

Az extracelluláris mátrix komponensek tumorinvázióban betöltött szerepe intrakraniális daganatokban

Klekner Álmos¹, Virga József¹, Tóth Judit², Hortobágyi Tibor³, Dér Ádám², Szemcsák Csaba¹, Bognár László¹

Debreceni Egyetem OEC ¹Idegsebészeti Klinika, ²Onkológiai Intézet, ³Neuropatológiai Tanszék, Debrecen

A primer agydaganatok gyakorlatilag mindig bekövetkező lokális kiújulásának egyik fő oka a daganatsejtek környező agyállományt érintő infiltrációja. Ez az invazív tulajdonság teszi általában lehetetlenné a teljes műtéti tumoreltávolítást és a fokális sugárkezelés hatékonyságát is jelentősen csökkenti. Érdekes módon azonban egyéb szerveink szintén anaplasztikus tumorainak nem ritka agyi áttétei sokkal kisebb mértékű peritumorális beszűrődést mutatnak, így radikális eltávolításuk és sugárkezelésük (akár sztereotaxiás pontbesugárzással is) igen jó eredménnyel jár. A két daganattípus kezelési hatékonyságában tapasztalt jelentős különbség magyarázata leginkább a jelentősen eltérő mértékű környezeti invázióban keresendő. Nem véletlen tehát, hogy a különböző agydaganatok infiltrációs képességének molekuláris szintű kutatására régóta komoly erőfeszítéseket tettek, és az antiinvazív készítmények onkoterápiában való alkalmazására is számos kísérlet történt. Ezeknek a kutatási eredményeknek az összefoglalása található az alábbi közleményben, mely az agydaganatok inváziójának sejt- és molekuláris szintű folyamatai mellett a potenciális onkoterápiás lehetőségeket is ismerteti. Magyar Onkológia 57:222–231, 2013

Kulcsszavak: agydaganat, glioma, invázió, extracelluláris mátrix, onkoterápia

The usual local recurrence of primary brain tumors is mainly due to the infiltration of adjacent brain parenchyma by the glioma cells. This invasive feature of the tumors makes total surgical excision impossible and also decreases the efficacy of focal radiotherapy. Interestingly, intracerebral metastases originating from many anaplastic tumors of other organs perform very moderate peritumoral infiltration, therefore radical resection can be routinely achieved and focal irradiation, even stereotactic radiotherapy, provides good tumor control. Differences in the effectiveness of treatment between the two tumor types derive from the remarkably different extent of peritumoral infiltration. Thus significant molecular biological research has been dealing with the infiltrative activity of various brain tumors and many attempts were made to develop anti-invasive drugs for oncotherapy. This review summarizes the results of these studies, describing cellular and molecular events of brain tumor invasion and according potential oncotherapeutic possibilities.

Klekner Á, Virga J, Tóth J, Hortobágyi T, Dér Á, Szemcsák C, Bognár L. The role of extracellular matrix components in the invasion of intracranial malignancies. Hungarian Oncology 57:222–231, 2013

Keywords: brain tumor, glioma, invasion, extracellular matrix, oncotherapy

Levelezési cím: Dr. Klekner Álmos Debreceni Egyetem OEC, Idegsebészeti Klinika; 4032 Debrecen, Nagyerdei krt.98.
Tel.: +36 (20) 973 6080, fax: +36 (52) 419 418, e-mail: aklekner@yahoo.com

Vizsgálatot finanszírozó intézmény, pályázat adatai: A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0025 számú projekt támogatta. Dr. Klekner Álmost tudományos munkájában az MTA Bolyai János-ösztöndíja támogatja. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Közlésre érkezett: 2013 október 11. • Elfogadva: 2013. november 1.

BEVEZETÉS

Közismert, hogy a malignus agydaganatok onkoterápiájának hatékonysága egyértelműen elmarad az egyéb szervek anaplasztikus tumorainak viszonylag hatékony kezelési eredményeitől. A túlélési mutatókban eddig elért szerény mértékű javulás mögött így is kiterjedt neuroonkológiai kutatások folynak, de átütő sikerről még nem beszélhetünk. A kutatások során azonban bizonyítást nyert, hogy a magas grádusú gliomasejtek extrém fokban magas osztódási rátája mellett a sejtek kifejezetten invazív volta és a fokozott érújdonképződés a fő okai a megfelelő terápiás válasz elmaradásának. A jelen összefoglalóban a malignus agytumorok szöveti inváziója, illetve az e tumorokra jellemző fokozott angiogenezis molekuláris mechanizmusát mutatjuk be, majd a különböző vizsgálatokban részt vevő, sikerrel kecsegtető terápiás lehetőségeket foglaljuk össze, amelyek várhatóan a nem túl távoli jövőben már a klinikumban is valószínűleg elérhetőek lesznek.

A GLIOMÁK PERITUMORÁLIS INVÁZIÓJÁNAK ÁLTALÁNOS MEGKÖZELÍTÉSE

A malignus gliomák a leggyakoribb primer agytumorok. Túlélési idejük meglehetősen rövid, aminek egyik fő oka a korai, jellemzően lokális recidíva. A malignus gliomák gyakorlatilag mindig bekövetkező kiújulásáért a kiterjedt peritumorális invázió felelős, ami szinte lehetetlenné teszi a tumoros szövetek éppen történő teljes eltávolítását. Nem véletlen tehát, hogy az invazív anaplasztikus gliomák általában fatális kimenetelűek, a reszekciós szélhez közeli recidíva szinte minden esetben megfigyelhető. Érdeemes megjegyezni azonban, hogy bár a környezetüket gyakran mélyen infiltráló tumorokról van szó, mégis az agyon kívüli áttétképzés extrém ritka (1, 2).

Ahhoz, hogy a gliomák invazív természetét megérthessük, át kell tekintenünk a peritumorális infiltráció celluláris és molekuláris történéseit. A tumoros invázió legfontosabb szereplője az extracelluláris mátrix (ECM). Az ECM a normális agyi térfogat meglehetősen nagy részét jelenti, hiszen az egészséges agyszövet térfogatának nagyjából 20%-a az extracelluláris tér. Az extracelluláris térfogat aránya azonban a primer agytumorok jelentős részében szignifikánsan megemelkedik, a tumorszövet teljes térfogatának mintegy 48%-át képviseli. Az agyszöveti ECM szerkezete és komponensei sokban eltérnek az egyéb szervekben megtalálható ECM felépítésétől. Az agyi ECM főként olyan makromolekulákat tartalmaz, mint a glükózaminoglikánok (GAG-ok) és a proteoglikánok (PG-k), és csak kis részben vannak jelen a fibrilláris glikoproteinek (pl. kollagének, fibronektin, elasztin vagy retikulin). Az

ECM-ben található glikoproteinek összetevői kulcsfontosságúak a peritumorális invázióban, hiszen a celluláris kitapadás és a migráció szerkezeti elemeit adják, mely által elengedhetetlen szerepet játszanak a környező agyállomány tumoros infiltrációjában. Az invázió molekuláris mechanizmusainak feltárása végett kiterjedt kutatások irányultak a hialuronsav (hialuronán, HA), a PG-k és különböző típusú GAG-ok jelenlétének és funkciójának vizsgálatára, és több esetben állapítottak meg pozitív összefüggést egyes ECM-alkotók és a malignus gliomák invazivitása között. A sejtek adhéziójához és migrációjához a sejtek felszínén lévő specifikus receptoroknak az ECM komponenseivel kell kapcsolatba lépniük. A sejt felszíni receptorok közül kiemelendők az integrinek, a CD44 és a CD168. Bizonyos proteázok, valamint szintetázok szintén erősen befolyásolják az invazivitást, ugyanis az ECM alkotóinak koncentrációját módosítani és/vagy a pericelluláris hálózatot emészteni képesek (3–6).

A gliomasejtek aktív mozgásukhoz az ECM makromolekuláinak segítségével beszűrik környezetüket, és azt a tumoros szövethez hasonlóvá alakítják. A peritumorális invázió folyamata a tumorsejtek és a nem neoplasztikus sejtek, illetve az ECM konfrontációs zónájától függ. Míg a gliomasejtek főként adhéziós receptorokat és proteázokat expresszálnak, addig a szöveti sejtek olyan makromolekulák szintézisét segítik elő, amelyek az eredeti szerkezet fenntartásáért felelősek, illetve gátolják az inváziós sejtmozgást. Mivel az agyparenchymában az ECM-ben azonban nincs fibrilláris jellegű, erős kötőszövetes szerkezetű, kollagénen gazdag hálózat, az agyállomány lágy szöveti tulajdonságokkal bír, és ezért nem képes a tumorsejtek migrációjával szemben valódi ellenállást kifejteni. Ráadásul a gliasejtes tumorok esetében további két tényező segíti még elő a peritumorális beszűródést. Az egyik ilyen tényező az, hogy az agy parenchymájának normális szerkezete nagyrészt a fehérállomány pályáiból és a bazális membránból áll, melyek alkalmasak arra, hogy a sejtek migrációját vezetni tudják. A másik infiltrációt segítő tényező a gliális sejtek specifikusan fokozott migrációra való képessége. Mindkét említett tényező az agyszövetre jellemző és a fejlődéstani, szerkezet és funkció közötti kapcsolat ismeretével könnyen értelmezhető (7, 8).

Neuroonkológiai szempontból a gliomasejtek fokozott motilitása, valamint a kifejezett peritumorális infiltráció az alábbi problémákhoz vezet:

1. Mivel a gliomasejtek inváziója az alacsony grádusú tumorokban is megfigyelhető, még ezeknek az egyébként benignus jellegű tumoroknak az esetében sem tekinthető a teljes eltávolítás egyszerűen kivitelezhető és kézenfekvő megoldásnak. Ez az oka annak, hogy az alacsony grádusú tumorokat „szemibenignus” tumoroknak tartjuk. A tumor

makroszkóposan teljesnek tűnő sebészi eltávolítása ellenére a recidívák aránya nagyon magas, a betegek teljes gyógyulása messze nem törvényszerű.

2. Magas grádusú tumorok esetében sem nyitott műtéttel, sem pedig fókuszált sugárkezeléssel vagy sztereotaktikus besugárzással („gammakés”) nem lehet teljes tumor-eltávolítást elérni. Érthető tehát, hogy miért találkozunk majdnem minden esetben a tumor lokális kiújulásával.

3. A lokális kemoterápiás kezelésnek (intraparenchymalis vagy műtét után alkalmazott intrakavitális gyógyszerek) hatásfoka alacsony, hiszen a reszekciós üreg szélétől akár több cm-es távolságban is megtalálható infiltráló tumorsejtekre helyi kezelés már érdemben hatást nem gyakorol.

A GLIOMÁK PERITUMORÁLIS INVÁZIÓJÁNAK MOLEKULÁRIS MEGKÖZELÍTÉSE

A tumoros infiltráció sejtszintű eseményei igen összetett molekuláris folyamatok eredményeképpen valósulnak meg. A tumorsejtek migrációjában szerepet játszó molekulákat három fő csoportra lehet osztani: sejtmembrán-asszociált molekulák (receptorok és adhéziós molekulák); extracelluláris mátrix komponensek (a receptorok célmolekulái); az ECM komponenseit szintetizáló vagy lizáló enzimek.

Sejtmembrán-asszociált molekulák (receptorok és adhéziós molekulák)

A peritumorális invázióban szerepet játszó molekulák vagy a sejt felszínén, vagy a sejtmembránt átérő, transzmembrán struktúrában találhatók meg. Ennek a csoportnak főbb képviselőit az alábbiakban részletezzük.

Az *immunoglobulin-szupercsalád* olyan sejtmembránalkotókat tartalmaz, amelyek immunoglobulinszerű és fibronectin III-as típusú doméneket tartalmaznak és a sejt közötti adhézióban játszanak szerepet. Ez a molekulacsalád tartalmazza az integrineket, illetve az eltérő ligandkötő képességgel rendelkező sejtadhéziós molekulákat (CAM-ok, cell adhesion molecule), úgymint ICAM (intercellular), NCAM (neural), ECAM (epithelial) L1-CAM, VCAM (vascular), ALCAM (aktivált leukocitán lévő AM) és JAM (junkcionális adhéziós molekula).

A gliomasejtek leggyakrabban *integrinek* segítségével kapcsolódnak az ECM-hez. Ezek a molekulák heterodimer transzmembrán glikoproteinek, amelyek nem kovalensen kapcsolódó alfa- és béta-láncokból állnak, ezek együtt tartározzák meg a receptor ligandkötő specifikusát és a kötődés erősségét. 8 különböző α - és 18 β -lánc kombinálódhat 24 különböző heterodimerré. Az integrinek extracelluláris doménje két eltérő ligandumcsoporttal képes kapcsolatot létesíteni: (1) az ECM bizonyos fehérjéivel (pl. fibrinogén,

fibronectin, vitronectin-I és (2) az immunoglobulin-szupercsaládba tartozó többi sejt felszíni molekulával. Az előbbi kapcsolat a sejt-ECM interakcióhoz szükséges, ami a tumorsejt-migrációhoz nélkülözhetetlen, az utóbbi pedig a sejt-sejt kapcsolatot szolgálja. A különböző heterodimerek nagy számának az a magyarázata, hogy minden sejt típusra jellemző egy sejt-specifikus és funkciófüggő integrinrepertoár. Természetesen ezzel a repertoárral megfelelő ligandumcsoporthoz képes az adott sejt kötődni, így a pericelluláris ECM molekuláris szintű összetételének jelentős szerep jut a sejt-ECM kapcsolat kialakításában. Az integrinek citoplazmatikus doménje jelátvivő fehérjékhez, valamint az aktin-citoszkeleton rendszerhez kapcsolódik, ezáltal különböző intracelluláris jelátviteli és aktív alakváltoztatással és sejtmozgással összefüggő folyamatokat indukál. Az integrineknek ez a funkciója egyértelműen alátámasztja a sejt és az ECM közötti kölcsönhatás dinamikáját a sejt ECM-ben történő mozgása során, így az integrinek a sejtadhézió és -mozgás fontos mediátorai. Az integrinek kapcsolódnak a növekedéshormon-receptorokhoz is (potenciózzák hatásukat), továbbá a sejtek közötti kapcsolatok révén a hasonló sejtekkel történő direkt interakciónak lesznek aktív részesei. A fokális kapcsolatok elsősorban az ECM-től magától és a sejtípustól függenek. Tudjuk, hogy ebben az integrinek különböző típusai vesznek részt. Az $\alpha 5 \beta 1$ integrin köti a fibronectint, az $\alpha 6 \beta 1$ vagy $\beta 4$ köti a laminint, az $\alpha \nu \beta 3$ köti a fibronectint, a vitronectint és a tenascin-C-t, a $\alpha 2 \beta$ integrin pedig köti a fibrilláris kollagént. Az integrinek közül néhány közvetlenül összefüggést mutat a gliomák malignus viselkedésével. A $\beta 1$ és $\alpha \nu \beta 1$ integrinek ellen termelt neutralizáló antitestek a glioma csökkent migrációjához vezettek in vitro. Az is igazolható, hogy a tenascin $\beta 1$ integrinokkal való kölcsönhatása fokozza a humán gliomák motilitását. Míg a $\beta 1$ integrinek gátlása csökkent motilitáshoz, addig az $\alpha \nu$ integrin gátlása a motilitás fokozódásához vezet. Az $\alpha \nu \beta 3$ integrin központi szerepet tölt be a gliomák inváziójában, fokozott expressziója nemcsak, hogy növeli a gliomasejtek motilitását, de csökkenti az apoptózis iránti érzékenységet is. Az $\alpha \nu \beta 3$ integrin gátlása továbbá csökkenti a gliomasejtek motilitását. Az $\alpha \nu \beta 3$ és $\alpha \nu \beta 6$ integrin a tenascinnal történő kölcsönhatás révén bizonyítottan inkább az adhéziót, mint a migrációt biztosítják. A $\beta 5$ integrin expressziója szintén összefügg a humán gliomasejtek invazivitásával és migrációjával. Végül, az α -aktin kifejeződése és az integrinek kötődése a citoskeletonhoz elősegíti a gliomák agresszivitását, és a WHO II és III astrocytomákban rossz prognózishoz vezet (9–14).

Az integrinek a fokális adhéziós kinázt (FAK) is aktiválják, amelynek működése kapcsolódik a $\beta 1$ és $\beta 3$ integrinekkel, utóbbiak kiváltják a FAK foszforilációját. A FAK egy

nem receptor típusú tirozinkináz, amely a gliomasejtekben fokozottan expresszálódik, a génkifejeződés mértéke számos tumortípusban korrelál a tumor kiújulásával és invazivitásával. A FAK-ot aktiválhatja a sejt integrineken keresztül történő adhéziója az ECM-hez vagy növekedési hormonok stimulációja, hatása pedig a sejt migrációjának beindítása. A FAK indukciója a sejtekben apoptózissal szembeni védelmet eredményez (15–17).

A *neuronális sejtadhéziós molekula (NCAM)* elsősorban a fejlődő neuronokban fejeződik ki. Az embriogenezis során a kifejeződés mértéke csökken, majd amikor a differenciáció ismét beindul, akkor expressziója újból felerősödik. Az NCAM fokozott kifejeződése csökkenti a gliomasejtek motilitását *in vitro*. Kemoterápia-rezisztens gliomasejtvonalakon csökkent NCAM-expresszió mérhető és fokozott az integrinek kifejeződése (18, 19).

A *CD44* a legfontosabb hialuronsav-receptor, egy transzmembrán glikoprotein, amely szintén az immunglobulin-szupercsaládba tartozik. A standard változat (CD44s) mellett több különböző splice variáns létezik, melyeket különböző exonok kódolnak (CD44v1-10). E variánsok a sejt differenciálódási és aktivitási szintjétől függő módon expresszálódnak. A CD44 a hialuronsavon kívül számos egyéb ECM-molekulával (pl. kollagén, laminin, fibronectin) is interakcióba léphet. Maga a receptormolekula négy funkcionális doménből áll: amino-terminális domén, középső lánctruktúra, transzmembrán domén és citoplazmás domén. A középső lánctruktúrának nevezett domén köti az aminoterminális domént a transzmembrán doménhez. A transzmembrán régió feltehetőleg a CD44 különböző lipidtutajokhoz történő asszociációjáért felelős, a citoplazmás domén pedig ankyrinin és egyéb fehérjéken keresztül a citoskeletonhoz kötődik, így a celluláris adhézióra és a motilitásra is hatást gyakorol. A CD44 két részre hasítható, és mind az extra-, mind az intracelluláris komponens fokozza a sejtek migrációját. Ezen felül különböző jelátviteli utakon keresztül a CD44 indukálja az ECM mátrixmetalloproteinázok (MMP-k) által történő degradációját, a tumorsejtek osztódását, migrációját és invázióját, nem véletlen tehát, hogy a kutatások szerint expressziós szintje korrelál a glioblastoma inváziós képességével (20–23).

A *hialuronátmediált motilitásreceptor (RHAMM, receptor for hyaluronate-mediated motility)* szintén egy HA-kötő fehérje, amely a sejt felszínen, a citoplazmában, a citoskeletonhoz kötődően és a sejt magban is kifejeződik. A HA kapcsolódása a RHAMM-hoz számos jelátviteli utat indít be; többek között a proteinkináz-C, a FAK, a MAP-kináz, az NF κ B, a RAS, a foszfátidil-inozitol-kináz (PI3K) és egyéb tirozinkinázok, valamint citoskeletális elemek is indukálódnak. A CD44 és az RHAMM valószínűleg egymással átfedő, illetve redundáns funkciókkal bír, az azonban bi-

zonyos, hogy a HA és a CD44 és/vagy RHAMM közötti kapcsolat a tumorigenezis és tumorprogresszió feltétele (23–26).

A *szindekánok* egy négytagú, transzmembrán heparánszulfát-proteoglikán családot alkotnak (szindekán 1–4). A szindekánok ko-receptorok, tehát ECM-ben található ligandumaikhoz más receptorokkal együtt (általában integrinokkal) kapcsolódnak. Heparánszulfát oldalláncaik segítségével a szindekánok többféle ligandum megkötésében vehetnek részt (pl. a VEGF, a fibronectin és az antitrombin-1). A szindekán fibronectinhez történő kötődését a tenaszcin-C szabályozza. A szindekán-1, -3 és a szindekán-2, -4 két különböző szerkezeti alcsoportot alkotnak. A szindekán-1 főként fibroblasztokban és hámsejtekben expresszálódik (különösen a keratocitákban), de normális esetben csak közepes mennyiségű szindekán van jelen az endothel- vagy idegsejtekben. A szindekán-3 elsősorban idegsejtekben fejeződik ki, de megtalálható hámsejtekben is. A szindekán-4 (a szindekán-1-hez hasonlóan) a hámsejtekben és fibroblasztokban fokozott mértékben, endothelben és idegsejtekben alig expresszálódik. A szindekánoknak négy alapvető feladata van: (1) a növekedéshormon-receptorok aktiválása, (2) a sejt adhéziója olyan ECM-alkotókhöz, mint az I-es, III-as vagy V-ös típusú kollagén, a fibronectin, a trombospondin és a tenaszcin, (3) a sejtek közötti adhézió biztosítása, (4) tumorszuppresszió (a tumorsejteket együtt tartja, ezzel az inváziót csökkenti) vagy tumorprogresszió (a tumor szöveti típusától és növekedési fázisától függően) (27, 28).

A *kadherin* molekula-szupercsalád a gliomainvázio adhéziós molekuláinak szintén fontos csoportja. A kadherineknél olyan transzmembrán fehérjék, amelyekben számos, tandem módon ismétlődő kadherindomén található, és kalciumfüggő módon homofil sejt-sejt kapcsolatot biztosítanak. Ennek a szupercsaládnak százánál is több tagja ismeretes, ide tartozik az E- (epithelial), az N- (neuronal) és a P-kadherin (placental), amelyek a hám-, ideg- vagy placentasejteken fejeződnek ki. A dezmoszomális (macula adherens) kadherineknél (dezmozoglein és dezmozokollin) biztosítják a kötődést az intermedier filamentumok hálózatához, különböző citoszolban található fehérjék (dezmozoplakin, plakoglobulin és plakofilin) révén. Az adherens junkciók (zonula adherens) kulcsfontosságú feladattal bírnak az embrionális fejlődés és felnőttkorban a szöveti szerkezet fenntartásában egyaránt. A kadherineknél az aktin-citoskeletonhoz kötődnek a kateninek (α -, β -katenin, plakoglobulin és p120ctn) révén, ezáltal a sejt-sejt, illetve a sejt-ECM közötti kapcsolódási pontok számára molekuláris kommunikációs útvonalat biztosítanak. A kadherineknél csoportjai a sejt-sejt kapcsolódási pontoknál a membránban adherens junkciókból transzmembrán magot képeznek. A tumorprogresszió során

a csökkent kadherinfunkció a sejtek dedifferenciálódásával, metasztázisképződéssel és rossz prognózissal korrelál. Glioblastomában az N-kadherin hasítása az ADAM-10 által szabályozott folyamat, a hasítás a tumorsejt migrációját segíti elő. Továbbá, a nem megfelelően processzált pro-N-kadherin is elősegíti a sejtek migrációját és az inváziót. Humán gliomákban a pro-N-kadherin szintje megemelkedett, és közvetlenül összefügg az inváziós képességgel (29–31).

A *disztroglikán* is egy transzmembrán glikoprotein, amelyet elsősorban a vázizomsejtek fejeznek ki, de megtalálható az agyszövetben is. Elsődleges feladata, hogy az ECM makromolekulái és az intracelluláris citoskeleton között teremtsen kapcsolatot. Intracellulárisan a disztrofinhoz kötődik, amely fehérje az X-kromoszómán kódolt (mint ismeretes, a disztrofin hiánya okozza az örökletes vázizomrendellenességet, a Duchenne-féle izomdisztrófiát). A disztroglikán egy heterodimer komplex, amely kovalensen nem kötődő α és β alegységekből áll. Az α alegység az $\alpha 2$ -laminint, az agrint és a perlekánt (a lamina basalis alkotóit) köti meg, míg a β egység a disztrofinhez kötődő transzmembrán alegység. A disztroglikán fokozott expressziója a gliomasejtek csökkent osztódásával jár együtt és a primer agytumorkok progressziójában játszik szerepet (32, 33).

Az extracelluláris mátrix komponensei (a receptorok célmolekulái)

Az ECM egyes komponensei gliomákban fokozottan expresszálódnak. Ilyenek a glükózaminoglikánok és a proteoglikánok, melyek a tumorsejtek receptorai számára kötőhelyként szolgálnak vagy épp ellenkezőleg, ép szövetekben képesek a sejt migrációját gátolni, éppen ezért a peritumorális gliomainvázcióban nagyon fontos szereppel bírnak.

A *proteoglikánok* (PG-k) egy fehérjemagból és számos glükózaminoglikán (GAG) oldalláncból állnak. A GAG-ok szénhidrát polimerek, amelyek N-acetil-glükózaminból vagy N-acetil-galaktózaminból, illetve uronsavból állnak (glükuronsav vagy iduronsav). A GAG-oldalláncoktól függően a proteoglikánok alábbi fő típusai ismeretesek: kondroitinszulfát (glükuronsav és N-acetil-galaktózamin polimer a fehérjemagon); dermatánszulfát (korábban kondroitinszulfát-B, iduronsav és N-acetil-galaktózamin polimer a fehérjemagon); heparánszulfát (galaktóz és N-acetil-szulfoglükózamin polimer a fehérjemagon); keratánszulfát (galaktóz és N-acetil-galaktózamin polimer a fehérjemagon). A gliomák inváziójában leginkább szerepet játszó proteoglikánokat az alábbiakban részletezzük.

Az *agrin* olyan proteoglikán ECM-alkotó, mely acetilkolin-receptorok ligandumaként ismeretes. Normálisan elengedhetetlen a fejlődő neuromuszkuláris kapcsolatok (NMJ) kialakulásához az embriogenezis során. Az agrin a moto-neuronok véglemezeinél szekretálódik, megtalálható

a membrana basalis fő alkotói között különböző humán szervekben, és sejt-ECM kapcsolatok kialakításában is részt vesz. A neurokánál, tenascin-C-vel és a verzikánál közösen felelős a gliomák peritumorális beszűréséért (34).

A *brevikán*, vagy más néven a BEHAB (brain enriched hyaluronan binding) agyspecifikus kondroitinszulfát-proteoglikán, amely a gliomákban jelentősen megnövekedett mértékben expresszálódik. Az egyedfejlődés során, amikor fokozott a gliális sejt motilitás, valamint agysérülést követően szintje megemelkedik. A gliomák egyedi brevikán-izoformákat expresszálnak, és ezek az izoformák poszttranszlációs érése jelentőséggel bír az invazív hajlam szempontjából. Kísérletesen előidézett tumorokban a brevikán a tumor invazív határán halmozódik fel, magas szintje korrelál az agresszív invázióval. Magas grádusú gliomákban a brevikán szintjének emelkedése rossz prognózissal jár együtt. A brevikán expressziója gliomákban a membránra lokalizálódik, és magas grádusú gliomákban szerepet játszik a glioma progressziójában. Elősegíti az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) aktivációját, fokozza a sejtadhéziós molekulák szintézisét és a fibronectin-mikrofibrillumok megjelenését potenciózza a sejtmembránon. A brevikán gliomasejtek motilitására kifejtett hatása nem csupán az EGFR jelátviteli útjain keresztül szabályozódik, hanem a fibronectin-függő adhézió és a sejtadhéziós molekulák fokozott expresszióján keresztül is. Ez a motogén jelátvitel nem lenne lehetséges a normális idegrendszeri ECM-ben, ahonnan a fibronectin gyakorlatilag teljesen hiányzik, de a gliomák mikro környezetében, ahol a brevikán és a fibronectin is fokozott mértékben expresszálódik, igen hatékony szignáltranszdukcióra van lehetőség. Összefoglalva, az agyspecifikus brevikán-izoformák fokozott expressziója egyértelműen összefügg a gliomák peritumorális beszűrődési képességével is (35–37).

A *lektikánok* a kondroitinszulfát-proteoglikánok egyik csoportját képezik négy taggal: brevikán, verzikán, neurokán és aggregán. Ezek közül kettő, a brevikán és a neurokán az agyra specifikus. A lektikánok HA- és tenascinkötő helyeket tartalmaznak és ez által a fehérje-PG-GAG hálózatok kapcsolódását biztosítják (38).

A *neurokán* egy nagyméretű, agyspecifikus kondroitinszulfát-PG, amely a heparánszulfát-proteoglikán (HSPG) molekulákkal (szindekán-3 vagy a gliopikán-1) lép kapcsolatba, és jelentősen befolyásolja a sejtek adhézióját és migrációját. A neurokán két HSPG-kötő doménje van, melyek affinitása különböző. Sejt kultúrákban a neurokán C-terminálisa fokozza a neuritnövekedést. A HSPG-k a neurokán számára, mint sejt felszíni receptorok szolgálnak, a HSPG-k neurokánhoz történő kapcsolódása pedig a neuritnövekedés feltétele. Klinikai mintákon végzett elemzések alapján el-

mondható, hogy a neurokán magasabb szintű expressziója az astrocytomák fokozott invazivitásával függ össze (1, 37).

A *verzikan* (ismert még VCAN és CSPG2 rövidítésben is) kondroitinszulfát-PG, az ECM egyik fő alkotója, majdnem minden humán szövetben megtalálható. A verzikan szerepet játszik a normális szövetfejlődésben, de expressziója a legtöbb malignus folyamatban is megemelkedik. A verzikan intratumorális mennyisége kedvezőtlen összefüggést mutat több különböző tumortípus túlélési adataival. Számos, az invázióhoz köthető intracelluláris folyamatban vesz részt, mint pl. a sejtek adhéziója és migrációja vagy a kondroitin- és dermatánszulfát-oldalláncokon keresztül történő molekuláris szintű kölcsönhatások. Továbbá a verzikan kapcsolatba léphet több intra- és extracelluláris molekulával, így a hialuronsav mellett a verzikan összekapcsolódhat a tenascin-R-rel, a fibrulin-1 és 2-vel, a fibrillin-1-gyel, a fibronectinnel, a P- és L-szelektinnel és számos kemokinnel is. Az EGFR-hez, a CD44-hez vagy a $\beta 1$ integrinhez szintén képes kötődni.

A mátrix-metalloproteinázok közül az MMP-1, -2, -3, -7 és -9, az ADAMTS-1, -4, -5 és -9 hasítja a verzikánt. Az így keletkező proteolitikus fragmentumoknak (G1 és G3 domén) fontos szerepe van a daganatok progressziójában. Elősegítik a rákos sejtek motilitását és a metasztázisképzésben is szerepet játszanak. A G3 verzikándoménban lévő EGF-szerű szakasz stimulálja a sejtek osztódását, míg a G1 domén destabilizálja a sejtek közötti kapcsolatot és a sejtek osztódását segíti elő. Igazolt tény, hogy a verzikan fokozott kifejeződése magas proliferációs rátával jár együtt, továbbá nagy mennyiségben van jelen a peritumorális invázióban szerepet játszó perivaszkuláris elasztikus szövetekben is. Összességében a verzikan tehát a sejtosztódást segíti, az adhéziót gátolja, a migrációt és a tumorsejtek motilitását fokozza. Klinikai mintákban egyértelműen igazolható az astrocytomák invazivitása és a verzikan jelenléte közötti kapcsolat. Ugyanakkor a verzikan V0 és V1 izoformáinak csökkent szintje a gliomák ECM-ában a lokális invazivitással és az extrakraniális metasztázisok hiányával függhet össze (46, 47).

A *hialuronsav* (*hialuronán*, *HA*) kizárólag GAG-okból (glükuronsav és N-acetil-glükózamin polimer) áll, nem kötődik kovalensen semmilyen fehérjemaghoz, ezért definíció szerint nem is proteoglikán, azonban a PG-khez közeli kapcsolata miatt általában azokkal együtt tárgyalják. A HA tulajdonképpen egy nem szulfatált, lineáris, nagy molekulatömegű GAG. A többi GAG-tól egyértelműen különbözik hatalmas molekulatömegében (103–104 kDa), hiszen több tízezer ismétlődő diszacharid egységből áll, de nem található benne sem szulfátcsoportok, sem uronsavmaradékok. A sejtek a HA-t a plazmamembrán intracelluláris oldalán, szabad, lineáris polimerként fehérjemag nélkül szintetizálják. Jelentős vízkötő kapacitással rendelkezik, ezért az agy

interstícium vízállományának fontos szabályozója. A HA adja az agyi ECM jelentős hányadát, számos élettani és patológiás folyamatban szerepet játszik. Normális ECM esetén a HA fenntartja a szöveti homeosztázist, a biomechanikai egységet, a szerkezetét és egyfajta szöveti kohéziót is biztosít. Malignus szövetekben azonban a HA jeleket továbbít a citoplazmába és sejtosztódást indukál, fokozza a motilitást és az inváziót. A HA köti a tenascint, a lektikánokat, különböző sejt felszíni receptorokat, pl. a CD44-et, RHAMM-et vagy az ICAM-1-et, melyek közösen hozzájárulnak az ECM átszerveződéséhez és a sejt-ECM kölcsönhatásokhoz. A HA aktiválja a proteázrendszerét és az MMP-9 szintjének emelésével a peritumorális invázió fokozását is elősegíti. Ma már igazolt tény, hogy a gliális tumorokban emelkedik a HA mennyisége, ami segíti a gliomasejtek szöveti invázióját (25, 26, 39, 40).

Az extracelluláris mátrix egyik leggyakoribb adhéziós glikoproteinje a *fibronectin*. A sejtek kitapadásában, migrációjában, differenciálódási folyamatában és a proliferációban elengedhetetlen szerepet játszik. Annak ellenére, hogy a fehérjét csupán egyetlen gén kódolja, alternatív hasításnak köszönhetően több izoformája létezik. A fibronectinek fő sejt felszíni receptorai az integrinek, de képesek kötődni kollagénekhez, fibrinhez és heparánszulfátokhoz egyaránt. Két különböző alegységből áll, amelyeket diszulfidhidak kötnek össze. Két különböző formában létezik. Szolubilis molekulaként megtalálható a plazmában, ezt a formát a májsejtek termelik és a véretek sérüléseinél halmozódik fel, szerepe a vérárvadás folyamatában alapvető. A másik típusát, az oldhatatlan fibronectint a fibroblasztok expresszálják és elsősorban a sejt közötti ECM alkotója. A tumorstromában a fibronectin termelése csökkent, degradációja pedig fokozott. Ezzel párhuzamosan a tumorsejtek felszínén a fibronectin receptorának, az $\alpha 5 \beta 1$ integrinnek csökken a mennyisége. A kötőszöveti integritást biztosító fibronectint és pl. a IV-es típusú kollagént elsősorban a peritumorális gazdaszövet termeli, gliomákban főként az erek falában található meg. A fibronectin fő bontó enzime az MMP-2, amely gliomákra specifikusan fokozott aktivitású, ami megmagyarázza az extracelluláris fibronectin csökkent mennyiségét a glioma ECM-ában (35, 41).

Az ECM egy másik igen gyakori alkotója a *laminin*ek családja. Ennek a glikoproteinnek számos variánsa létezik, ők a lamina basalis legfontosabb alkotói. Szerepük van a sejtek differenciálódásában, az adhézióban, a migrációban és a sejtek túlélésében is. Minden lamininmolekula három láncból, α -, β - és γ -láncból áll, melyeknek 5, 4, illetve 3 genetikai variánsa létezik. Humán szövetekben legalább 15 különböző lehetséges lánckombináció ismert. A lamina basalisban a lamininok elősegítik a sejtek közötti kapcsolatok kialakulását, továbbá egy specifikus hálózatot képez-

nek az enaktinnel, fibronektinnel és perlekánnal közösen és képesek integrinokhoz, disztroglikánokhoz és egyéb sejtfelszíni receptorokhoz kötődni. A lamininek szabályozzák a gliomasejtek specifikus adhézíóját az ECM fehérjéihez, ezáltal jelentősen befolyásolják a sejtosztódást és a sejtek migrációját. A laminin fokozott kifejeződése és az invazivitás egymással egyértelműen pozitív összefüggést mutat (42).

A *tenasczin* nevű ECM-glikoprotein hexabrachion struktúrákat képez, és a magas grádusú gliomák perivaszkuláris szöveiben és extracelluláris mátrixában található. Négy fő tenasczint ismerünk: a tenasczin-R agyra specifikus, a család többi tagját C, X és W jelöli. A tenasczin-R homotrimer, integrin- és lektin-kötőhelyekkel rendelkezik, melyek révén a sejtek és az ECM közötti adhézíós kapcsolatot szolgálja. A teljesen kifejlődött agyban nem található meg a tenasczin, csupán jól elkülöníthető glikoprotein-depozitumok detektálhatók a gliális limitans externa rétegben, illetve nagyon kevés tenasczin kimutatható a fehérállomány extracelluláris tereiben is. A tenasczintermelés, valamint az astrocytomák malignitása és érképző hajlama között pozitív összefüggés áll fenn, illetve ependymomákban a tenasczin immunhisztokémiai meghatározása prognosztikai szerepet bírhat. Valószínűnek tartják, hogy az ECM eloszlása megváltozik az agy-tumor határnál, és a tenasczin jelenléte a konfrontációs zónában negatív prognosztikai faktor gyermekkori ependymomák esetében. A tenasczin-C alacsony és magas grádusú astrocytomákban egyaránt fokozottan expresszálódik, in vitro tenyésztett agyszövetben az endothelsejtek termelik. Fontos funkciót tölt be pl. a vérárvadásban, a T-sejtes immunszuppresszióban, az angiogenezisben, a kondrogenezisben és bizonyos szintű antiadhezív hatása is van. A tenasczin-alegységek EGF- és fibronektinszerű ismétlődő szekvenciákat tartalmaznak, ez lehet az oka a növekedést kiváltó hatásnak. A tenasczin-C fokozza az endothelsejtek migrációját és a fokális adhézíós kináz (FAK) foszforilációját. A tenasczin-C jelátvittele elsősorban integrin- β 1-mediált, amely kölcsönhatásba lép a FAK-kal is. Tumorokban azonban úgy tűnik, a tenasczin-C inkább a gliomasejtek terméke, mintsem a beszűrt ép agyszöveté, és fokozza a tumor agresszív viselkedését, illetve az inváziót. A legmagasabb tenasczin-C-expressziós szint a malignus gliomák szélénél mérhető. Expressziós szintje II-es grádusú astrocytomában prognosztikai faktorként szolgálhat, elsősorban a várható recidíva tekintetében. Emellett az alacsony tenasczin-C-kifejeződés hosszabb túléléssel függ össze glioblastomában (43–45).

Az ECM komponenseit szintetizáló vagy lizáló enzimek

A *mátrix metalloproteinázok (MMP-k)* a legismertebb ECM-et bontó proteázok, melyek a gliomasejtek invázióját segítik elő oly módon, hogy egyszerűen teret készítenek elő számukra

az ECM-ben. Az MMP-k a cinkfüggő endopeptidázok közé tartoznak, csakúgy, mint az adamalizinok, a szeralizinok és az asztacinek. A MMP-k szerepe a szövetek sérülés utáni gyógyulásában, a „remodelling”-ben, a sejtek migrációjában, differenciációjában és az angiogenezisben jól ismert. Legalább 28 típusukat azonosították, melyek gyakorlatilag az ECM összes komponensét le tudják bontani. Szerepük azonban nemcsak egyirányú, azaz aktivitásuknak nemcsak szubsztrátjaik funkcióvesztése a célja, hanem inaktív molekulák hasításával aktív metabolitok létrehozását is eredményezhetik. Normális agyszövetrel összehasonlítva az MMP-k fokozott mennyiségben vannak jelen gliomákban. Az MMP-2, az MMP-3 és az MMP-9 aktivitása összefügg a gliomasejtek migrációjával és inváziójával (48, 49).

A *katepszin-B* (egy cisztein proteáz), feladata főként az intracelluláris, lizoszómákban történő fehérjedegradációban van, de ECM-fehérjéket is képes bontani. Ahhoz, hogy az ECM fehérjéivel kapcsolatba kerüljön, a sejtek a lizoszomális enzimet szekretálják, így a katepszin-B megjelenik a gliomasejtek felszínén, hogy kölcsönhatásba lépjen a környező célfehérjékkel. Mennyisége gliomákban kifejezetten magas. Humán gliomasejtekben a katepszin-B szintjének csökkentése in vitro kísérletek eredménye alapján csökkent invazivitást eredményez (50, 51).

A TUMORSEJTEK INVÁZIÓJÁNAK FOLYAMATA

A primer agydaganatok inváziós hajlama régóta ismert tény, így a peritumorális beszűrődés molekuláris mechanizmusai már régóta képezik a neuroonkológiai kutatások tárgyát, és néhány inváziós folyamatot már részletesen ismerünk. Általában a tumoros inváziót egy négylépéses modellel lehet leírni, mely az agytumorok esetében is alkalmazható. Ez a modell az alábbi lépésekből áll: 1. az invazivitás helyén a tumorsejtek leválnak az egyre növekvő primer tumoros sejthalmazról; 2. a levált sejtek specifikus receptoraik révén kapcsolódnak az ECM meghatározott komponenseihez; 3. a gliomasejtek által szekretált proteázok lokálisan bontják az ECM-et, a környező szövetben migrációs útvonalat alakítanak ki; 4. a tumorsejt citoskeletális folyamatok segítségével aktív mozgásba kezd. A peritumorális invázió minden egyes fenti lépése számos molekula összehangolt működését kívánja meg, melynek eredményeképpen a tumorsejt aktív sejtszintű mozgás révén a normális agyparenchymába vándorol (52, 53).

1. A szöveti invázióban szereplő tumorsejtek primer tumorsejthalmazról történő leválása meglehetősen bonyolult folyamat és további lépésekre osztható: a) a primer tumorsejthalmazt összetartó kadherin-mediált sejtkapcsolatok destabilizálódása és szerkezeti felbomlása, b) a primer tumormasszához kapcsolódást biztosító további sejtheadhé-

ziós molekulák csökkent kifejeződése, mely a gap junction típusú sejt-sejt kapcsolatok erős redukciójához vezet, c) végül a sejtet az ECM-hez kihorgonyzó CD44 enzimatis bontása történik meg (ezt a folyamatot az ADAM nevű metalloproteináz végzi) (52–54).

2. A tumorsejtek ECM-hez történő kapcsolódása specifikus sejt felszíni és transzmembrán receptorok révén történik meg, melynek egyik jellemző formája az integrinek kapcsolódása a lamininekhez, fibronektinhez és kollagénhez vagy a CD44 kötődése a hialuronsavhoz.

3. Az ECM-komponensek degradációja a proteázok, pl. MMP, hialuronidáz, katepszin és kondroitin-szulfatáz megemelkedett szintje és fokozott aktivitása révén jön létre.

4. A migráció során a gliomasejtek a környező ECM-mel állandó kapcsolatban állnak, ahol az ECM a sejtek számára egyrészt mechanikai barriert jelent, de a mozgó sejtek számára húzó kötődési struktúrát is képvisel. A sejt morfológiája megváltozik a sejtmozgás alatt: polarizálttá válik, membránkitüremkedések jelennek meg, a mozgás irányában állábak (pseudopodiumok), továbbá lamellipodiumok, filopodiumok és invadopodiumok jelennek meg. A membránkitüremkedésekért felelős aktinfilamentumok mellett egyéb szerkezeti és jelátviteli molekulák is aktiválódnak, és citoskeletális kontrakciók révén a membrán kihorgonyozódik, összességében a sejt előre haladt. Az ECM-alkotók citoskeletonhoz történő csatlakozását disztroglikánok biztosítják. A gliális sejtek mozgásában és összehúzódásában a miozin-II két izoformája (A és B) vesz részt. A miozin-II révén a gliomasejtek a magjuknál szűkebb pórusokon is képesek átjutni, ami azért fontos, mert az agyállományra kifejezetten szűk extracelluláris terek jellemzők (3, 55).

AZ INVÁZIÓT MEGAKADÁLYOZÓ LEHETSÉGES TERÁPIÁS KÉSZÍTMÉNYEK

A primer agydaganatokra jellemző peritumorális infiltráció miatt a radikális tumoreltávolítás általában kivitelezhetetlen, és a tumor lokális kiújulása a gliomasejtek disszeminációja miatt gyakorlatilag mindig bekövetkezik. Az invázióban az ECM molekulái és azok receptorai kulcsfontosságúak, a sejtleválástól az adhézió át a környezetbe történő migrációig minden lépésben részt vesznek. Az invázióban legfontosabb szereppel bíró kulcsmolekulák azonosítása lehetőséget teremt új terápiás célpontok meghatározására. A gliomasejtek peritumorális infiltrációját illetően a következő molekuláknak van feltételezett antitumor hatása.

A cilengitid egy ciklikus peptid, amely az integrinekhez kötődve gátolja az $\alpha v\beta 3$ és $\alpha v\beta 5$ integrinek által közvetített endothel-ECM kapcsolatot. Ezt a hatást kihasználva a cilengitid megakadályozhatná a glioma invázióját és az

új erek képződését is. Kísérletes modellekben a cilengitid a glioma-xenograftok szignifikáns regresszióját okozza, az U78 gliomasejtvonalban pedig tenascinnel és vitronektinnel együtt apoptózist indukál. Egy randomizált, fázis II klinikai vizsgálatban a cilengitid biztonságosnak bizonyult, az átlagos túlélési idő recidív gliomás betegek esetében 10 hónap volt. A North American Brain Tumor Consortium (NABTC) tanulmánya szerint a cilengitid a glioblastoma szövetében megfelelő koncentrációt ér el. Kombinációban, pl. sugárkezeléssel kombinálva kumulatív hatás várható (56, 57).

Ismervén a verzikánfragmentumok tumorprogresszióban betöltött szerepét, felvetődött lehetséges terápiás célponti alkalmazásuk. A genistein nevű tirozinkináz-gátló szer gátolja a verzikánexpressziót malignus mesotheliomasejtvonalakon és vaszkuláris simaizomsejteken egyaránt. A verzikán G3 fragmentuma az EGFR jelátvitelén keresztül sejtosztódást, inváziót és metasztatizációképződést indukál. Ezt a hatást az AG1478 szelektív EGFR-inhibitor gátolni képes, így onkoterápiára való alkalmazása a jövőben szóba jöhet (2, 58).

A galardin egy ADAMTS elleni antitest, mely szintén csökkenti a sejtek invázióját és a metasztatizáció kialakulását vesetumorkban. Érdeemes megjegyezni, hogy egyéb proteázgátlók, pl. a katechin gallát észterek, amelyek természetes anyagokban, pl. zöld teában vannak, gátolják az ADAMTS-1, -4 és -5 katabolizmusát (59, 60).

A hialuronsav-oligomerek alkalmazása meggátolja a tumorsejtek pericelluláris mátrixképződését, hiszen az oligomerek a HA és a verzikán közötti kapcsolat kialakulásának inhibitorai, és így a daganat terjedését gátolják. A HA és CD44 közötti kapcsolat megszakítása is lehetséges HA-oligomerekkel, és ez a B16F16 melanomasejtek osztódását gátolta. Ezek alapján elmondható, hogy a HA-oligomerek alkalmazása hatékony lehet a verzikán-HA-CD44 komplexek képződésének megakadályozásában, így a tumorprogresszió gátlásának fontos eszközei lehetnek (61).

Az emodin (3-metil-1,6,7-trihidroxi-antrakinon) bizonyítottan inváziógátló hatással rendelkezik a hialuronsav által indukált gliomainvázió esetén. Gliomasejtekben az emodin blokkolja a TGF β és az FGF-2 által kiváltott szindekán-1-expressziót. Ez csökkenti az MMP-2 és az MMP-9 kifejeződését mind transzkripció, mind translációs szinten, amiből arra következtethetünk, hogy az emodin a glioma inváziója ellen folytatott küzdelem értékes tagja lehet (62).

Mivel az MMP-szintek emelkedése az angiogenezist és a glioma invázióját fokozza, a marimastat, amely egy orálisan is adható, MMP-szintet csökkentő gyógyszer, képes lehet a tumor növekedését meggátolni. Fázis II vizsgálatok-

ban temozolomid (TMZ) kombinációban alkalmazva biztató eredményeket közöltek, bár a betegek 47%-ában izületi és infájdalmak jelentkeztek (63).

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelenleg a primer agytumrok kuratív onkoterápiája még nem ismert. Az intenzív sejtosztódás, a szignifikáns peritumorális beszűrődés és a fokozott angiogenezis együttesen felelős a gliomák kiemelkedően magas recidívaarányáért. A nemrégiben bevezetett kemoterápiás szerek hatékonyságának átmeneti jellege miatt valószínűleg kombinációs terápia hozhatna javuló eredményeket. Ezért amellet, hogy az irodalomban nagy specificitású tumormarkerek széles körű kutatásáról számos beszámoló szól (64, 65), a gliomák inváziójának molekuláris spektrumát is érdemes felderíteni. Emellet szól, hogy az invázióval összefüggésbe hozható molekulák (inváziós panel) mRNS-expressziós mintázata (inváziós spektrum) meglehetősen specifikus a különböző szövettani típusú tumorcsoportokra. Ezért az individuális kemoterápiához szükséges egyedi antitumor célpontok kiválasztása, a glioma inváziós spektrumának meghatározása komoly segítséget nyújthat (42). A tumorprogresszió összetettségéből fakadóan a gyógyszer-kombináció már kiterjedhet az antiproliferatív, antiinvazív, valamint antiangiogén készítményekre is, melyek együttes hatásától az agytumrok onkoterápiájában új eredmények várhatók.

IRODALOM

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 114:197–109, 2007
- Miliaras G, Tsitsopoulos PP, Markoula S, et al. Multifocal glioblastoma with remote cutaneous metastasis: a case report and review of the literature. *Cen Eur Neurosurg* 70:39–42, 2009
- Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, et al. Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *Int J Biochem Cell Biol* 36:1046–1069, 2004
- Gladson CL. The extracellular matrix of gliomas: modulation of cell function. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:1029–1040, 1999
- Novak U, Kaye AH. Extracellular matrix and the brain: components and function. *J Clin Neurosci* 7:280–290, 2000
- Paulus W. Brain extracellular matrix, adhesion molecules and glioma invasion. In: Mikkelsen T, Bjerkvig R, Laerum OD, Rosenblum ML (eds) *Brain Tumor Invasion: Biological, Clinical and Therapeutic Considerations*. Wiley-Liss, New York 1998, pp. 301–322
- Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited – the role of tumor–stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* 128:2527–2535, 2011
- Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 3:422–433, 2003
- Rougon G, Hobert O. New insights into the diversity and function of neuronal immunoglobulin superfamily molecules. *Annu Rev Neurosci* 26:207–238, 2003
- Robinson EE, Zazzali KM, Corbett SA, et al. Alpha5beta1 integrin mediates strong tissue cohesion. *J Cell Sci* 116:377–386, 2003
- Schmidt S, Friedl P. Interstitial cell migration: integrin-dependent and alternative adhesion mechanisms. *Cell Tissue Res* 339:83–92, 2010
- Shapiro L, Love J, Colman DR. Adhesion molecules in the nervous system: structural insights into function and diversity. *Annu Rev Neurosci* 30:451–474, 2007
- Gingras MC, Roussel E, Bruner JM, et al. Comparison of cell adhesion molecule expression between glioblastoma multiforme and autologous normal brain tissue. *J Neuroimmunol* 57:143–153, 1995
- Paulus W, Baur I, Schuppan D, et al. Characterization of integrin receptors in normal and neoplastic human brain. *Am J Pathol* 143:154–163, 1993
- Guan JL, Shalloway D. Regulation of focal adhesion associated protein tyrosine kinase by both cellular adhesion and oncogenic transformation. *Nature* 358:690–692, 1992
- Owens LV, Xu L, Craven RJ, et al. Overexpression of the focal adhesion kinase (p125FAK) in invasive human tumors. *Cancer Res* 55:2752–2755, 1995
- Zagzag D, Friedlander DR, Margolis B, et al. Molecular events implicated in brain tumor angiogenesis and invasion. *Pediatr Neurosurg* 33:49–55, 2000
- Prag S, Lepekkin EA, Kolkova K, et al. NCAM regulates cell motility. *J Cell Sci* 115:283–292, 2002
- Hikawa T, Mori T, Abe T, et al. The ability in adhesion and invasion of drug-resistant human glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 19:357–362, 2000
- Merzak A, Koocheckpour S, Pilkington GJ. CD44 mediates human glioma cell adhesion and invasion in vitro. *Cancer Res* 54:3988–3992, 1994
- Varga I, Hutóczki G, Petrás M, et al. Expression of invasion-related extracellular matrix molecules in human glioblastoma versus intracerebral lung adenocarcinoma metastasis. *Cen Eur Neurosurg* 71:173–180, 2010
- Naor D, Wallach-Dayana SB, Zahalka MA, et al. Involvement of CD44, a molecule with a thousand faces, in cancer dissemination. *Semin Cancer Biol* 18:260–267, 2008
- Li H, Guo L, Li JW, et al. Expression of hyaluronan receptors CD44 and RHAMM in stomach cancers: relevance with tumor progression. *Int J Oncol* 17:927–932, 2000
- Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 4:528–539, 2004
- Fieber C, Plug R, Sleeman J, et al. Characterisation of the murine gene encoding the intracellular hyaluronan receptor IHABP (RHAMM). *Gene* 226:41–50, 1999
- Thorne RF, Legg JW, Isacke CM. The role of the CD44 transmembrane and cytoplasmic domains in coordinating adhesive and signaling events. *J Cell Sci* 117:373–380, 2004
- Xian X, Gopal S, Couchman JR. Syndecans as receptors and organizers of the extracellular matrix. *Cell Tissue Res* 339:31–46, 2010
- Kim CW, Goldberger OA, Gallo RL, Bernfield M. Members of the syndecan family of heparan sulfate proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development-specific patterns. *Mol Biol Cell* 5:797–805, 1994
- Maret D, Gruzglin E, Sadr MS, et al. Surface expression of precursor N-cadherin promotes tumor cell invasion. *Neoplasia* 12:1066–1080, 2010
- Nollet F, Kools P, van Roy F. Phylogenetic analysis of the cadherin superfamily allows identification of six major subfamilies besides several solitary members. *J Mol Biol* 299:551–572, 2000
- Shapiro L, Weis WI. Structure and biochemistry of cadherins and catenins. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 1:a003053, 2009
- Bozzi M, Morlacchi S, Bigotti MG, et al. Functional diversity of dystroglycan. *Matrix Biol* 28:179–187, 2009

33. Calogero A, Pavoni E, Gramaglia T, et al. Altered expression of alpha-dystroglycan subunit in human gliomas. *Cancer Biol Ther* 5:441–448, 2006
34. Sanes JR, Lichtmann JW. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat Rev Neurosci* 2:791–805, 2001
35. Hu B, Kong LL, Matthews RT, et al. The proteoglycan brevican binds to fibronectin after proteolytic cleavage and promotes glioma cell motility. *J Biol Chem* 283:24848–24859, 2008
36. Nutt CL, Matthews RT, Hockfield S. Glial tumor invasion: a role for the upregulation and cleavage of BEHAB/brevican. *Neuroscientist* 7:113–122, 2001
37. Varga I, Hutóczki G, Szemcsák CD, et al. Brevican, neurocan, tenascin-C and versican are mainly responsible for the invasiveness of low-grade astrocytoma. *Pathol Oncol Res* 18:413–20, 2012
38. Yamaguchi Y. Lecticans: organizers of the brain extracellular matrix. *Cell Mol Life Sci* 57:276–289, 2000
39. Delpech B, Maingonnat C, Girard N, et al. Hyaluronan and hyaluronectin in the extracellular matrix of human brain tumour stroma. *Eur J Cancer* 29A:1012–1017, 1993
40. Kim MS, Park MJ, Moon EJ, et al. Hyaluronic acid induces osteopontin via the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway to enhance the motility of human glioma cells. *Cancer Res* 65:686–691, 2005
41. Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci* 115:3861–3863, 2002
42. Timpl R, Rohde H, Robey PG, et al. Laminin – a glycoprotein from basement membranes. *J Biol Chem* 254:9933–9937, 1979
43. Kim CH, Bak KH, Kim YS, et al. Expression of tenascin-C in astrocytic tumors: its relevance to proliferation and angiogenesis. *Surg Neurol* 54:235–240, 2000
44. Joester A, Faissner A. The structure and function of tenascin in the nervous system. *Matrix Biol* 20:13–22, 2001
45. Zagzag D, Friedlander DR, Dosik J, et al. Tenascin-C expression by angiogenic vessels in human astrocytomas and by human brain endothelial cells in vitro. *Cancer Res* 56:182–189, 1996
46. Voutilainen K, Anttila M, Sillanpaa S, et al. Versican in epithelial ovarian cancer: relation to hyaluronan, clinicopathologic factors and prognosis. *Int J Cancer* 107:359–364, 2003
47. Kawashima H, Hirose M, Hirose J, et al. Binding of a large chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan, versican, to L-selectin, P-selectin, and CD44. *J Biol Chem* 275:35448–35456, 2000
48. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol* 82:1375–1381, 2007
49. Wild-Bode C, Weller M, Wick W. Molecular determinants of glioma cell migration and invasion. *J Neurosurg* 94:978–984, 2001
50. Demchik LL, Sameni M, Nelson K, et al. Cathepsin B and glioma invasion. *Int J Dev Neurosci* 17:483–494, 1999
51. Rempel SA, Rosenblum ML, Mikkelsen T, et al. Cathepsin B expression and localization in glioma progression and invasion. *Cancer Res* 54:6027–6031, 1994
52. Manabu O, Tomotsugu I, Kazuhiko K, et al. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol* 28:13–24, 2011
53. Calogero A, Pavoni E, Gramaglia T, et al. Altered expression of alpha-dystroglycan subunit in human gliomas. *Cancer Biol Ther* 5:441–448, 2006
54. Demuth T, Berens ME. Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol* 70:217–228, 2004
55. Beadle C, Assanah MC, Monzo P, et al. The role of myosin II in glioma invasion of the brain. *Mol Biol Cell* 19:3357–3368, 2008
56. Taga T, Suzuki A, Gonzalez-Gomez I, et al. Alpha v-integrin antagonist EMD 121974 induces apoptosis in brain tumor cells growing on vitronectin and tenascin. *Int J Cancer* 98:690–697, 2002
57. MacDonald TJ, Taga T, Shimada H, et al. Preferential susceptibility of brain tumors to the antiangiogenic effects of an alpha(v) integrin antagonist. *Neurosurgery* 48:151–157, 2001
58. Aspberg A, Binkert C, Ruoslahti E. The versican C-type lectin domain recognizes the adhesion protein tenascin-R. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:10590–10594, 1995
59. Almholt K, Juncker-Jensen A, Laerum OD, et al. Metastasis is strongly reduced by the matrix metalloproteinase inhibitor galardin in the MMTV-PymT transgenic breast cancer model. *Mol Cancer Ther* 7:2758–2767, 2008
60. Vankemmelbeke MN, Jones GC, Fowles C, et al. Selective inhibition of ADAMTS-1, -4 and -5 by catechin gallate esters. *Eur J Biochem* 270:2394–2403, 2003
61. Zeng C, Toole BP, Kinney SD, et al. Inhibition of tumor growth in vivo by hyaluronan oligomers. *Int J Cancer* 77:396–401, 1998
62. Kim MS, Park MJ, Kim SJ, et al. Emodin suppresses hyaluronic acid-induced MMP-9 secretion and invasion of glioma cells. *Int J Oncol* 27:839–846, 2005
63. Groves MD, Puduvalli VK, Hess KR, et al. Phase II trial of temozolomide plus the matrix metalloproteinase inhibitor, marimastat, in recurrent and progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 20:1383–1388, 2002
64. Murnyák B, Csonka T, Klekner Á, Hortobágyi T. Alacsony grádusú gliális daganatok előfordulása és molekuláris patológiája. *Ideggyógy Sz* 66:305–311, 3013
65. Murnyák B, Csonka T, Hegyi K, et al. Magas grádusú gliomák előfordulása és molekuláris patológiája. *Ideggyógy Sz* 66:312–321, 2013