* 55:1003-1010, 1993
40. Tímár J, Tang D, Bazaz R, Haddad MM, Kimler VA, Taylor JD, Honn KV. PKC mediates 12(S)-HETE-induced cytoskeletal rearrangement in B16a melanoma cells. *Cell Motil Cytoskel* 26:49-65, 1993
41. Silletti S, Tímár J, Honn KV, Raz A. Autocrine motility factor induces differential 12-lipoxygenase expression and activity in high- and low-metastatic K1735 melanoma cell variants. *Cancer Res* 54:5752-5756, 1994
42. Tímár J, Trikha M, Szekeres K, Bazaz R, Tóvári J, Silletti S, Raz A, Honn KV. Autocrine motility factor signals integrin-mediated metastatic melanoma cell adhesion and invasion. *Cancer Res* 56:1902-1908, 1996
43. Tímár J, Rásó E, Döme B, Ladányi A, Bánfalvi T, Gilde K, Raz A. Expression and function of the AMF receptor by human melanoma in experimental and clinical systems. *Clin Exp Metast* 19:225-232, 2002
44. Paku S, Tóvári J, Lőrincz Z, Tímár F, Döme B, Kopper L, Raz A, Tímár J. Adhesion dynamics and cytoskeletal structure of gliding human fibrosarcoma cells: a hypothetical model of cell migration. *Exp Cell Res* 290:246-253, 2003
45. Liu B, Khan WA, Hannun YA, Tímár J, Taylor JD, Lundy S, Butovich I, Honn KV. 12(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid and 13(S)-hydroxyoctadecadienoic acid regulation of protein kinase C- α in melanoma cells: Role of receptor-mediated hydrolysis of inositol phospholipids. *Proc Natl Acad Sci* 92:9323-9327, 1995

46. Timár J, Rásó E, Fazakas Z, Silletti S, Raz A, Honn KV. Multiple use of a signal transduction pathway in tumor cell invasion. *Anticancer Res* 16:3299-3306, 1996
47. Timár J, Tóth K, Tóvári J, Paku S, Raz A. The motility signal of the autocrine motility factor involves 12-lipoxygenase-dependent tyrosine phosphorylation cascade and serine dephosphorylations in B16a melanoma cells. *Clin Exp Metast* 17:809-816, 1999
48. Rásó E, Tóvári J, Tóth K, Paku S, Trikha M, Honn KV, Timár J. Ectopic α IIb β 3 integrin signaling involves 12-lipoxygenase and PKC mediated serine phosphorylation events in melanoma cells. *Thromb Haemost* 85:1037-1042, 2001
49. Honn KV, Tang DG, Gao X, Butovich IA, Liu B, Timár J, Hagmann W. 12-lipoxygenases and 12(S)-HETE: role in cancer metastasis. *Cancer Metast Rev* 13:365-396, 1994
50. Hagmann W, Gao X, Timár J, Chen YQ, Strohmaier AR, Fahrenkopf C, Kagawa D, Lee M, Zacharek A, Honn KV. 12-lipoxygenase in A431 cells: Genetic identity, modulation of expression, and intracellular localization. *Exp Cell Res* 228:197-205, 1996
51. Timár J, Rásó E, Honn KV, Hagmann W. 12-lipoxygenase expression in human melanoma cell lines. *Adv Exp Biol Med* 469:617-622, 1999
52. Timár J, Rásó E, Döme B, Li L, Grignon D, Nie D, Honn KV, Hagmann W. Expression, subcellular localization and putative function of platelet-type 12-lipoxygenase in human prostate cancer cell lines of different metastatic potential. *Int J Cancer* 87:37-43, 2000
53. Varga N, Puskás L, Rásó E, Timár J. Melanoma-specifikus génextpressziós mintázat meghatározása DNS-chip technika, lézer-mikrodisszekció és Q-PCR segítségével. *Magyar Onkológia* 47:328, 2003
54. Rásó E, Puskás L, Timár J. Metasztázis-asszociált gének azonosítása humán melanómákban DNS-chip technika segítségével. *Magyar Onkológia* 47:305, 2003

MOT TAGOK FIGYELMÉBE

Felhívjuk a Magyar Onkológusok Társasága tagjainak szíves figyelmét,
hogy regisztrálhatnak, illetve adataikat módosíthatják
a **www.oncology.hu** web-oldalon.

Kérjük azon tagjainkat, akik nem fizették még be 2003. évi tagdíjukat,
sürgősen pótolják.

Mellékeljük a 2004. évi tagdíj befizetéséhez szükséges csekket.
A tagdíj összege egyelőre változatlan:

35 év alattiaknak	1000,- Ft
35 év felett	2000,- Ft
Nyugdíjasoknak	ingyenes

A tagdíj magában foglalja az EACR és a MOTESZ tagdíjat is.

Kérjük tagjainkat, hogy hívják fel kollégáik figyelmét is a regisztrálásra.

Jelentkezésüket postán is elküldhetik az alábbi címre:
MOT titkárság Országos Onkológiai Intézet
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7/9

MOT ELNÖKSÉG