

11. Melanoma, Carcinogenesis

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

Junctionalis

- FM: naevus sejtfészkek az epidermisben a dermoepidermalis junctio mentén
- Lapos
- 10 év körül alakul ki

Összetett (compound)

- FM: naevus sejtfészkek az epidermisben és a dermisben
- Kiemelkedik, kupola alakú
- Fiatal felnőttekben

Intradermalis

- FM: naevus sejtfészkek csak a dermisben
- Kiemelkedik, kupola alakú
- 30 évnél idősebbekben; spontán visszafejlődik

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

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
- Bőrön: jobbra de novo keletkezik; a pigmenttartalma 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

11. Melanoma, Carcinogenesis

- Asszimmetria, szabálytalan szélek
- A pigmentáció elhalványodása
- Spontán vérzékenység
- >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

Kezdetől fogva vertikálisan, a subcutis irányában növekszik a **nodularis melanoma**

- Makro: sötétbarna csomó
- FM: anaplasiás sejtfészkek
- A kórlefolyás rossz: igen korán haematogén áttétek

Kórijósló tényezők

- Az invasio mélysége (=tumorvastagság)
- Mitosisok száma/mm²
- Érinvasio
- Szövettani típus (nodularis)

5-éves túlélés

Ha a tumorvastagság >1.5 mm: <60%

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 driver mutációk a sejt működését szabályozó proto-onkogénekből jönnek létre:

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

11. Melanoma, Carcinogenesis

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 $\Rightarrow$ a proto-onkogéneknél és a tumor szupresszor géneknél hibák, továbbá mikroszatellita instabilitás (MSI) alakulnak ki $\Rightarrow$ vastagbélrák
- A mikroszatelliták egy-hat nukleotida tandem ismétlődései a genomban; a hosszuk a normális szövetekben állandó. Lektoráló génhiba esetén a hosszuk változik (MSI)

2) UV-fény hatására a replikációt akadályozó pirimidin dimérek keletkeznek a DNS-ben. A **nucleotide excision repair gének** ezt a károsodást tüntetik el.

- **Xeroderma pigmentosum**-ban a génhiba miatt nem javítható az UV-fény okozta DNS-károsodás $\Rightarrow$ a bőrben laphámrák, basalis sejtes 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

TP53: a genom őrzője

DNS-károsodás környezeti behatásra (kémiai carcinogének, ionizáló sugárzás), anoxia, kóros onkogén jelátvitel esetén a **p53**-protein szint $\uparrow$: a sejtciklus az ellenőrzési pontokon reked

- Ha a hiba javítható: a DNS-javító gének helyesbítene $\Rightarrow$ a sejtciklus folytatódik $\Rightarrow$ normális DNS-állományú utódsejtek
- Ha a hiba nem javítható: vagy aktiválódik a **bax** gén $\Rightarrow$ apoptózis; vagy a sejtciklus a G1/S állapotban reked $\Rightarrow$ sejttöregedés
- A *TP53* gén biallélikus károsodásakor a sejtciklus nem blokkolódik $\Rightarrow$ kijavíthatatlan, kóros DNS-állományú utódsejtek keletkeznek

A sejtciklust szabályozó gének

- Ezek a retinoblastoma gén (*RB*), a ciklinek, a ciklin-dependens kinázok és a ciklin-dependens kináz inhibitorok
- Fehérjéik a sejtmagban, a G1/S ellenőrzési ponton hatnak; normálisan a *RB* bekapcsolt állapotú, fékezi a sejtciklust ($G1 \leftarrow S$)
- A malignus transzformáció 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

11. Melanoma, Carcinogenesis

Apoptosist szabályozó gének

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

Mitózist (proliferációt) serkentő gének

Sejtproliferáció élettani körülmények között

- A növekedési faktor a sejtmembránon lévő receptorhoz kötődik
- Röviden és behatároltan aktiválódik a növekedési faktor receptor ⇒ aktiválódik a sejtmembrán belső felszínén lévő jelátvivő fehérje
- A jel a cytoplasmán keresztül áttevődik a sejtmagra jelátvivő fehérjekaskádok vagy második messenger révén
- Aktiválódnak a DNS-átírást elkezdő és szabályozó nukleáris faktorok
- A sejt belép a sejtciklusba ⇒ sejtosztódás

Proto-onkogén-onkogén átalakulás

- A proto-onkogének funkcionyeréses 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
- HER2 protein túlzott kifejeződése gyakori emlőrákban, tüdő adenocarcinomában, petefészekrákban; az ilyen betegek *anti-HER2 antitesttel kezelhetők*

Jelátvivő fehérjék

Az EGFR tirozin kináz aktivációja két jelutat szabályoz:

- sejtproliferáció: RAS-BRAF-MAPK jelút;
- sejt túlélése, motilitása: RAS-mTOR jelút.
- Normálisan az EGF-EGFR kötődés az addig nyugvó GDP-RAS-t aktív GTP-RAS-sá alakítja, majd a jelátvitel lefutása után a RAS GTPáza visszaállítja a nyugvó GDP-RAS állapotot
- A RAS mutációja a GTPáz aktivitását szünteti meg ⇒ állandóan aktív GTP-RAS ⇒ a két jelút bekapcsoltan marad, pl. vastagbélrákban, tüdőrákban, hasnyálmirigyrákban
- A jelutak bármelyik tagja szenvedhet funkcionyeréses mutációt

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

11. Melanoma, Carcinogenesis

- 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 $\Rightarrow$ aktiválja a mitózist serkentő ciklin dependens kinázokat és gátolja a mitózist gátló ciklin dependens kináz inhibitorokat
- 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 proliferációt normálisan gátló gének funkcióvesztés mutációja (delécio, pontmutáció)
- A tu szupresszor gének recesszív gének
- A génlocusra heterozigóta sejt még nem malignus, a malignus transzformációhoz a heterozigóta állapot elvesztése szükséges (loss of heterozygosity; LOH)

TP53

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

RB

- Fehérjeterméke a G1 fázisban tartja a sejtet
- Öröklött mutációja csecsemőkorban retinoblastomához vezet

APC (Adenomatous Polyposis Coli)

- A gén a proliferációt serkentő ciklin D1 és a myc gén átírását gátolja
- Homozigóta károsodása $\Rightarrow$ vastagbél adenoma

WT-1 (Wilms tumor 1)

- Fehérjeterméke sejtproliferáció ellenes hatású
- Biallelikus inaktivációja $\Rightarrow$ Wilms-tumor

VHL gén és a 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; pheochromocytoma; pancreas szigetsejtes daganat, stb.

Patogenezis

- A VHL gén biallelikus 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

11. Melanoma, Carcinogenesis

A VHL-fehérje hatásai

- Fenntartja a vesetubulus hámsejtek felszínén lévő ciliumok szerkezeti integritását; hiányában a tubulussejtek szabályozatlanul proliferálnak és cystákat képeznek
- Normoxiában gátolja a hypoxia-inducible factor (HIF) α és β alegységének az összeállását
- Hypoxiában, ill. VHL hiányában: a HIF α -pVHL kötődés nem jön létre $\Rightarrow$ a HIF α + β komplex összeáll és a sejtmagba helyeződik $\Rightarrow$ 30 gén jelátviteli ösvénye aktiválódik (hypoxia-responsive genes), átíródnak az angiogenikus gének (VEGF, PDGF) $\Rightarrow$ daganatos neostroma

„Örökifjú” daganatsejtek

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

A malignus fenotípus 8 jellemzője

1. Nem javítja a DNS-t
2. Kikerüli a programozott sejthalál-ösvényt
3. Végtelenül osztódik
4. Saját magának állít elő osztódást serkentő jeleket
5. Nem reagál az osztódást gátló jelekre
6. Előállítja a daganatos neostromát (angiogenesis)
7. Invazívvá és áttétképzővé válik
8. Nem kelt immunválaszt

A DAGANATOK KELETKEZÉSÉNEK FOLYAMATÁBRÁJA. A vizsgán a folyamatára lerajzolását kérjük

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 $\Rightarrow$ nem javítható, a sejtek többsége elpusztul. A túlélők az **iniciálódott** sejtek.

Promóció

11. Melanoma, Carcinogenesis

- 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 $\Rightarrow$ autonóm növekedés

Kémiai carcinogének

Közvetlenül ható molekulák

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

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 $\Rightarrow$ az aktív anyag a húgyhólyagban tárolódva fejti 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-szennyezetté válnak $\Rightarrow$ 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 kaucukiparban dolgozóknál angiosarcoma hepatis

SUGÁRZÓ ENERGIA-KELTETTE CARCINOGENESIS

A Rtg-sugárzás, az atomsugárzás ionizáló hatású és széles spektrummal károsítja a DNS-t (pontmutáció $\Rightarrow$ durva kromoszómális károsodás)

- Célsejtek: a proliferáló sejtek; mielőtt a DNS-hiba kijavítódna, már osztódnak
- Az inkubációs idő hosszú
- Rtg: bőrrákot, leukaemiát, pajzsmirigyrákot okoz. A pajzsmirigy az ionizáló sugárzásra különösen érzékeny. Terápiás dózisú radioizotópok, vagy a nyak bármilyen indikációval végzett Rtg-besugárzása vezethet pajzsmirigyrákhoz.
- Atombomba robbanás, atomerőmű katasztrófa $\Rightarrow$ bőrrák, leukaemia, osteosarcoma
- Uránbányászoknál tüdőrák

11. Melanoma, Carcinogenesis

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

Termékeik a TP53 és a RB gént funkcionálisan inaktívalhatják

Humán papilloma vírus

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

Epstein-Barr vírus

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

Hepatitis vírus B, ill. C - kiváltotta idült hepatitis-ben jelentkezhet hepatocellularis cc

Humán herpesvirus 8: AIDS-es betegek Kaposi sarcomájában

Merkel sejt-polyoma vírus: 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

SZERVEZET DAGANAT-ELLENES VÉDEKEZÉSE: TUMORIMMUNITÁS

- Az immunrendszer képes a daganatsejteken kifejeződő antigéneket idegenként felismerni és elpusztítani
- Antitumorális immunválasz: dominálón 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

11. Melanoma, Carcinogenesis

A tumorimmunitás elégtelensége

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