

A TUMOR MIKROKÖRNYEZETE

A rákkutatás fókuszában évtizedeken át maguk a rákos sejtek álltak. Az utóbbi években azonban a kutatók figyelme a tumorsejteket körülvevő mikrokörnyezet felé fordult. Ezt a mikrokörnyezetet olyan nem tumoros sejtek és molekulák alkotják, melyek segítik a daganatos sejtek fenntartását és növekedését. A mikrokörnyezet szabályozza a sejtnövekedést, meghatározza a metasztatikus potenciált, determinálhatja az áttét helyét és a terápia hatását – e tulajdonságok miatt fokozódó érdeklődés övezi őket mint terápiás célpontokat.

Az egészséges sejtek benignus (jóindulatú) tumorrá való alakulásukkor a növekedés szabályozása elvész, de nem képesek áttét képzésére. Malignus (rosszindulatú) tumor akkor képződik, amikor a sejtekben mutációk halmozódnak fel, melyek képessé teszik őket a mozgásra a véráramon keresztül, illetve a megtapadásra egy távoli helyen.

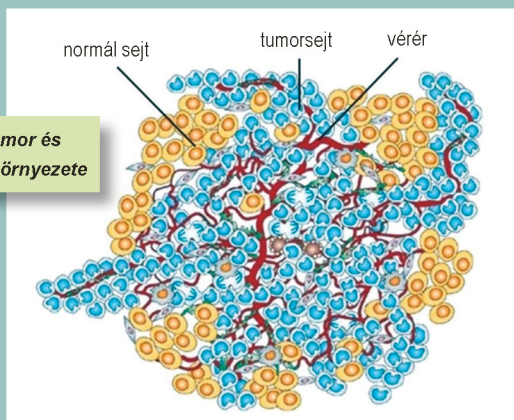
Azonban a daganatnak a tumorsejteken kívül egyéb komponensei is léteznek. Nevezetesen azok a sejtek, melyek körülveszik a rákos sejteket, és elősegítik azok fennmaradását és növekedését – ezeket együttesen sztrómának nevezik. A sztróma különböző fibroblasztokból, hámsejtekből, immunsejtekből, éralkotó sejtekből, simaizomsejtekből, extracelluláris mátrixfehérjékből és különböző molekulákból (növekedési faktorokból, citokinekből, kemokinekből) áll.

Tehát a daganat valójában nem egy, hanem számos sejttypusból áll, ami növeli a komplexitását.

A rákos sejtek és mikrokörnyezetük közti kommunikáció elősegíti a tumorprogresszió folyamatát. A tumor két kulcsfontosságú jellemzője függ a tumor mikrokörnyezetétől: az angiogenezis, valamint az invázió és metasztázis.

Az angiogenezis a vérerek képződését jelenti, mely a tumor oxigén- és tápanyagellátását szolgálja. A vasz-

kuláris endotheliális növekedési faktort (VEGF) a tumorsejtek termelik, és a vérerek növekedését stimulálja. Egy VEGF-specifikus gátló molekulával sikeresen blokkolták a kommunikációt a tumor és környezete között, mely azt eredményezte, hogy a tumor környezetében a vérerek elsorvadtak, mivel nem kapták meg a megfelelő szignált. A mole-



kulából fejlesztett gyógyszert sikerrel alkalmazzák vastagbélrák és néhány egyéb daganattípus kezelésére.

Az invázió és metasztázis a tumor azon képessége, hogy eljusson a test különböző részeibe és ott áttétet képezzen. Az invázió megvalósulása három lépésben zajlik. Elsőként direkt kapcsolatot kell létesítenie a körülötte elhelyezkedő mátrixfehérjékkel. Következő lépésben át kell hatolnia a mátrixon, ami fehérjebontó enzimek termelése révén valósul meg:

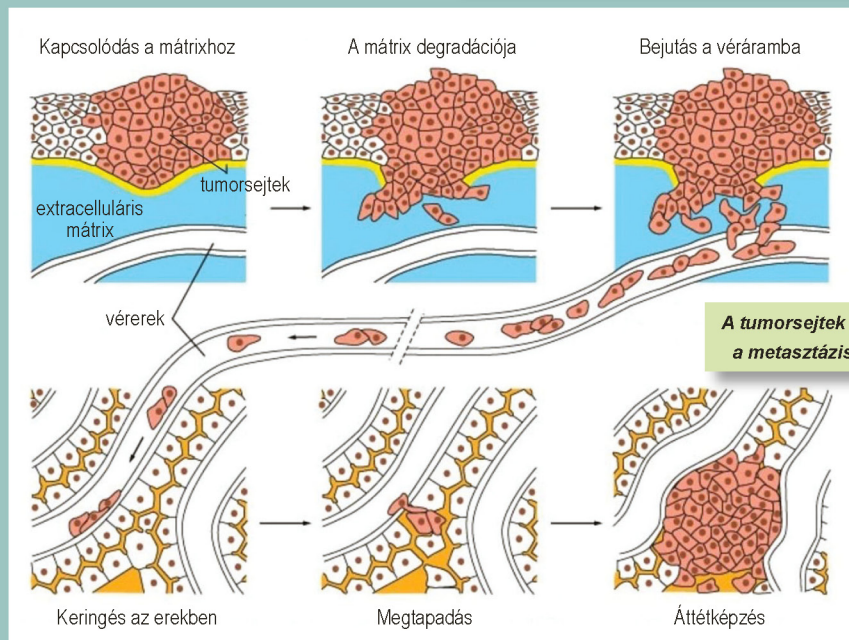
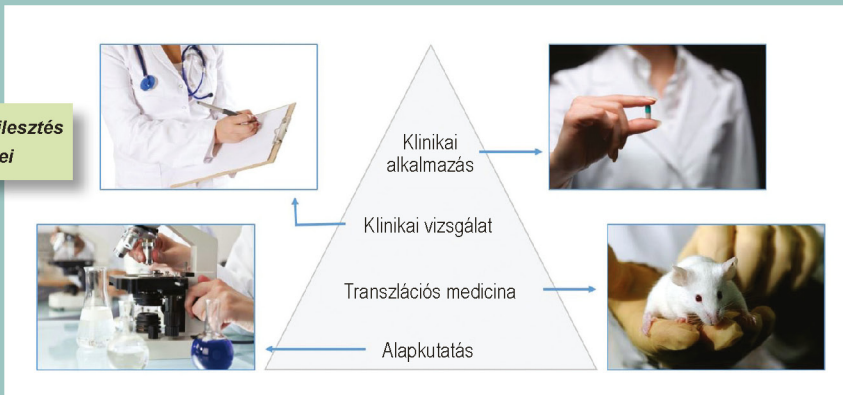
utóbbiak degradálják a mátrixbarriert. Harmadik lépésként pedig képesnek kell lenniük a mozgásra. Ez egy igen összetett módon valósul meg. A sejten belüli mátrix hozzákapszolóódik a sejten kívüli mátrixhoz – az elv a kötél és a csigakerék struktúrájához hasonlatos, a sejtek úgymond keresztülhúzzák magukat a barrieren. Amennyiben minden lépést pontosan és precízen megismerünk, lehetőségünk nyílik további terápiás lehetőségek fejlesztésére.

Hogyan történik pontosan az áttétképződés? A tumorsejtek növekedni kezdenek, majd megtörténik közvetlen környezetükben az érképződés. Ezután az említett módon a sejtek bejutnak az érrendszerbe, mozognak a vérárammal, majd megtapadnak egy távoli szervben. Érdekes, hogy bár a tumorsejtek számos helyre eljutnak a testen belül, csak bizonyos helyeken képesek növekedni. Az emlőrák sejteji például a csontban, tüdőben és agyban képesek megtelepedni. A vastagbélrák jellemzően a májban képez áttétet, míg a húgyhólyagrák az agyban. Miért pont az adott szervben képez áttétet egy daganat? Az egyik hipotézis, hogy a tumorsejtek bejutnak a véráramba, majd megakadnak a test legszűkebb ereiben és letapadnak. Egy másik elmélet egészen az 1800-as évekre nyúlik vissza. Sir Stephen Paget az úgynevezett „mag és termőföld” elféktusban hitt, miszerint

az egyes tumorsejtnak (mag) egy specifikus termőföldre (mikrokörnyezet) van szüksége a növekedéshez.

A mikrokörnyezet egyes elemeinek igen komoly szerepük van a rákos folyamatokban. A fibroblasztok közvetlenül a tumorsejtek körül találhatóak, és képesek utasítani azokat, hogy pontosan mit tegyenek. Gerald Cunha és csoportja abnormális, de nem rákos prosztata sejteket és fibroblasztokat ültetett egerek veséjébe, de

A terápiafejlesztés lépései



A tumorsejtek inváziója és a metasztázis-képződés

lye. Egy másik előnye a sztrómasejteket célzó terápiának, hogy ezekre nem jellemző a genetikai instabilitás – ellentétben a tumorsejtekkel. A rákos sejtek genetikai instabilitása abból ered, hogy bennük számos mutáció halmozódhat fel, aminek következtében gyakran gyógyszer-rezisztencia alakul ki – a tervezett gyógyszer egy idő után már nem hatásos, mivel a sejtek genetikailag megváltoznak. A környező sejtek közel vannak a rákos sejtekhez, képesek hatást gyakorolni rájuk és örökítő anyaguk stabil. Tehát, ha a mikrokörnyezet elemeit célozzuk, megpróbáljuk rávenni őket arra, hogy alakítsák normál sejtekké a tumorsejteket.

A tumorsejtek és környezetük közti interakció pontosabb megismerése számos kutatócsoportot foglalkoztat. A végső cél a klinikai gyakorlatban sikeresen alkalmazható terápiák, illetve gyógyszerek fejlesztése. A folyamat magában foglalja az egyedi molekulák azonosítását, működésük megismerését és olyan módszerek fejlesztését, mellyel gátolni tudjuk a folyamatokat. Ezt követően az alap kutatás eredményeit a transzlációs medicinában, majd a klinikai kutatásokban vizsgálják, és amennyiben hatékonyak bizonyulnak, eljuthatnak a klinikai gyakorlatba mint hatásos terápiás szerek.

GÖBLÖS ANIKÓ

nem alakult ki daganat. Azonban amikor az abnormális sejteket olyan fibroblasztokkal ültették be, melyek daganat közeléből származtak, megtörtént a tumorképződés.

A vérárammal beszivárgó immunsejtek egyaránt jelenthetnek előnyt és hátrányt. Bizonyos esetben korai stádiumban az immunrendszer sejtjei felismerik és előlik a tumorsejteket. Más esetben viszont az immunrendszer krónikus állapotként érzékeli a tumort, folyamatosan gyulladásozó sejteket küld a véráramba, melyek a daganatba jutva indukálják annak növekedését, ahelyett, hogy harcolnának ellene.

A korábban alkalmazott terápiák célja a daganat elpusztítása volt. A citotoxikus kezelés során megpróbálják kiirtani a rákos sejteket, ám a te-

rápia nem minden esetben elég hatásos, ezenkívül az egészséges sejtekben is komoly károkat okoz. Ezért napjainkban már a citosztatikus terápia az elterjedtebb. A terápia célja az, hogy a rákos sejteket nyugvó állapotba vigyék. Bár a sejt növekedést teljesen megállítani nem tudják, de van mód a folyamat lelassítására. Minél korábban megkezdődik a terápia, annál nagyobb az esély a túlélésre.

Amikor a tumor áttétet képez, teljesen új környezetbe kerül és bizonyos ideig még nincs befolyással a környezetére, tehát a tumorsejtek progressziója előrehaladottabb, mint a sztrómasejteké. Az anti-sztróma terápia előnye az anti-tumor terápiaival szemben az, hogy a sztrómasejtek korábbi stádiumban célozhatók meg, ezáltal növekszik a túlélés esé-

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.