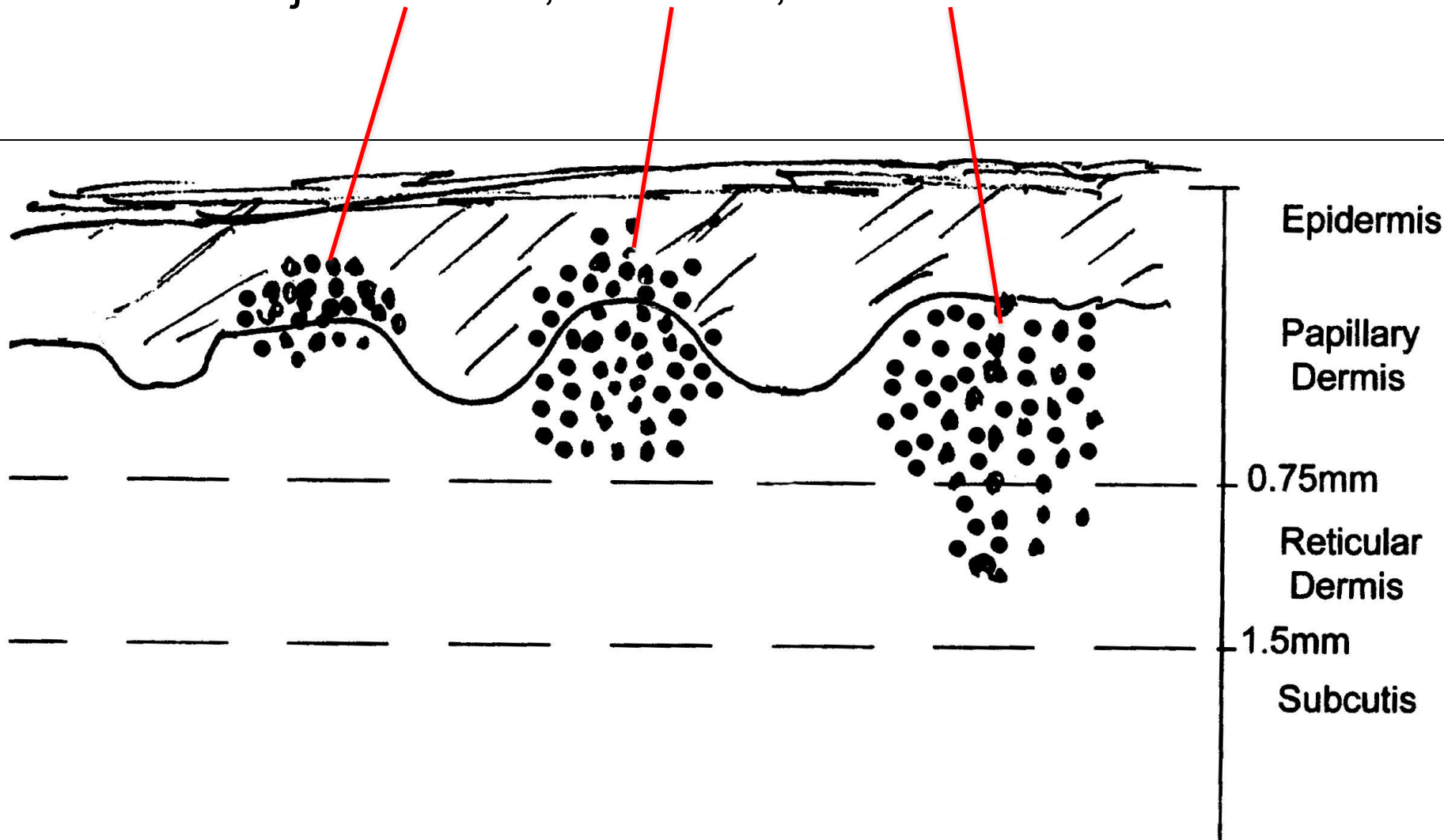


A MELANOCYTÁK (NAEVUS SEJTEK) DAGANATAI

NAEVUS PIGMENTOSUS (festékes anyajegy)

- Benignus; szerzett vagy veleszületett lehet
- A RAS jelátvivő ösvényen a *RAS* vagy a *BRAF* gén aktiváló mutációja
- Barna, <6 mm, éles határú

A melanocyták elhelyezkedése alapján a naevus lehet junctionalis, összetett, ill. intradermalis



Szerzett naevus

Junctionalis

- Naevus sejtfészkek az epidermisben a dermoepidermalis junctio mentén
- Lapos
- 10 év körül alakul ki

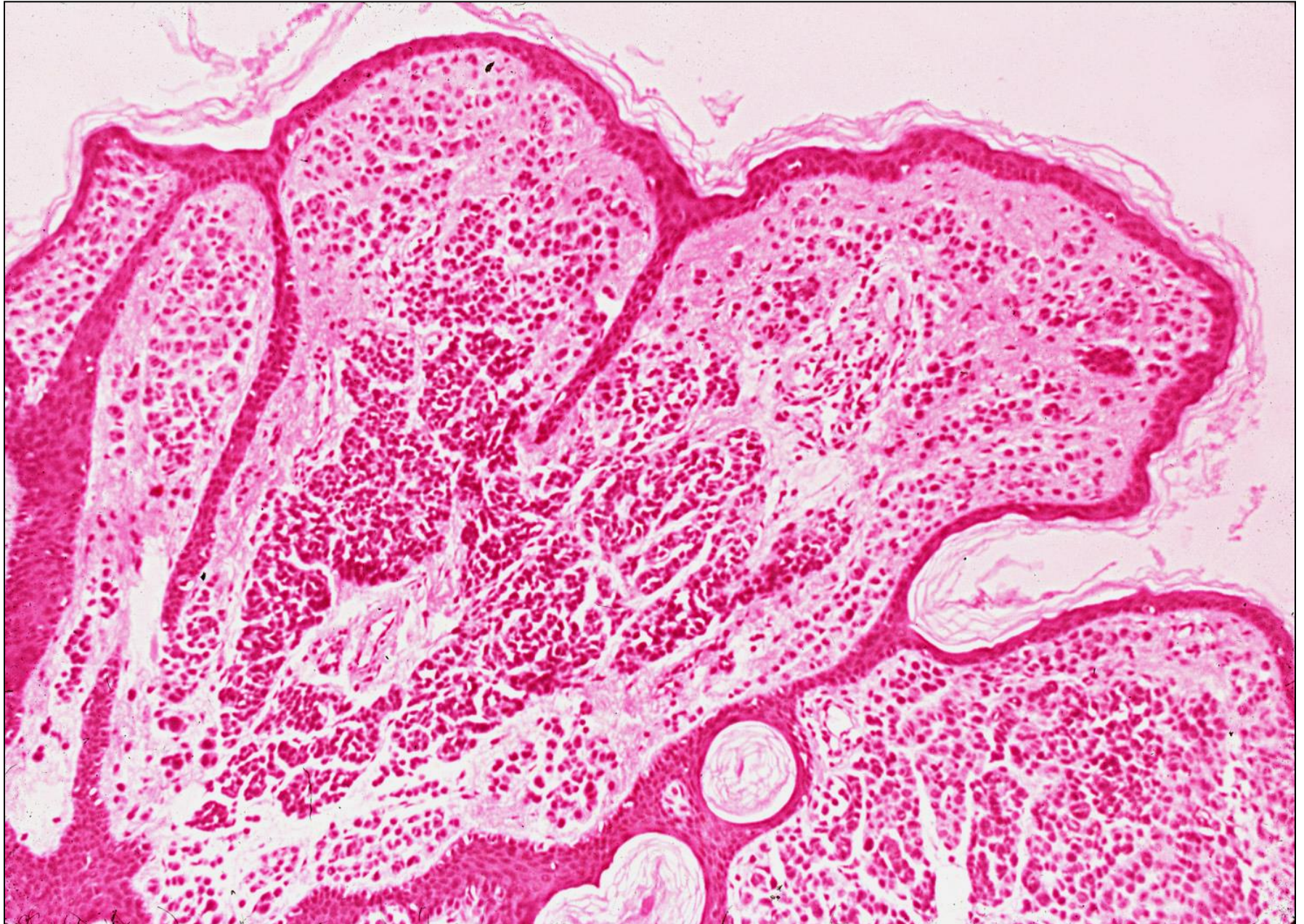
Összetett (compound)

- Naevus sejtfészkek az epidermisben és a dermisben
- Kiemelkedik, kupola alakú
- Fiatal felnőttekben

Intradermalis

- Naevus sejtfészkek csak a dermisben
- Kiemelkedik, kupola alakú
- 30 évnél idősebbekben; spontán visszafejlődik

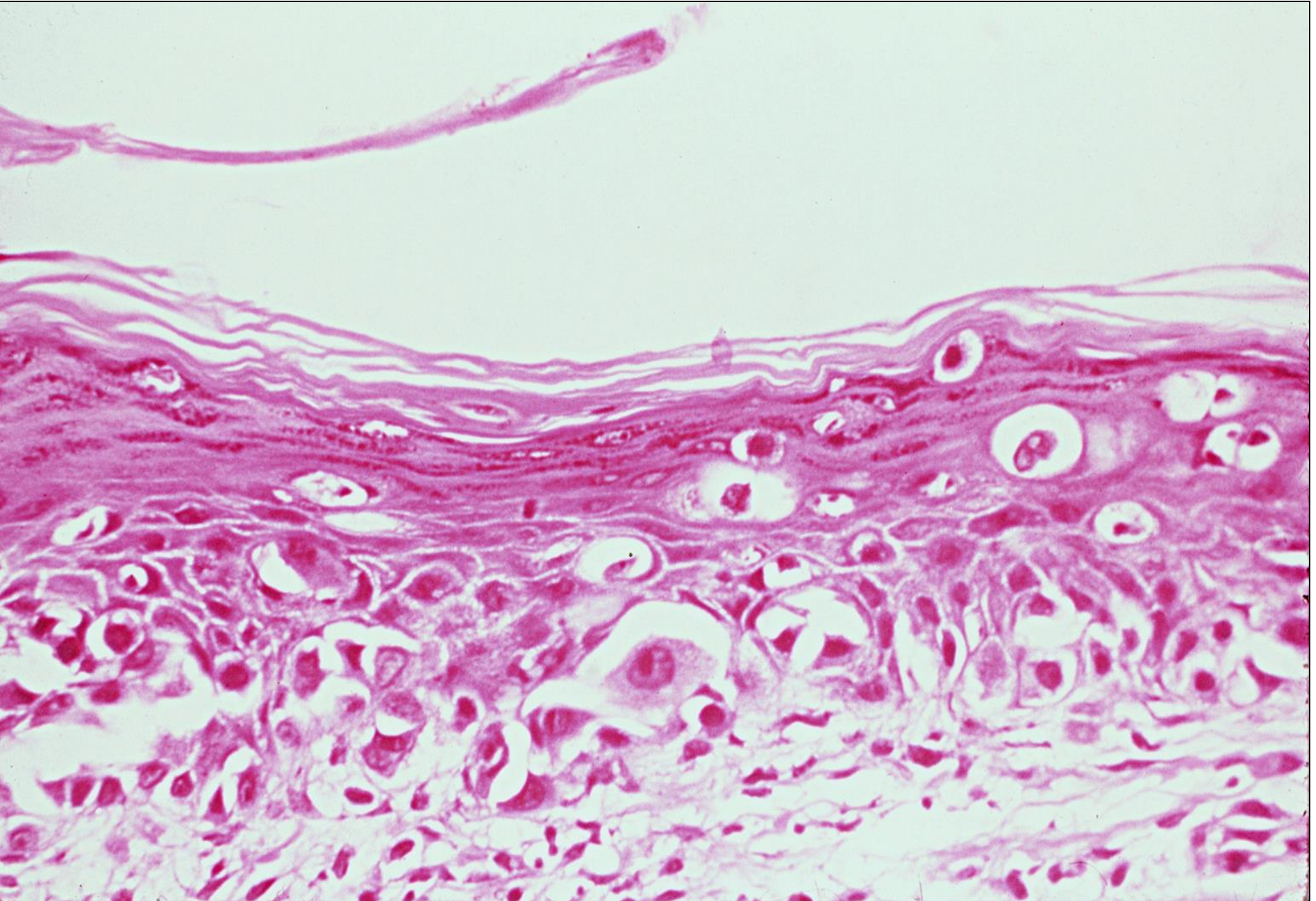
Naevus pigmentosus intradermalis



Dysplasiás naevus

- Fiatal felnőttekben; többszörös, >6 mm, a melanin tartalom változó, a szélei elmosódottak
- FM: compound naevus atípusos jelenségekkel: az epidermális fészkek fusiója, cytologiai atypia, stb.
- Jelentősége: malignus átalakulása ritka; kimetszés és szövettani vizsgálat csak akkor, ha a megjelenésében változás áll be

Dysplasiás naevus



Veleszületett naevus

- Naevus sejtfészkek a **dermisben** a bőr járulékos képletei mentén, az idegek mentén és az erek falában
- Malignizálódhat, ha nagy

MELANOMA MALIGNUM

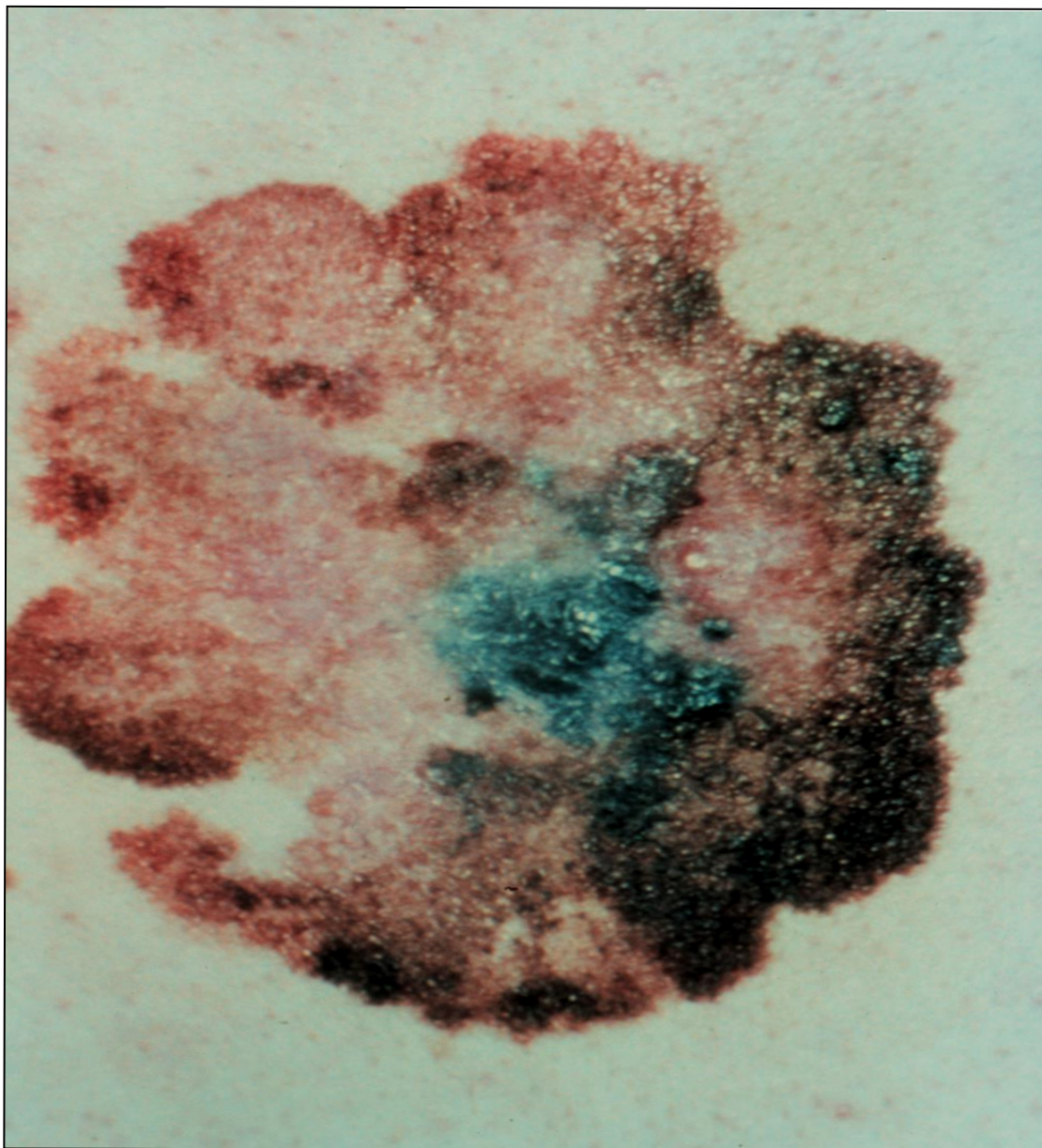
- A bőrön, az oralis és anogenitalis nyálkahártyán, a szemben (uvea)
- Csúcs: 50 év körül
- A bőrön jobbra *de novo* keletkezik; a pigmenttartalom változó

Pathogenesis

- UV-fény hatására mutálódott DNS kijavításának a zavara
- A fehér bőrűek kockázata nagyobb, mint a sötét bőrűeké; kockázati tényező a gyermekkorban elszenvedett súlyos „leégések”
- RAS, BRAF onkogének aktiváló mutációi; TP53, PTEN tumor szupresszor gének funkcióvesztéses mutációi

Klinikai figyelmeztető jelek

- asszimmetria
- szabálytalan szélek
- a pigmentáció elhalványodása
- spontán vérzik
- >6 mm



Melanoma típusai a növekedés szerint

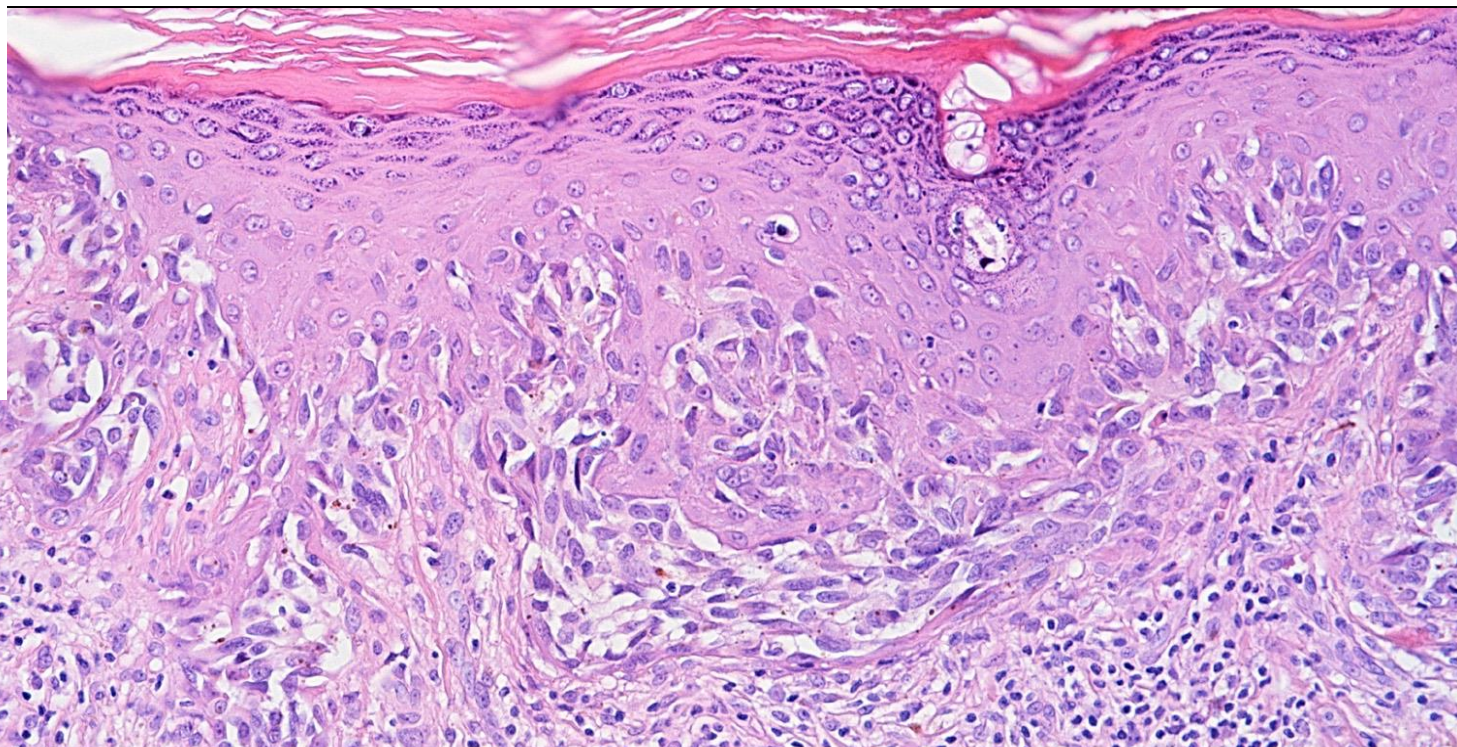
Horizontális növekedés az epidermisben és a felszínes dermisben évekig

- **Superficiálisan terjedő melanoma** - napfénynek kitett bőrön, a háton
- **Lentigo maligna melanoma** - idősek arcán
- **Acralis/mucosalis lentiginosus melanoma** - tenyéren, talpon, nyálkahártyán

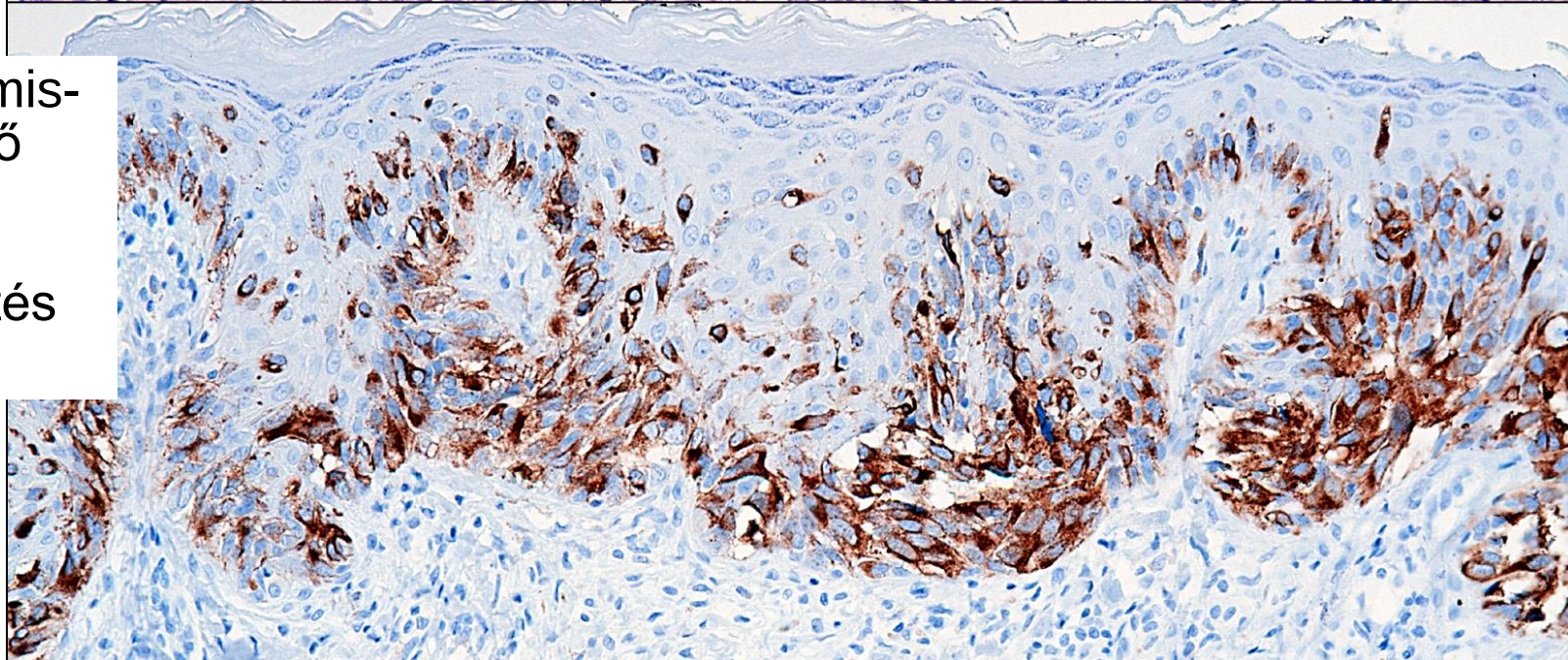
Áttétes akkor, ha a növekedés vertikálissá válik és a tumor a subcutisba terjed

Superficiálisan terjedő MM

A tumor az
epidermisben
horizontálisan
terjed



Az epidermis-
ben terjedő
tumort a
HMB-45
immunfestés
feltünteti

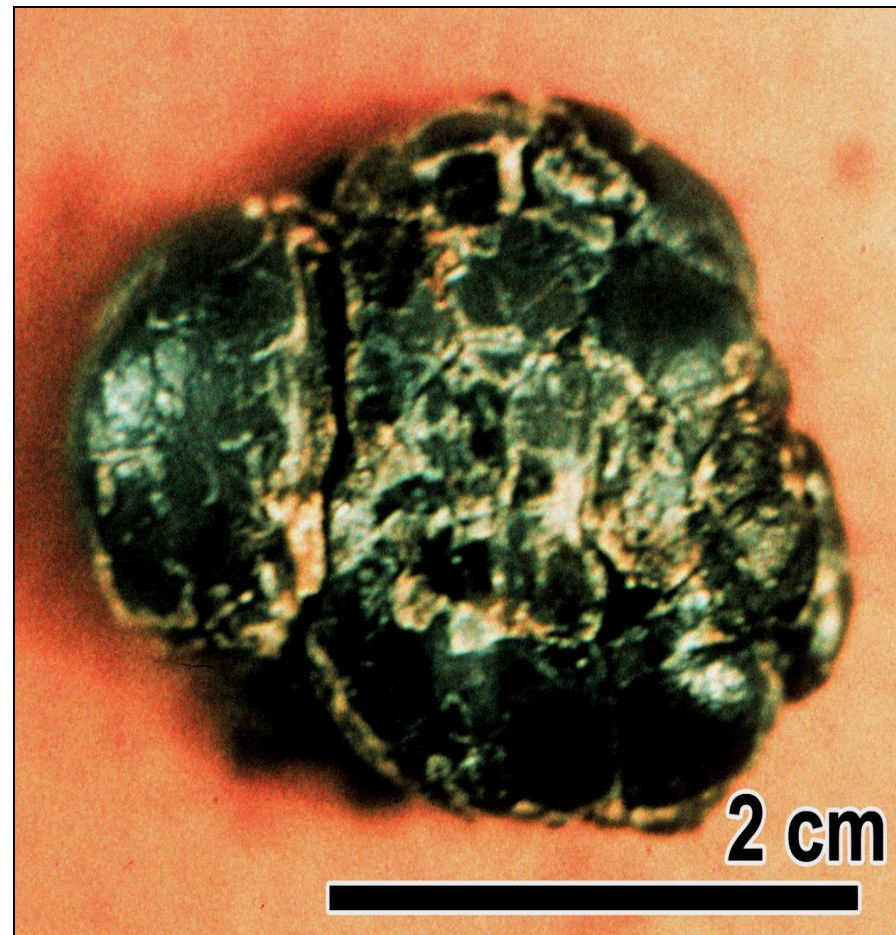


Kezdetől fogva vertikálisan
növekszik a **nodularis MM**

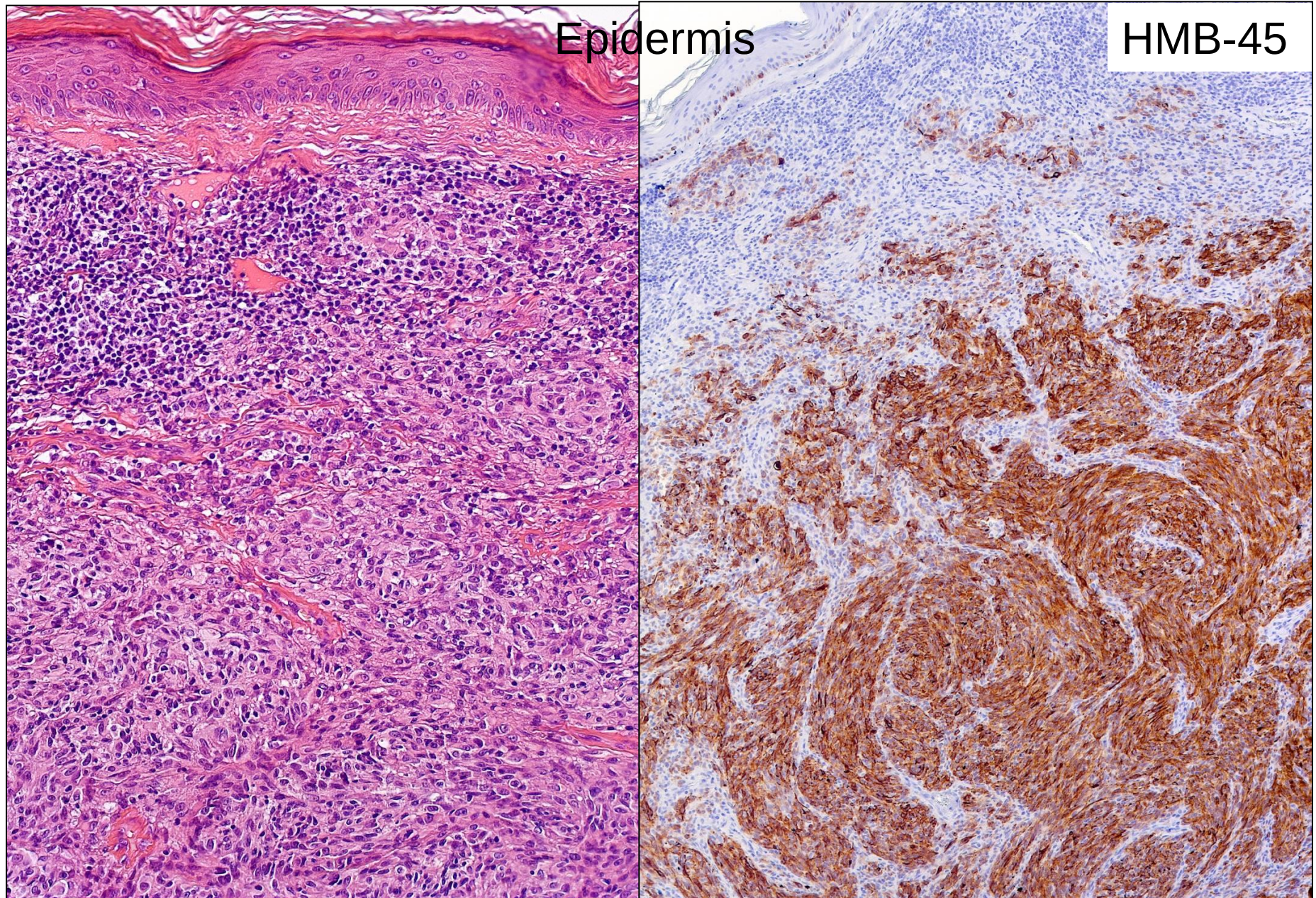
Makro: sötétbarna csomó

FM: anaplasiás sejtfészkek

A kórlefolyás rossz: igen
korán haematogén áttétek



Nodularis melanoma a dermisben



Kórjósló tényezők

- Az invasio mélysége (=tumor vastagsága),
- Mitosisok száma/mm²
- Érinvasio
- Szövettani típus (nodularis)

5-éves túlélés

Tumorstavastagság >1.5 mm: <60%

Uvea malignus melanomája

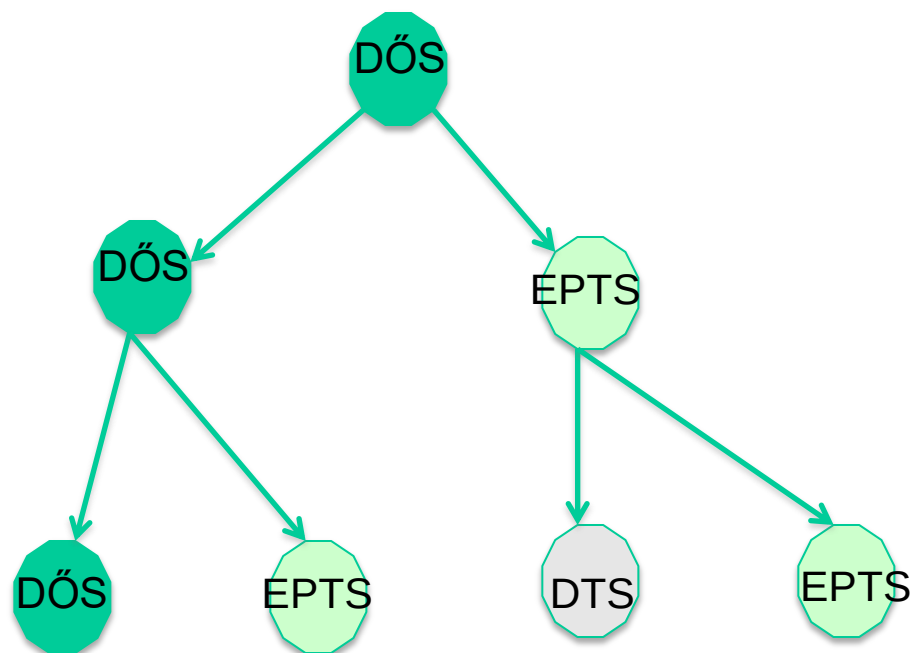


A DAGANATOK KELETKEZÉSE (CARCINOGENESIS)

Daganatos őssejt (cancer stem cell) hipotézis és tumor heterogenitás

- A rosszindulatú daganatot egy daganatos őssejt klonális elszaporodása okozza.
- A daganatos őssejt olyan szöveti őssejtből alakul ki, amelyben „**driver**” (onkogén) mutációk halmozódtak fel (többlépcsős carcinogenesis).
- A tumor monoklonális proliferációként indul, de mire tüneteket okoz, a daganatos őssejt szubklónokat olyan genetikai és epigenetikai módosulások érik, hogy a tumor funkcionálisan rendkívül heterogén sejtvonalakat tartalmaz.

A daganatos őssejtek osztódásának és differenciálódásának asszimmetrikus ösvénye



DŐS – daganatos őssejt, EPTS - elkötelezett progenitor tumor sejt, DTS - differenciálódott tumor sejt.

A DŐS-k hosszú életűek, az EPTS-k osztódási képessége behatárolt.

Csak a daganatos őssejtek képesek a daganat fenntartására és áttétképzésre, a szubklónok genetikai és epigenetikai károsodása funkcionálisan különböző sejtvonalakat eredményez.

A driver mutációk a sejt működését szabályozó proto-onkogéneknél jönnek létre:

- DNS-javító gének
- Sejtciklust szabályozó gének
- Apoptosist szabályozó gének
- Mitózist (proliferációt) serkentő gének
- Mitózist (proliferációt) gátló tumor szupresszor gének

A **DNS-javító gének** a DNS átírása során keletkező hibákat javítják ki

- Lektoráló (mismatch repair) gének
- Nucleotide excision repair gének
- Recombination DNA repair gének

1. A lektoráló (gének a hibás párokat kicserélik, pl. A-T, ill. G-C a hibás A-C, G-T helyett
- Az *MSH2* és az *MLH1* lektoráló gén betegsége a **nem-polyposishoz társult örökletes vastagbélrák**.
- Az egyik allélon örökölt defektus, a másik allél a születés után a vastagbélhámsejtben károsodik → a proto-onkogéneken és a tumor szupresszor géneken hibák, továbbá mikroszatellita instabilitás (MSI) alakulnak ki → **vastagbélrák**
- A mikroszatelliták 1-6 nukleotida tandem ismétlődései a genomban; hosszuk a normális szövetekben állandó. Lektoráló génhiba esetén a hosszuk változik (MSI)

2) UV-fény hatására a DNS-ben pirimidin dimérek keletkeznek, melyek akadályozzák a DNS-replikációját.

A nucleotide excision repair génnek ezt a károsodást tüntetik el.

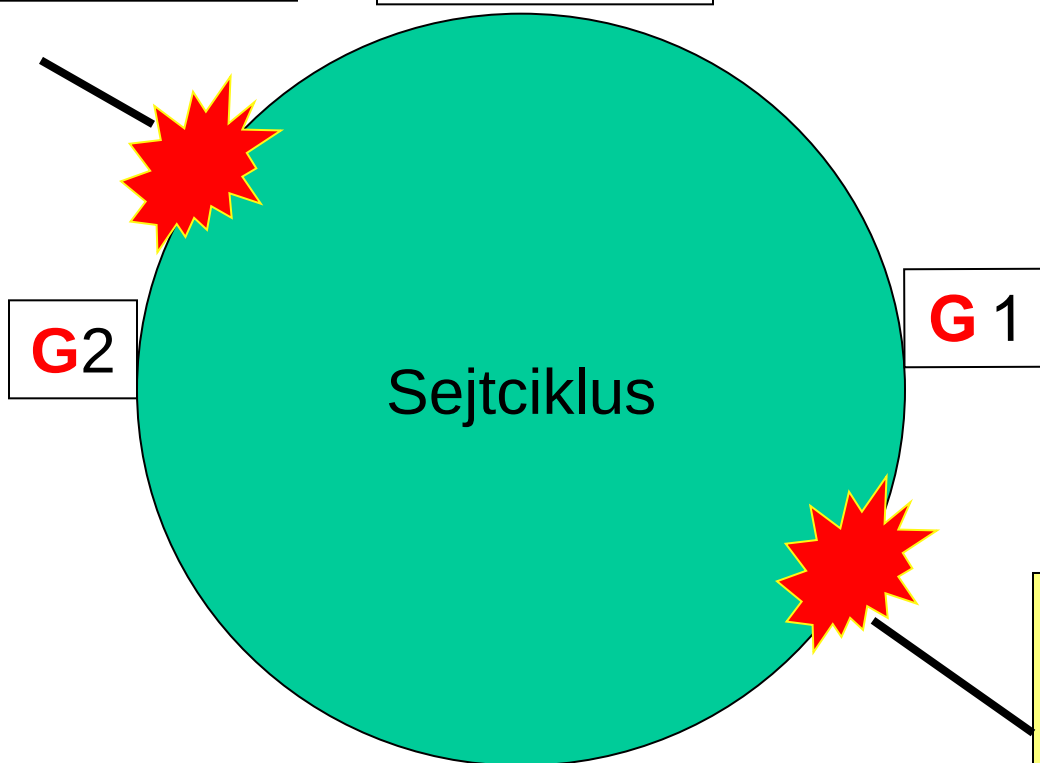
- **Xeroderma pigmentosum**-ban a génhiba miatt nem javítódik az UV-fény okozta DNS-károsodás → a bőrben laphámrák, basalsejtes cc, melanoma

3) A recombination DNA repair gének (pl. BRCA-1, BRCA-2) károsodásakor DNS-károsító behatásra (ionizáló sugárzás, keresztkötéseket eredményező kémiai anyagok) extrém érzékenység jelentkezik.

Családi halmozódású emlőrák, ill petefészekrák:
BRCA-1, BRCA-2 mutáció

A károsodott
vagy egyszálú
DNS G2/M
ellenőrzési
pontja:
p53 gén

Mitózis



G2

Sejtciklus

G 1

Szintézis
A kromoszómák
kettőződése

A DNS-károsodás
G1/S ellenőrzési
pontja: p53 gén,
sejtciklust
szabályozó gének

TP53 gén: a genom őrzője

- Kémiai carcinogének
- Ionizáló sugárzás
- Anoxia
- Kóros onkogén jelátvitel

DNS-károsodás → **p53**-protein szint ↑: a sejtciklus a döntési pontokon reked

Ha a hiba javítható:
a lektoráló gének helyesbítenek → a sejtciklus folytatódik → normális DNS-állományú utódsejtek

Ha a hiba nem javítható:
a **bax** gén aktiválódik → apoptózis

Ha a hiba nem javítható:
a sejtciklus a G1/S állapotban reked → sejtöregedés

A *TP53* gén biallélikus károsodásakor a sejtciklus nem blokkolódik → kijavíthatatlan, kóros DNS-állományú utódsejtek

A sejtciklust szabályozó gének

- Retinoblastoma gén
- Ciklinek
- Ciklin-dependens kinázok (CDK-k)
- Ciklin-dependens kináz inhibitorok (CDKI-k)

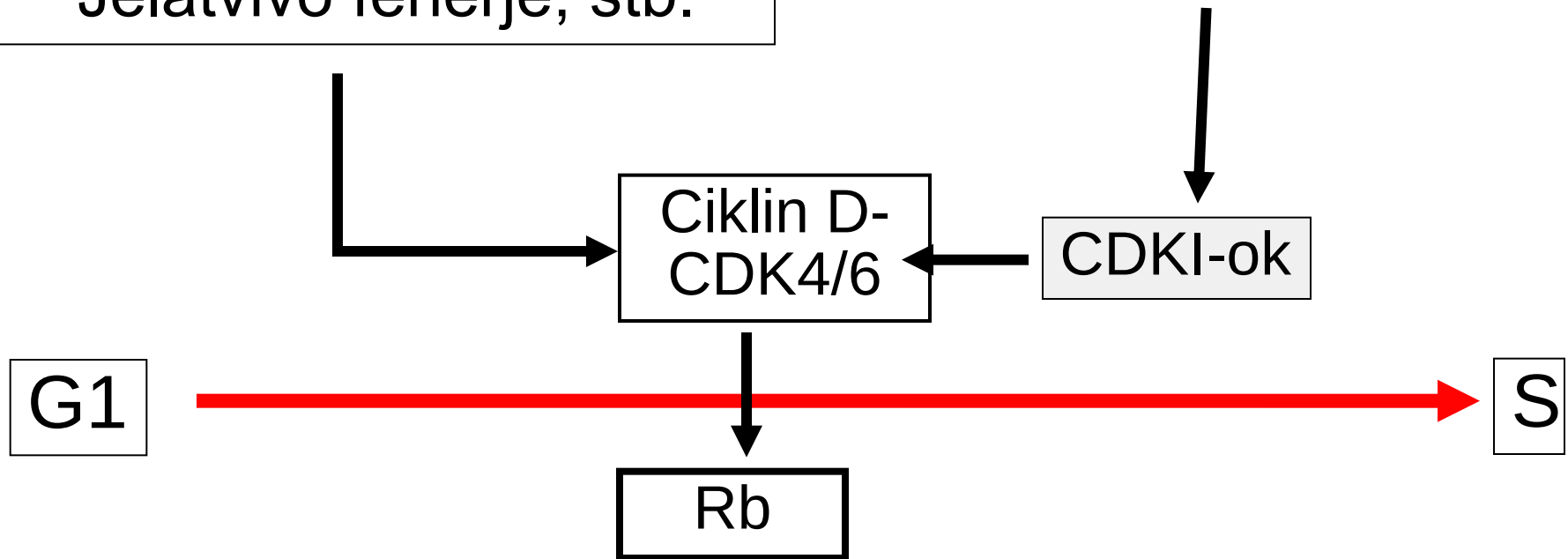
Fehérjéik a sejtmagban, a G1/S ellenőrzési ponton hatnak

Proliferációt serkent

Növekedési faktor (GF)
GF receptor
Jelátvivő fehérje, stb.

Proliferációt gátol

TGF- β ösvény,
p53 ösvény



A ciklinek, a CDK-ok és a CDKI-ok hatáseredője:
"bekapcsolt" vagy "kikapcsolt" RB

- Normálisan a RB bekapcsolva van, fékezi a ciklust (G1←S)
- A malignus transzformáció egyik központi eleme a sejtciklus szabályozásának a felbomlása
- A daganatsejtekben a sejtciklust szabályozó 4 géncsalád közül legalább egy mutált: megszűnik a G1/S ellenőrzési pont felügyelete

Apoptosist szabályozó gének

- Normálisan a nemkívánatos sejtek deletálódnak
- ⑩ ↓ *Apo* a nemkívánatos sejtek felszaporodásához vezet
- A gátló hatású BCL-2 túlzott kifejeződése megnyújtja a sejtek túlélési idejét: további mutációk lehetősége; csökkenti a daganatsejtek apoptózis-rátáját.
- A BCL-2 expresszió a follicularis lymphoma diagnosztikus jellemzője

Apoptosis ösvények

Külső: halálreceptor ösvény
Receptor-ligand
kölsönhatások (fas, TNF)

Belső (mitochondriális)

ösvény

Sejtkárosodás, -stressz

- Növekedési faktor megvonás
- Besugárzás, kémiai anyagok, szabad gyökök okozta DNA-károsodás
- Rosszul csomagolt fehérjék

Kivégző
kaspázok

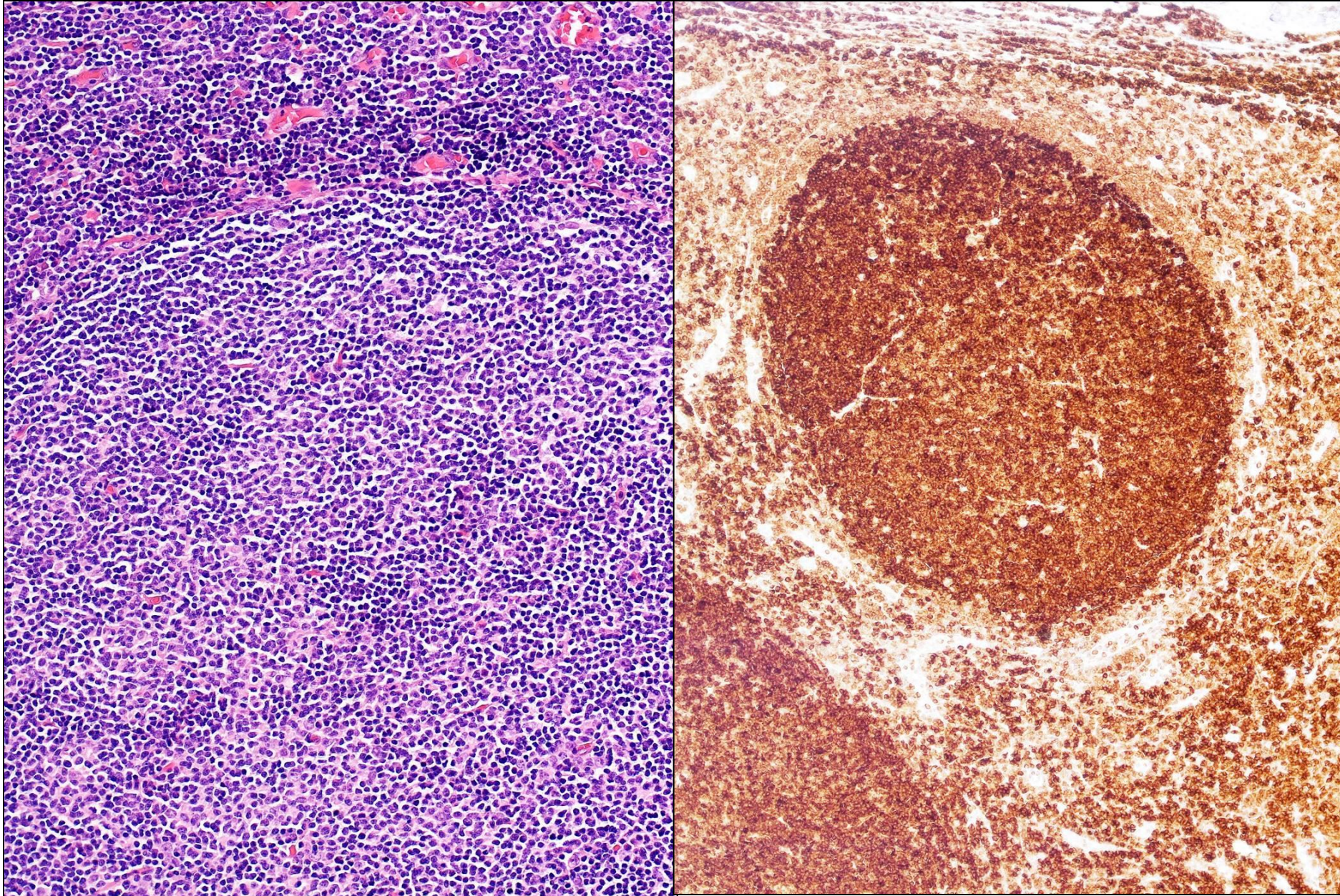
Apoptosis

Mitochondriális membránban

Gátol
BCL-2

Serkent
BAX

A BCL-2 expresszió a follicularis lymphoma diagnosztikus jellemzője



Mitózist (proliferációt) serkentő gének

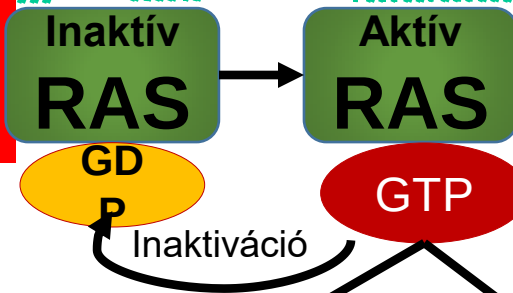
Sejtproliferáció élettani körülmények között

1. A növekedési faktor a sejtmembránon lévő receptorához kötődik
2. Röviden és behatároltan aktiválódik a növekedési faktor receptor → aktiválódik a sejtmembrán belső felszínén lévő jelátvivő fehérje
3. A jel a cytoplasmán keresztül áttevődik a sejtmagra jelátvivő fehérjekaszádok vagy második messenger révén
4. Aktiválódnak a DNS-átírást elkezdő és szabályozó nukleáris faktorok
5. A sejt belép a sejtciklusba → sejtosztódás

Növekedési faktor

Növekedési faktor receptor

Sejtmembrán

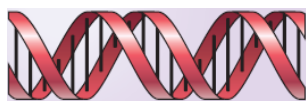


Jelátvivő
fehérje
kaszád

Jelátvivő
fehérje
kaszád

Normálisan a NF-NFR kötődés a nyugvó GDP-RAS-t aktív GTP-RAS-sá alakítja, majd a jelátvitel lefutása után a RAS GTPáza visszaállítja a nyugvó GDP-RAS állapotot

Sejtmag: transzkripció aktiválása



- Sejtproliferáció
- Apoptosisgátlás, stb.

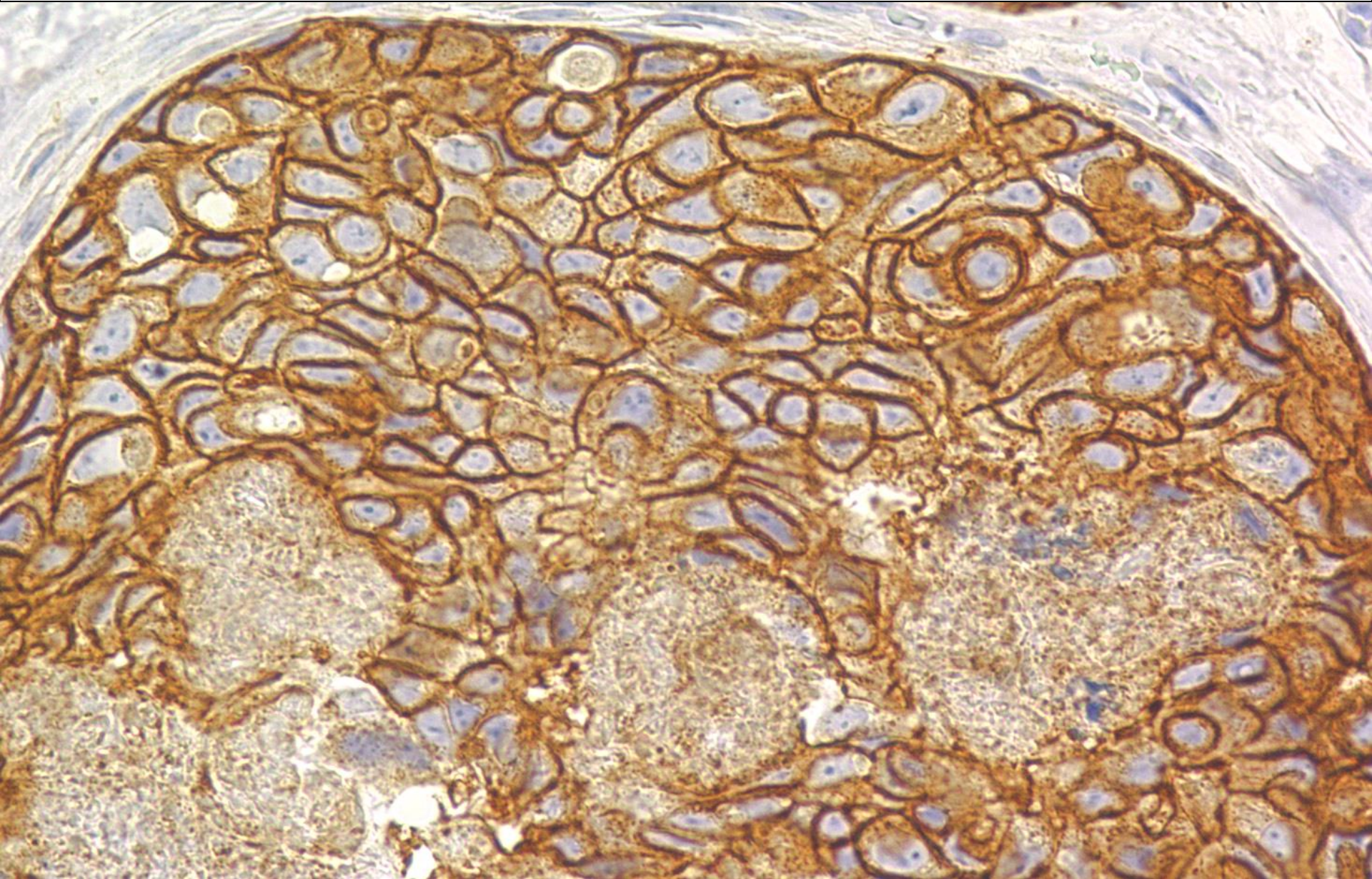
Proto-onkogén-onkogén átalakulás

- A proto-onkogének funkcionyerékes mutáció révén állandóan aktív onkogénné alakulnak
- Külső stimuláció nélkül képződik mitosist pörgető onkoprotein
- A kialakult heterozigóta eltérés domináns, mert érvényre jut a termelt onkoprotein hatása

Növekedési faktor receptor

- Onkogén: HER2 (human epidermal growth factor receptor 2); onkoprotein: HER2 fehérje a sejtmembránban
- Következmény: kis mennyiségű növekedési faktorra extrém érzékenység → proliferáció
- A HER2 protein túlzott kifejeződése gyakori emlőrákban, tüdő adenocarcinomában, petefészekrákban

HER2-protein erős kifejeződése emlőráksejtek membránjában.
Az ilyen emlőrákos betegeket anti-HER2 antitesttel kezelik



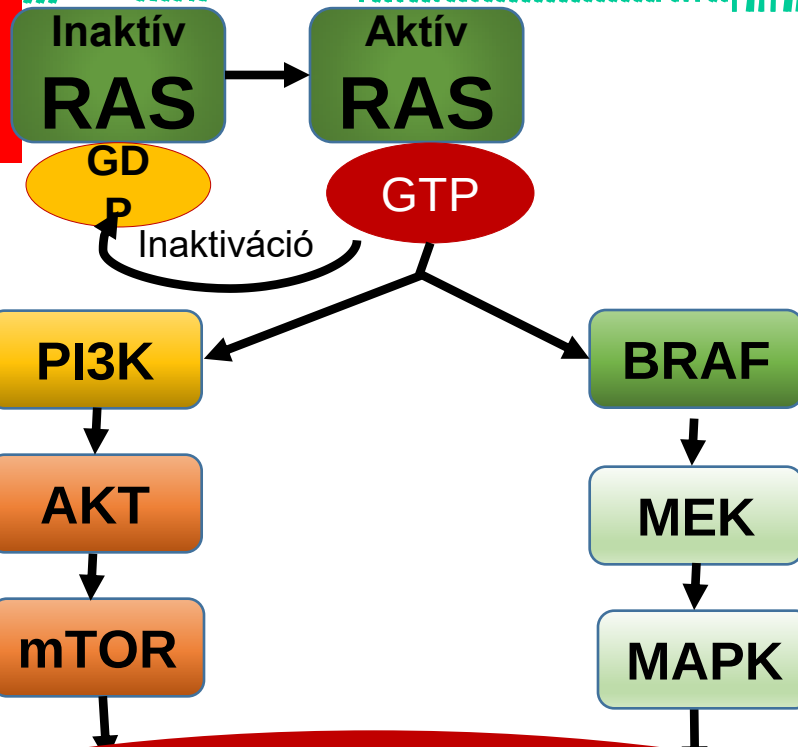
Jelátvivő fehérjék

- Az EGFR tirozin kináz aktivációja két jelátvivő utat szabályoz:
 - sejtproliferáció: RAS-BRAF-MAPK jelút;
 - sejt túlélése, motilitása: RAS-mTOR jelút

Epidermal Growth Factor → EGF Receptor

EGFR tirozin kináz jelutak:
GTP-RAS szerepe

Sejtmembrán



A RAS mutációja a GTPáz aktivitást szünteti meg → állandóan aktív GTP-RAS → a két jelút bekapcsoltan marad

Sejtmag: transzkripció aktiválása



- Sejtproliferáció
- Apoptosisgátlás, stb.

- A RAS mutációja a GTPáz aktivitást szünteti meg
➔ állandóan aktív GTP-RAS ➔ a két jelút bekapcsolatlan marad vastagbélrákban, tüdőrákban, hasnyálmirigyrákban
- A jelutak bármelyik tagja funkciónyeréses mutációt szenvedhet

Citoplazmikus, ún. nem-receptor tirozinkinázok

Normálisan a tirozinkinázok sejtproliferációt idéznek elő

- Az ABL és a JAK2 onkogének tirozinkinázokat kódolnak
- Idült myeloid leukaemiában ABL transzlokáció a 9 → 22 kromoszómára → tirozinkináz aktivitású ABL-BCR fúziós gén
- Polycythaemia verában, myelofibrosisban aktiváló JAK2 pontmutáció

A tirozinkináz molekulák gyógyszerekkel blokkolhatók!

Nukleáris transzkripció faktorok

- Autonóm proliferáció létrejöhet sejtmagi transzkripció faktor, pl. MYC proto-onkogén mutáció miatt.
- Normálisan a MYC proto-onkogén fehérje akkor lép működésbe, ha nyugvó sejt lép be a sejtciklusba → aktiválja a növekedést serkentő CDK-okat és gátolja a növekedést lassító CDKI-okat
- Kóros a MYC gén működése t(8;14) transzlokációval járó Burkitt lymphomában (a szervezet egyik leggyorsabban proliferáló daganata)

Mitózist (proliferációt) gátló tumor szupresszor gének

- A sejtproliferációt gátló tumor szupresszor gének funkcióvesztés mutációja (deléció, pontmutáció)
- A tu szupresszor gének recesszív gének
- A génlocusra heterozigóta sejt nem malignus, a malignus transzformációhoz a heterozigóta állapot elvesztése szükséges (loss of heterozygosity; LOH)

Tumor szupresszor gének

TP53

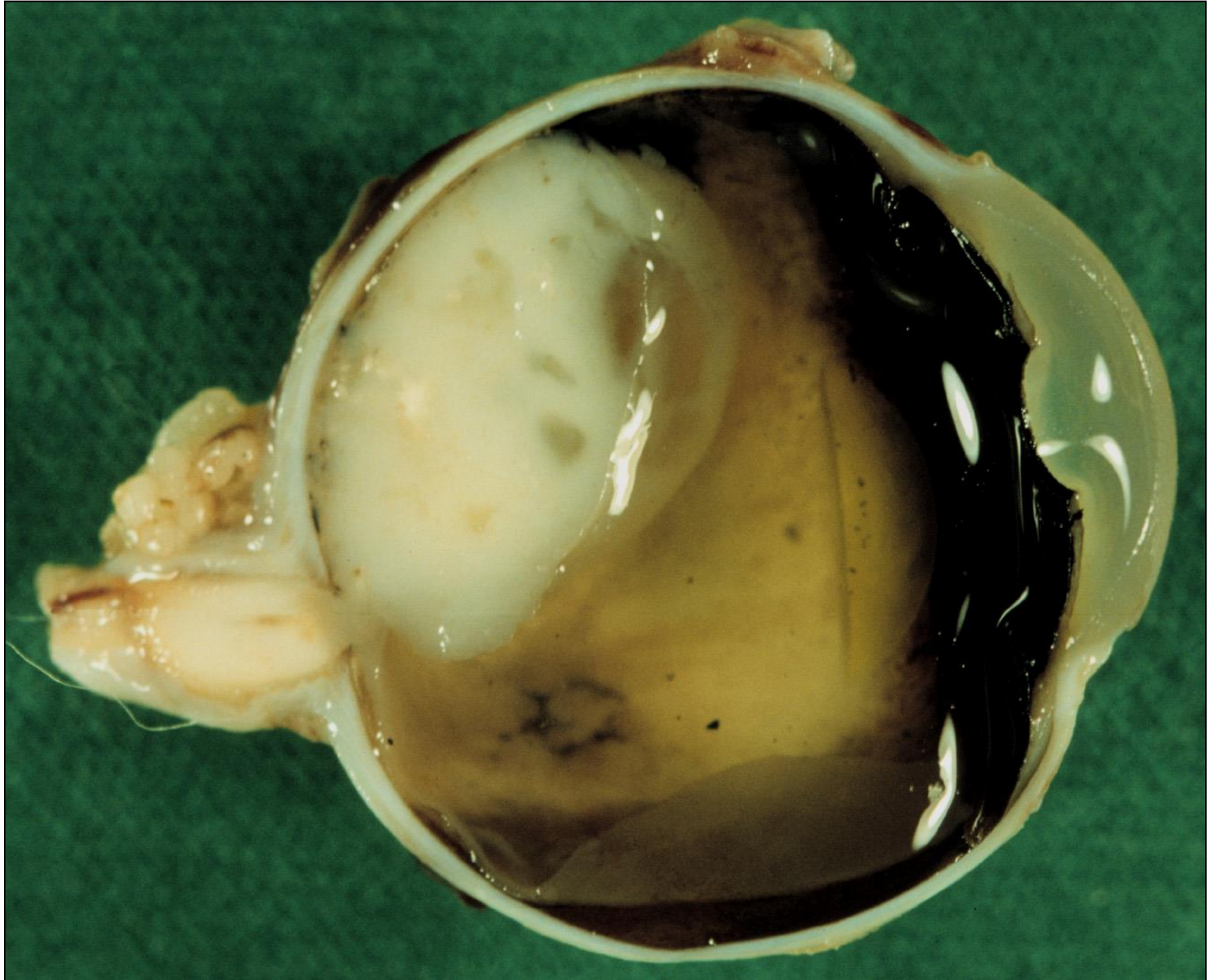
- Fehérjeterméke a sejtciklus ellenőrzési pontjain biztosítja a DNS-javítás lehetőségét
- A gén homozigóta károsodása a malignus daganatok felében kimutatható
- Li-Fraumeni sz: a TP53 gén örökölt mutációjakor a betegben leukaemia, sarcoma, emlőrák, központi idegrendszeri daganat várható

Tumor szupresszor gének

RB

- Fehérjeterméke a G1 fázisban tartja a sejtet
- Örökölt mutációja retinoblastomához vezet

Retinoblastoma miatt enucleált szem



APC - Adenomatous Polyposis Coli

- A gén a ciklin D1 és a myc gén átírását gátolja
- Homozigóta károsodása → vastagbél adenoma

WT-1 (Wilms tumor 1)

- A gén sejtprolifерáció ellenes hatású
- Biallelikus inaktivációja → Wilms-tumor

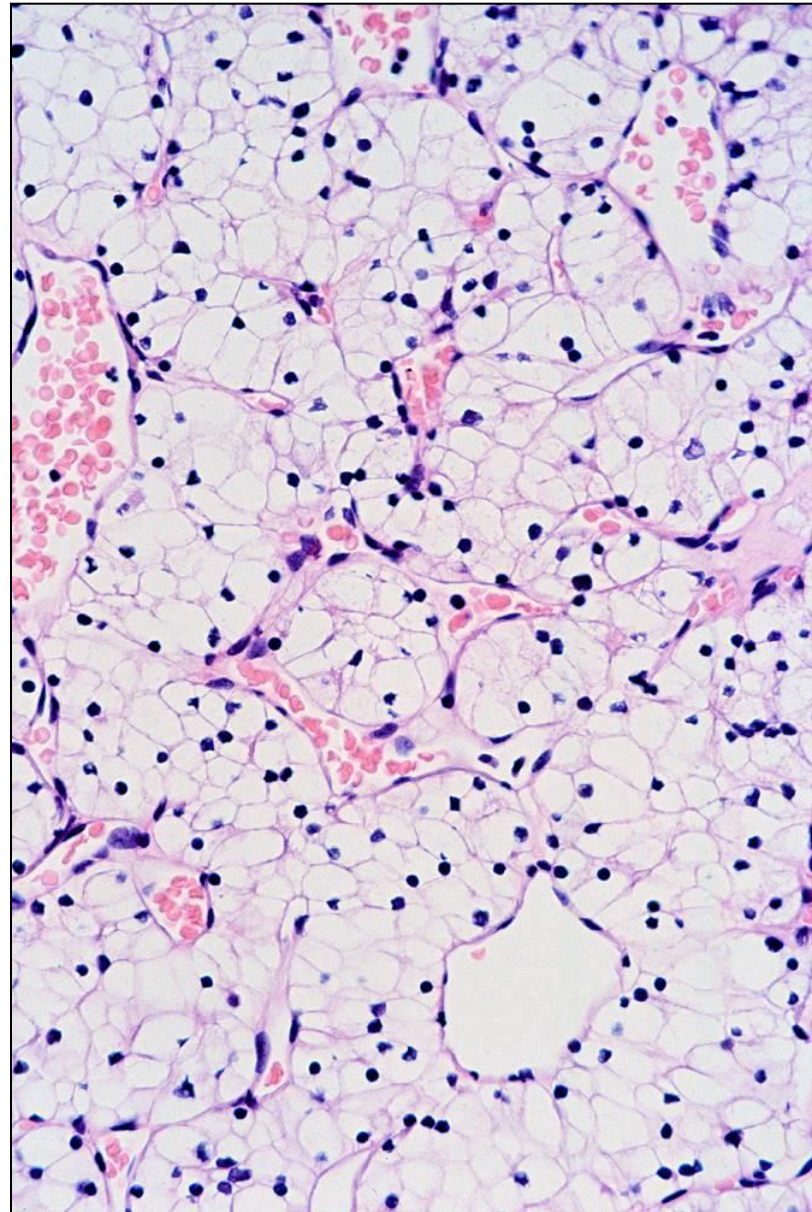
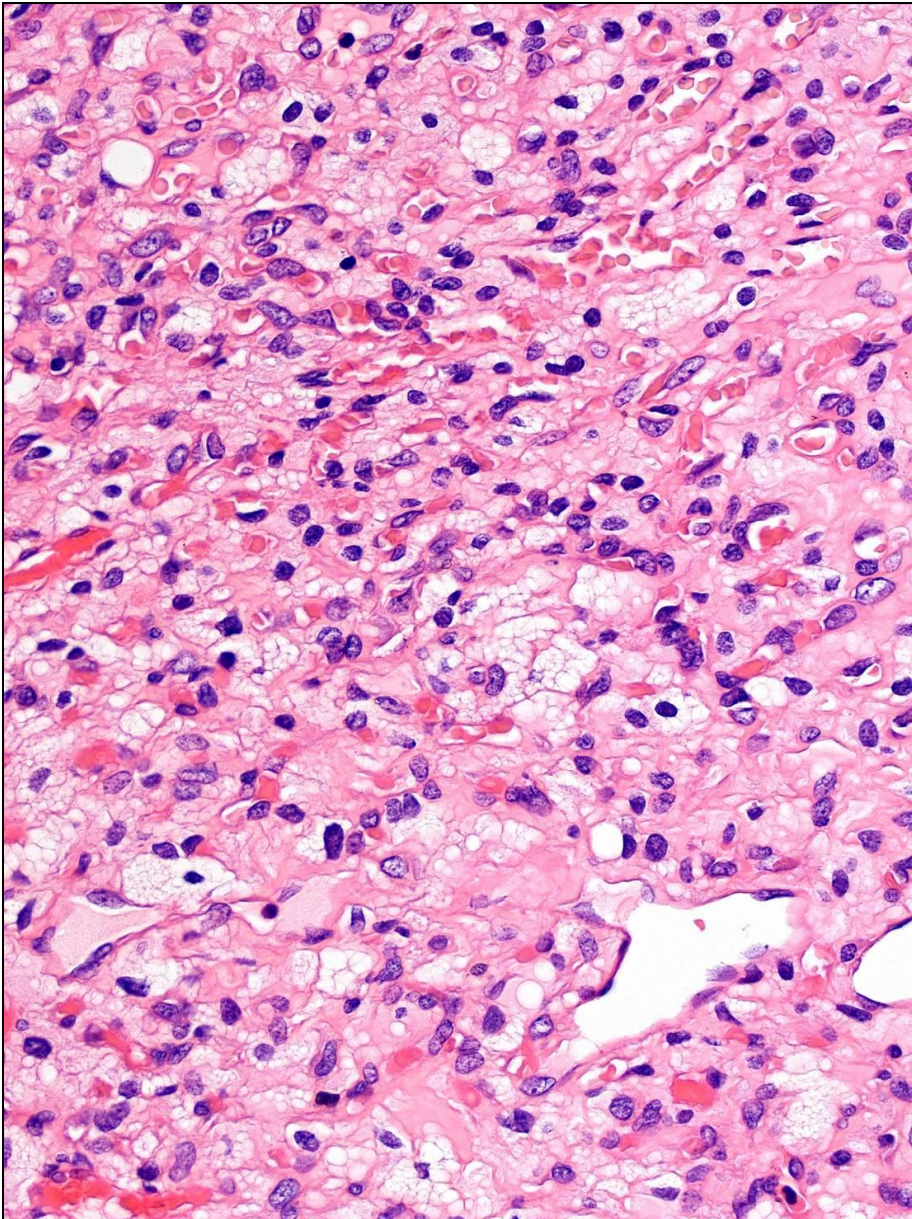
VHL

Von Hippel-Lindau (VHL) betegség

Autoszóm domináns öröklődés

- Haemangioblastomák a retinában és a kisagyban
- Nagyszámú cysta a vesékben, a pancreasban, stb.
- $\pm$ További daganatok: többgócú világossejtes cc a vesékben 40 éves korra; phaeochromocytoma; pancreas szigetsejtes daganat, stb.

Bal: Hemangioblastoma; Jobb: vese világossejtes carcinomája
A stroma mindkét daganatban igen gazdag kapillárisokban



Patogenezis

A **VHL** gén biallélikus inaktivációja:

a *VHL* gén öröklött mutációja + a vad típusú allél szerzett mutációja

A *VHL* – „korai gatekeeper” tumor szupresszor gén, a vesecysták cc-ba alakulásához további, a nem *VHL* lokuszon bekövetkező mutációk szükségesek

A VHL-fehérje (pVHL) hatása

- Fenntartja a primér ciliumok szerkezeti integritását (a tubulushámsejtek felszínén lévő antennaszerű képletek, hiányukban a tubulussejtek szabályozatlanul proliferálnak és cystákat képeznek)
- Gátolja a hypoxia-inducible factor (HIF) α és β alegységének az összeállítását

Normoxiában:

a pVHL a HIF α -hoz kötődik → a HIF α -pVHL komplex lebontódik

Hypoxiában, ill. VHL hiányában:

A HIF α -pVHL kötődés nem jön létre → a HIF α + β komplex összeáll és a sejtmagba helyeződik, mintegy 30 gén jelátviteli ösvénye aktiválódik (hypoxia-responsive genes), pl. az angiogenikus gének (VEGF, PDGF) → daganatos neostroma

„Örökifjú” daganatsejtek

- Normálisan a kromoszómák végén lévő telomérek fokozatos rövidülése a sejtosztódást 50-70 mitózis után leállítja, mivel a szomatikus sejtekben nincs telomeráz aktivitás
- A daganatos sejtekben a telomeráz reaktiválódhat
➔ végtelen osztódási képesség
- A **HeLa** daganatos sejtvonalat Henrietta Lacks beteg tumorszövetéből állították elő, aki 1951-ben halt meg méhnyakrákban

A malignus fenotípus 8 jellemzője

- Nem javítja a DNS-t
- Kikerüli a programozott sejthalál-ösvényt
- Végtelenül osztódik
- Saját magának állít elő osztódást serkentő jeleket
- Nem reagál az osztódást gátló jelekre
- Előállítja a daganatos neostromát (angiogenesis)
- Invazívvá és áttétképzővé válik
- Nem kelt immunválaszt

A daganatok keletkezésének folyamatábrája

**Környezetből
DNS-károsító
hatások:**

- kémiai
- sugárzás
- vírusok

Örökölt mutációk:
DNS-javító, proliferációt, apoptosist szabályozó gének

DNS-károsodás



Elégtelen DNS-javítás

Mutációk a szomatikus sejtek genomjában

A sejtproliferációt serkentő onkogének aktiválódnak

A tumor szupresszor gének inaktiválódnak

Az apoptosis szabályozás zavara



A megváltozott géntermékek kifejeződése és a szabályozó géntermékek hiánya miatt kontrollálatlan sejtproliferáció, ↓ mértékű apoptosis



Malignus daganat

További mutációk:

- Angiogenesis
- Immunfelügyelet elől elrejtőzik
- Energia metabolismus átprogramozódik, stb.

DAGANATKELTŐ TÉNYEZŐK

A DNS-t károsítják

- Kémiai anyagok
- Sugárzó energia (Rtg, gamma-sugárzás, ultraibolya fény)
- Onkogén vírusok és baktériumok

KÉMIAI CARCINOGENESIS

Kémiai anyagokkal kísérleti körülmények között állatokban létrehozhatók daganatok

Többlépcsős folyamat

- az **iniciáció** (elindítás)
- a **promóció** (előmozdítás) és
- a **perzisztencia** (állandósulás) koncepciójára épül

Az iniciációtól az invazív daganat jelentkezéséig sok év telik el

Iniciáció

A kettős spirálnak ugyanaz a szakasza károsodik → nem javítható, a sejtek többsége elpusztul.
A túlélők az **iniciálódott** sejtek.

Promóció

Az iniciálódott sejt klonális proliferációját promóter anyagok:

- hormonok
- fenolok
- forbol észterek

serkentik (a DNS-t nem károsítják, iniciátor hatásuk nincs)

Perzisztencia

A sejtek proliferációjához már nem szükségesek promóterek → autonóm növekedés

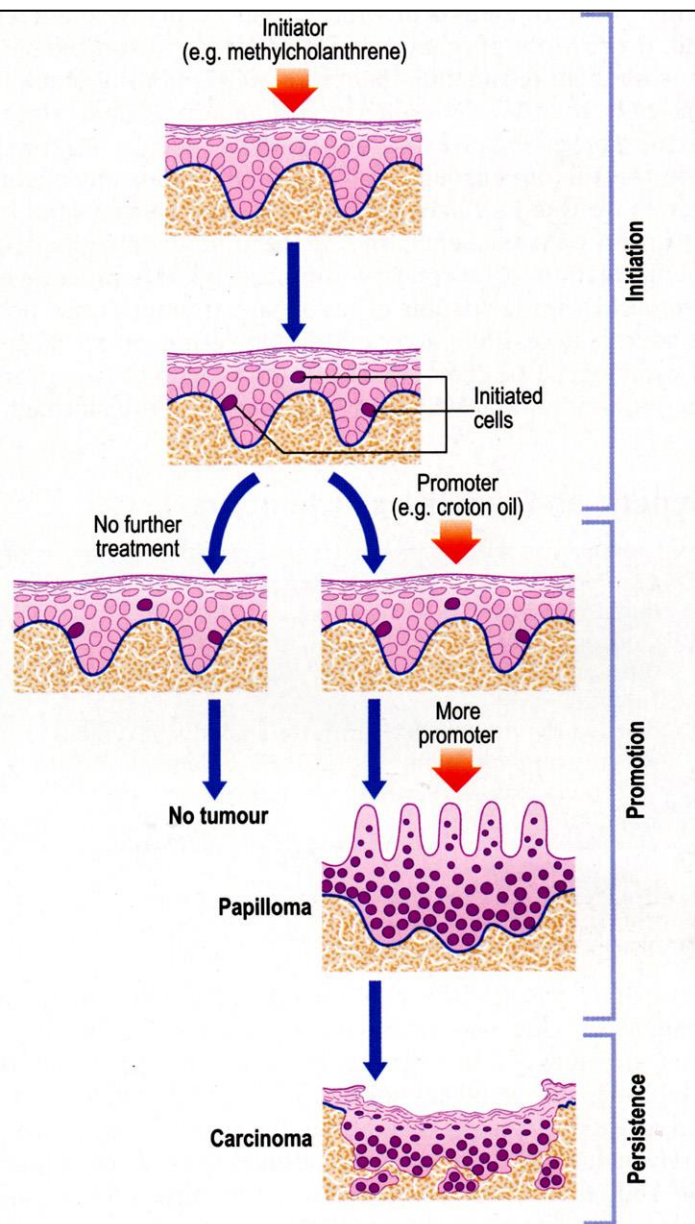


Fig. 11.25 Initiation, promotion and persistence, as illustrated by the multiple steps involved in experimental chemical carcinogenesis in the epidermis. Latency is represented by the time interval between exposure to the initiating agent and the growth of a detectable neoplasm. (See text for details.)

*Yamagiwa and Ishikawa (1915):
Tar applied in soluble form to rabbits' ears
produced skin tumors.
Dibenzanthracene was isolated from tar in
1929 as the chemical carcinogen.
Later other polycyclic hydrocarbon
carcinogens were identified.*

Kémiai carcinogének

Közvetlenül ható molekulák

- Alkiláló szerek a DNS-hez kötődnek
- Daganat kezelésére használt alkilálók második daganatot (többnyire lymphomát) idézhetnek elő
- Pl. ciklofoszfamid

Közvetetten ható molekulák (procarcinogének)

- Először metabolizálódnak, majd a keletkező aktív anyag kötődik a DNS-hez

Procarcinogénekre példák

1) Policiklikus aromás szénhidrogének

(pl. benzpirén) a kátrányban és a koromban

- Az aktív metabolitot a citokróm P-450 oxigenáz állítja elő
- Mivel az enzim minden sejtben jelen van, a tumor az expozíció helyén keletkezik: az ásványi olaj- és kátrányiparban dolgozóknál a bőrön, a dohányosoknál a szájüregben, a gégében, a hörgőben

2) Aromás azo festékek (pl. naftilamin)

- A májban hidroxilálódnak és konjugálódnak, a vesében kiválasztódnak, a húgyutakban dekonjugálódnak → az aktív anyag a húgyhólyagban tárolódva fejt ki carcinogen hatását
- Az anilinfestékekkel dolgozóknál a naftilamin tartalom miatt magas (volt) a húgyhólyagrák gyakorisága

3) Aflatoxin

- *Aspergillus flavus* gomba termeli
- Párás helyen tárolt földimogyoró, gabonamagvak aflatoxin-szenyezetté válnak → a májrák gyakori Afrikában és Ázsiában

Foglalkozási daganatokra további példák

- **Benzén** - vegyipari dolgozóknál leukaemia
- **Nikkel** - nikkelbányászoknál orrüreg-, ill. tüdőrák
- **Azbeszt** - a szigetelőiparban dolgozóknál mesothelioma
- **Vinilklorid monomer** - a kaucsukiparban dolgozóknál angiosarcoma hepatis

SUGÁRZÓ ENERGIA-KELTETTE CARCINOGENESIS

- Az atomsugárzás, a Rtg-sugárzás ionizáló hatású és széles spektrummal károsítja a DNS-t (pontmutáció, durva kromoszómális károsodás)
- Célszövetek: a proliferáló sejtek; mielőtt a DNS-hiba kijavítódna, már osztódnak
- Az inkubációs idő hosszú

- Rtg: bőrrákot, leukaemiát okoz
- Pajzsmirigy: az ionizáló sugárzásra különösen érzékeny.
Terápiás dózisú radioizotópok, vagy a nyak bármilyen indikációval végzett Rtg-besugárzása pajzsmirigyrákhoz vezethet.
- Atombomba robbanás, atomerőmű katasztrófa → bőrrák, leukaemia, osteosarcoma
- Uránbányászoknál tüdőrák

Ultraibolya (UV) sugárzás

- A napfény UV sugaraitól a légköri ózon véd
- A légkör szennyezése az ózontartalom ↓-hez vezet: a bőrdaganatok gyakorisága ↑
- A 290-320 nm hullámhosszú UV sugárzás a carcinogen: a DNS-ben pirimidin dimerek keletkeznek
- A szervezet az UV-sugárzás által károsított DNS-t az erre specializálódott génekkel állandóan kijavítja

- Ha a javítás zavart szenved, az UV- fény a bőrben dóziszfüggő módon
 - basalsejtes carcinomát,
 - laphámrákot,
 - malignus melanomát okoz
- Elsősorban a fehér emberek (a fehérbőrű angolok, skandinávok) a fogékonyak

VIRÁLIS CARCINOGENESIS

- A vírusgenom beépül a sejtek DNS-ébe → a géneket megváltoztatja vagy helyettesíti → malignus átalakulás

Onkogén RNS vírusok

- Az RNS retrovirus HTLV-1 humán T-sejtes leukaemiát/lymphomát okoz
- A vírus Japánban, a karib térségben endémiás
- 40-60 éves lappangás után a fertőzöttek 3%-ában leukaemia

Onkogén DNS vírusok

Virustermékek a *TP53* és a *RB* gént funkcionálisan inaktiválhatják

Humán papilloma vírus

- 1, 2, 4 és 7: verruca
- 16, 18: laphámrák - a méhnyakban, a bőrön az anogenitalis régióban, a szájüregben; a carcinogén hatáshoz dohányzás, egyéb fertőzés, hormonhatás, étrendi tényezők is szükségesek

Onkogén DNS vírusok

- **Epstein-Barr virus**

- Burkitt lymphoma afrikai formájában
- nasopharyngealis carcinomában
- immunszuprimáltak (AIDS, szervátültetés után)
B-sejtes lymphomájában
- Hodgkin-kór egyes típusaiban

- **Hepatitis virus B, ill. C** - kiváltotta idült hepatitis-ben jelentkezhethet hepatocellularis cc
- **Humán herpesvirus 8:** AIDS-es betegek Kaposi sarcomájában
- **Merkel sejt-polyoma virus:** a bőr Merkel-sejtes carcinomájában
Idősekben jelentkezik, igen malignus

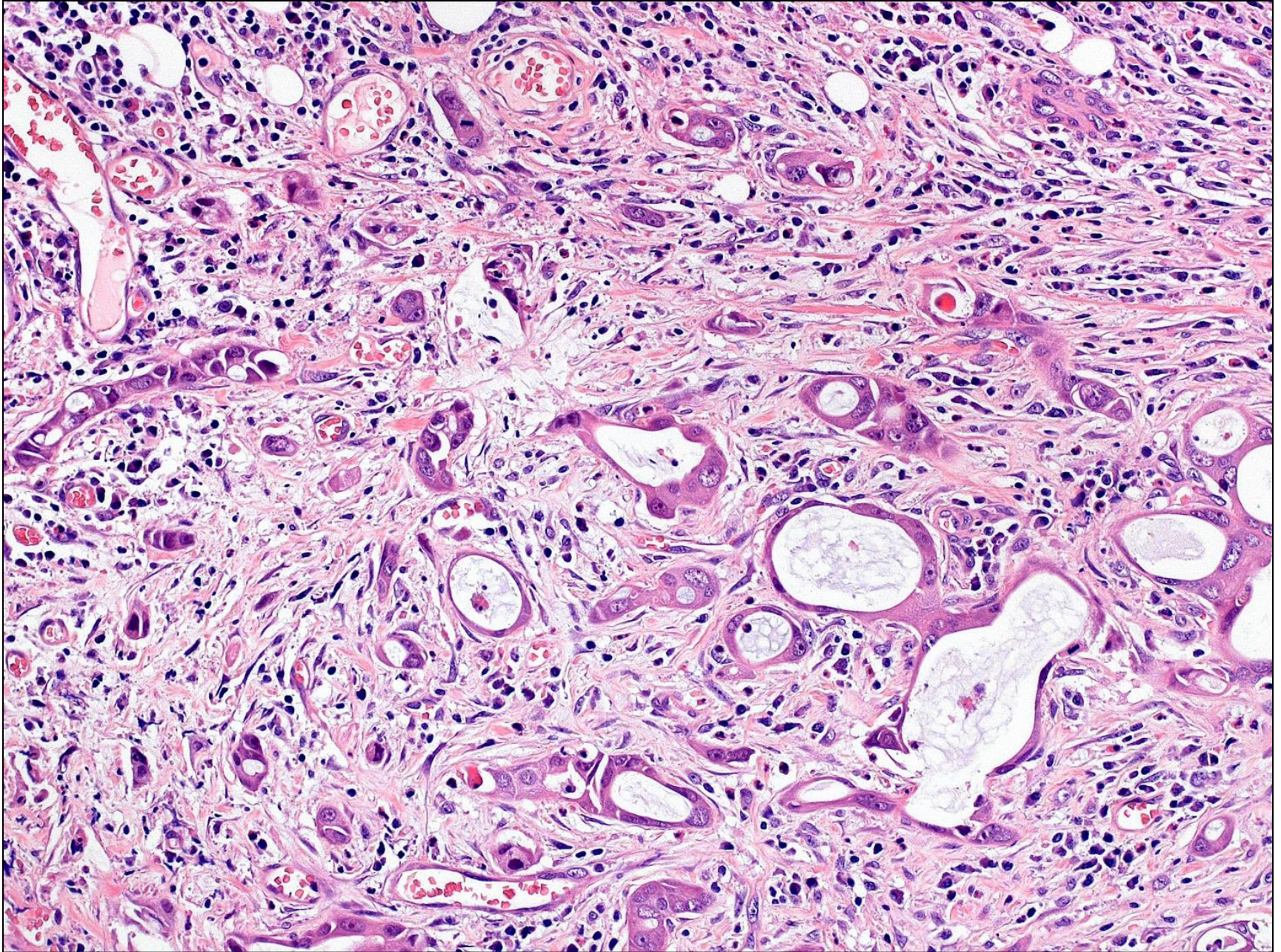
Onkogén baktérium

Gyomor idült *Helicobacter* fertőzése → idült gastritis
→ ritkán marginális zóna-típusú lymphoma,
másokban gyomorrák alakul ki

A SZERVEZET DAGANAT-ELLENES VÉDEKEZÉSE: TUMORIMMUNITÁS

- Az immunrendszer képes a daganatsejteken kifejeződő antigéneket idegenként azonosítani és elpusztítani
- Antitumorális immunválasz: dominálónan T-sejtes, az NK-sejteknek kisebb a szerepük
- A tumorantigének MHC I. molekulához kötötten kerülnek bemutatásra, az effektor $CD8^+$ CTL-k a tumorsejtek lysisét hozzák létre

Tumort infiltráló lymphocyták a daganatos stromában



A tumorimmunitás elégtelensége

- Immunszuprimált egyéneknél (pl. AIDS) fokozott a malignus daganatok kialakulásának a kockázata
- Immunkompetens egyénben **sajnos** a daganat kikerüli az immunrendszert: túlszaporodnak a tumorantigént elrejtő daganatsejtek és/vagy a daganatsejtek gátolják a CTL-kat
- Az aktiválódott T sejteken PD-1 (programmed cell death-1) fejeződik ki. A daganatsejtek PD-L1 ligandot fejezhetnek ki és a ligandhoz kötődés megszünteti a CTL sejtölő aktivitását → a CTL „kimerül”.
- **Jó hír:** Ha a ligandot PD-L1 inhibitorral blokkolják, a CTL-k antitumorális hatása feléled