

A daganatos progresszió

Tímár József
SE II. sz. Pathologiai Intézet

Daganatos progresszió



Tumour initiation functions: growth, survival, progenitor-like state and genomic instability

Oncogenes: *ERBB2*, *CTNNB1* (β -catenin), *KRAS*, *PI3K*, *EGFR*, *MYC*

Tumour suppressors: *APC*, *TP53*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*

Metastasis initiation functions: invasion, angiogenesis, marrow mobilization and circulation

Gain of *TWIST1*, *SNAI1*, *SNAI2*, *MET*, *IDI1*,

Loss of *KISS1*, *miR-126*, *miR-335*, *DARC*, *GPR56*

Metastasis progression functions: extravasation, survival and reinitiation

PTGS2, *REG*, *MMP1*, *LOX*, *ANGPTL4*, *CCL5* targets

Metastasis virulence functions: organ-specific colonization

PTHrP, *IL11*, *CSF2RB* (GM-CSF), *IL6*, *TNF α*

Az áttétképző daganatsejt eredete

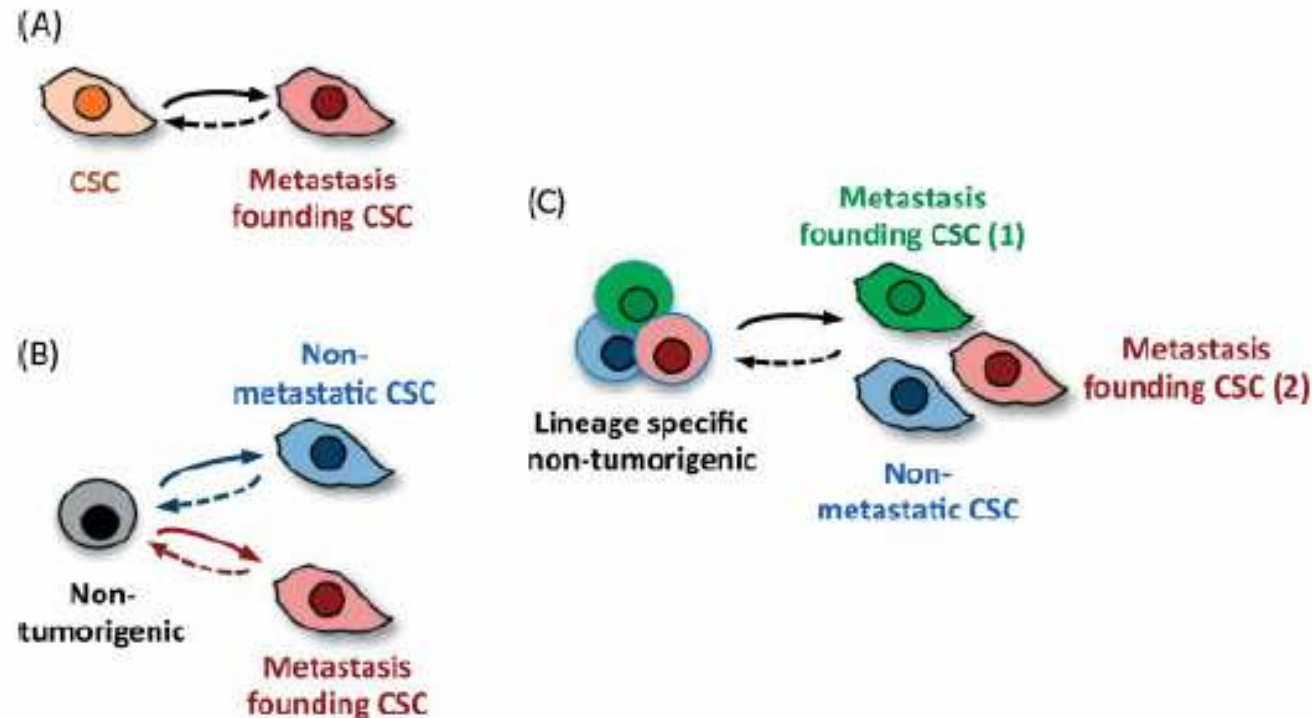


Figure 2. Simplified models for the origins of metastasis-founding cells. (A) A cancer stem cell (CSC) possesses the ability to propagate a tumour yet requires additional genetic changes (solid arrows) to metastasize. These alterations can also be epigenetic and hence reversible (dotted arrows). (B) Different CSC subpopulations arise due to distinct sets of oncogenic changes in non-tumorigenic cells. These different CSCs may all propagate a tumour but the subpopulations will vary in their metastatic competence, depending on the initial pathways that lead to their emergence. (C) Further heterogeneity may be observed within metastasis-initiating CSCs (subpopulation 1 versus 2). Differences in phenotypes could include organ tropism or differential response to therapies in specific tissues. Moreover, the plasticity of metastasis-founding CSCs could be predicated by the lineage of the premalignant cell of origin.

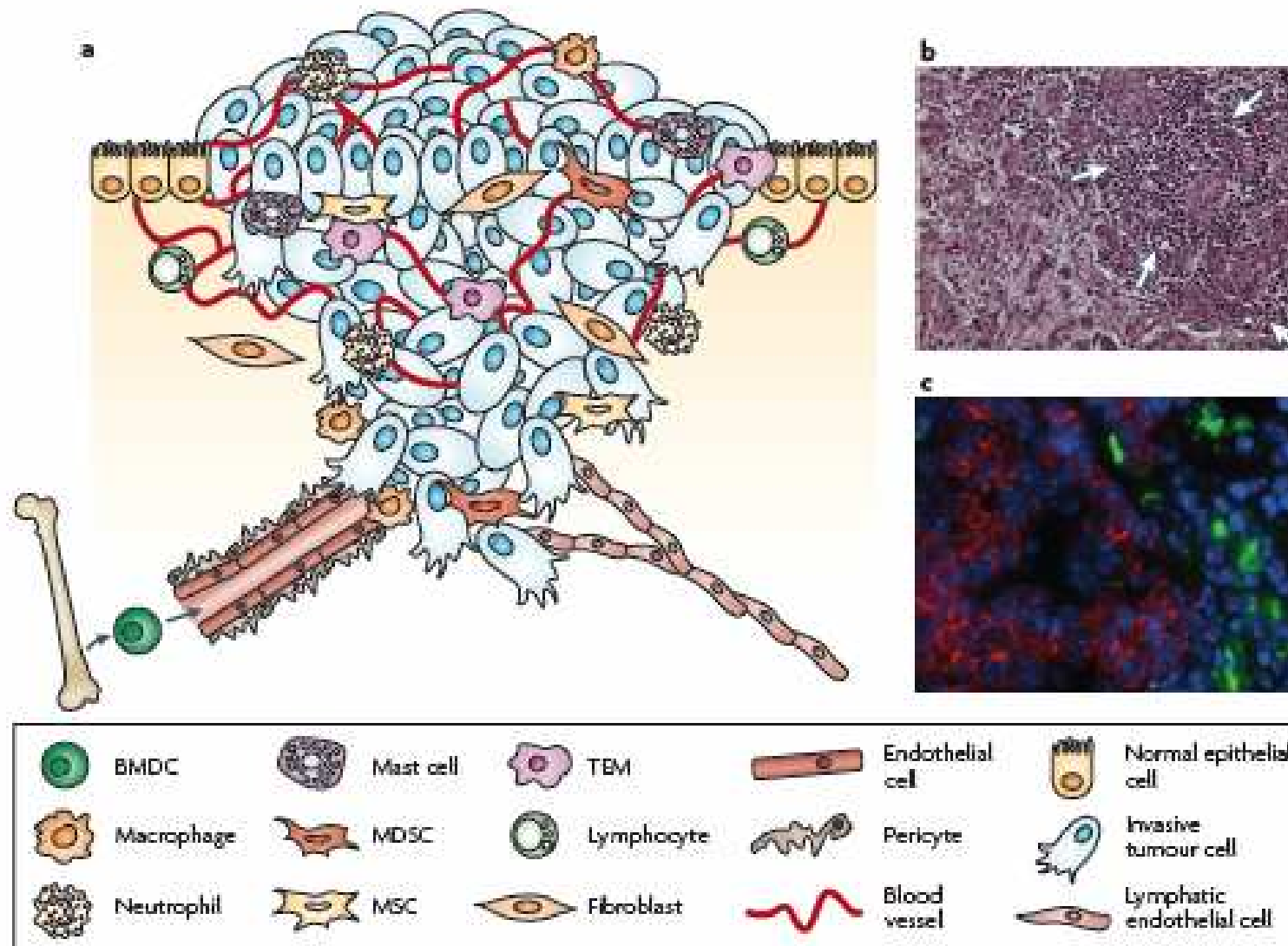
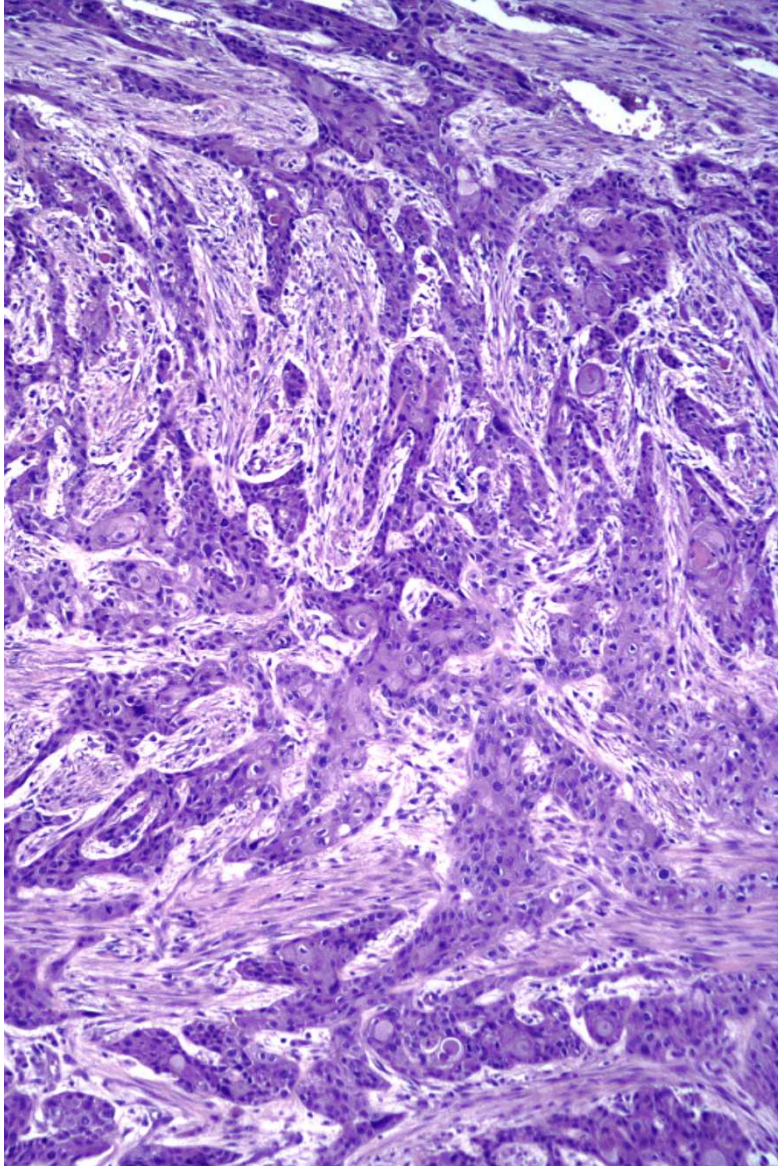


Figure 1 | The primary tumour microenvironment. a | Cancer cells in primary tumours are surrounded by a complex microenvironment comprising numerous cells including endothelial cells of the blood and lymphatic circulation, stromal fibroblasts and a variety of bone marrow-derived cells (BMDCs) including macrophages, myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), TIE2-expressing monocytes (TEMs) and mesenchymal stem cells (MSCs). b | Invasive human breast cancer stained with haematoxylin and eosin, in which a prominent infiltration of leukocytes (indicated by white arrows) is evident at the invasive margin. c | Macrophages at the invasive edge of pancreatic islet cancers express cathepsin B (green), which is associated with loss of epithelial cadherin (red) on the neighbouring cancer cells. Cell nuclei are visualized by DAPI (blue). Part c reproduced, with permission, from REF. 151. © (2006) Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Lokális invázió



- **Daganatsejtfészekből való kiválás**
(sejtadhézió csökken)
- **Stromalis matrix felismerése**
(integrin expresszió nő)
- **Bazális membrán és stromabontás**
(metalloprotease, cathepsin, uPA)
- **Migráció a bontott stromában:**

kapillárisok felé
nyirokerek felé
idegek felé

- **Intraluminalis disseminatio !!!!!!!!!!!**
(Pleura, peritoneum etc.)

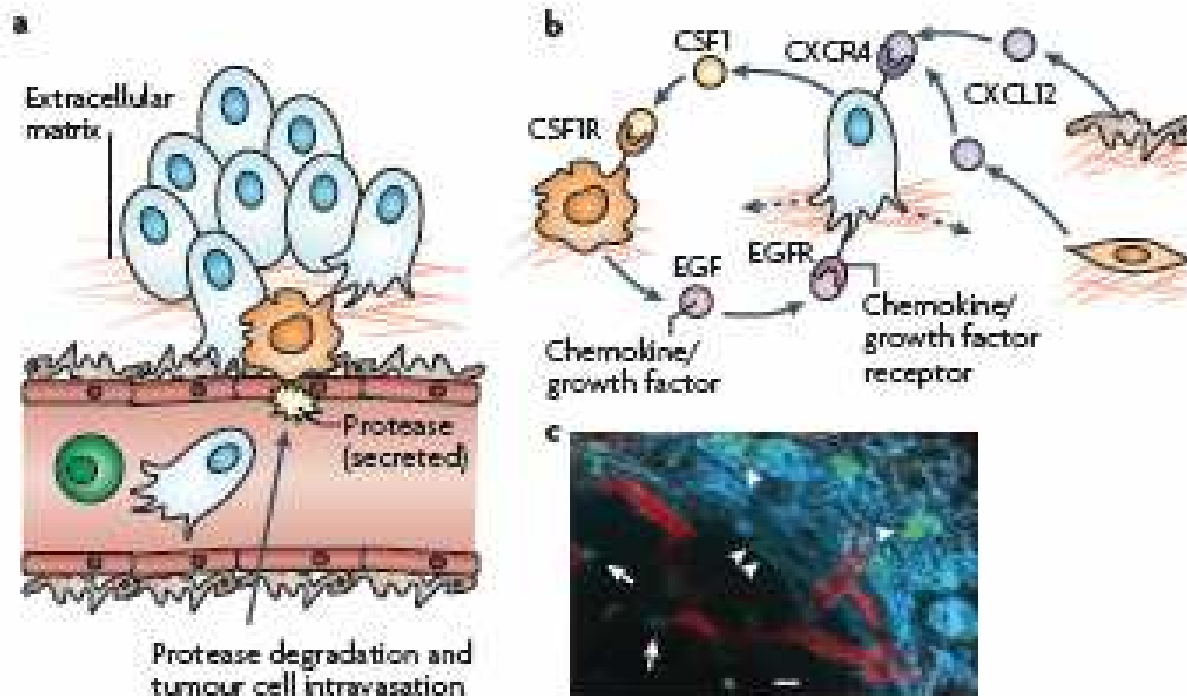


Figure 2 | The invasive microenvironment. a | Cancer cell intravasation into the blood circulation preferentially occurs in close proximity to perivascular macrophages. Disruption of endothelial cell contacts and degradation of the vesicular basement membrane is required for cancer cell intravasation, which is mediated by proteases supplied from the cancer cells, macrophages or both. **b |** Cancer cell migration is controlled through a paracrine loop involving colony-stimulating factor 1 (CSF1), epidermal growth factor (EGF) and their receptors, which are differentially expressed on carcinoma cells and macrophages, resulting in movement of cancer cells towards macrophages (dashed arrow). Additional paracrine loops exist between cancer cells expressing C-X-C chemokine receptor 4 (CXCR4) and stromal cells, such as fibroblasts and pericytes, producing the cognate ligand stromal cell-derived factor 1 (SDF1, also known as CXCL12), which contribute to directional cancer cell migration. **c |** Tumour-associated macrophages (green) can be visualized in mammary tumours in living animals, in proximity to blood vessels (red), as indicated by arrows, and migrating along collagen fibres (blue, visualized by second harmonic resonance) as indicated by arrowheads. Part c reproduced, with permission, from REF. 54 © (2007) American Association for Cancer Research.

A malignus sejt inváziós képességének alapjai

Megváltozott extracelluláris matrix-kölcsönhatás

ADHÉZIÓ

Integrinek
CD44 és HSPGk
Sejtadhéziós molekulák

BONTÁS

metalloproteázok (Zn)
katepszinek
plazminogén aktivátorok
heparanáz

MIGRÁCIÓ

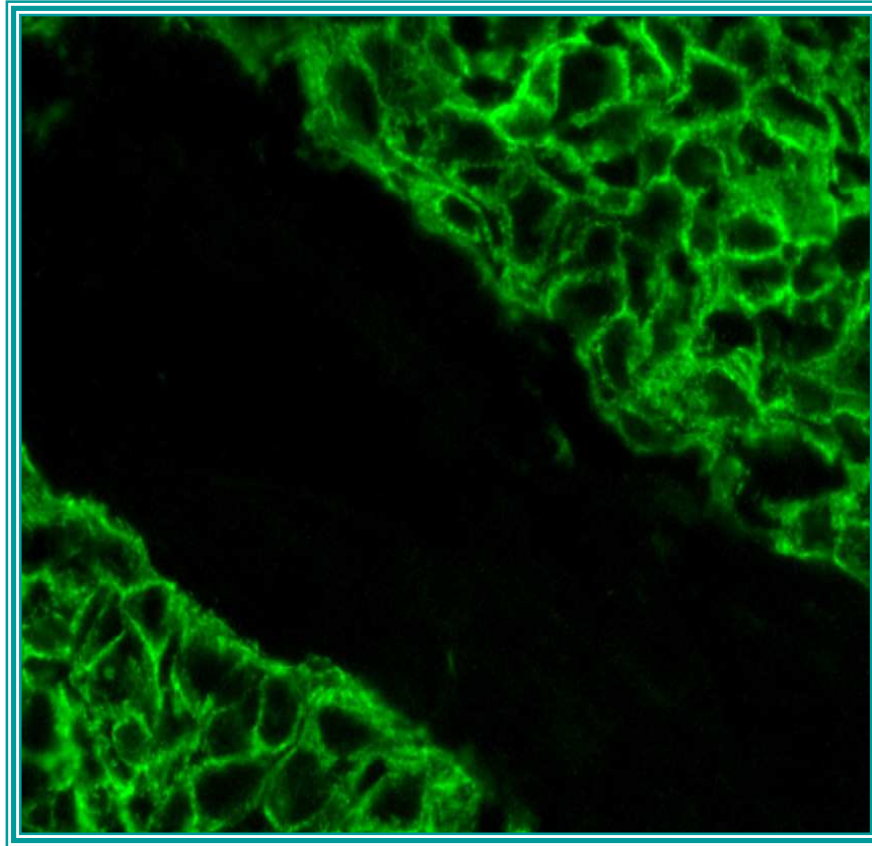
adhézió/leválás
motogén jelátvitel
sejtvázátrendeződés

A metasztázisképzés lépései

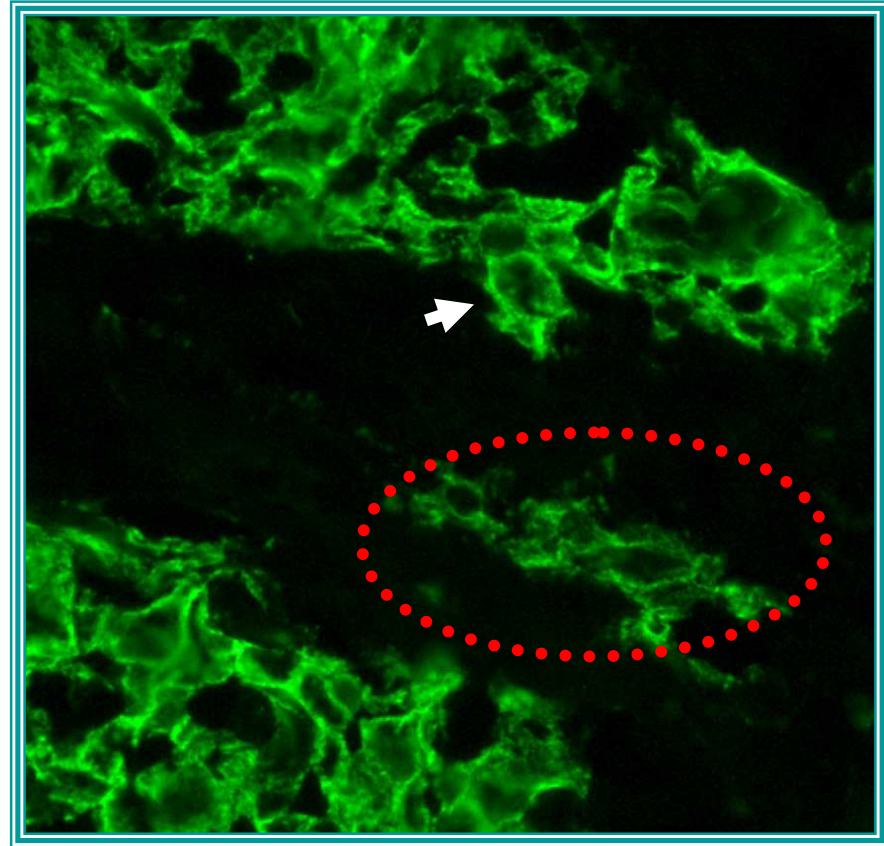
- 1./ Tumor növekedése, gazdaszövet-invázió *, angiogenezis *
- 2./ Tumorsejtek leválása a primer daganatról *
- 3./ Intravazáció *
- 4./ Tumorsejtek interakciója a vér alakos elemeivel *
- 5./ Tumorsejtek elakadása a célszervben *
- 6./ Extravazáció *

*** adhézió - emésztés - migráció**

Non-invasive cancer



Invasive cancer

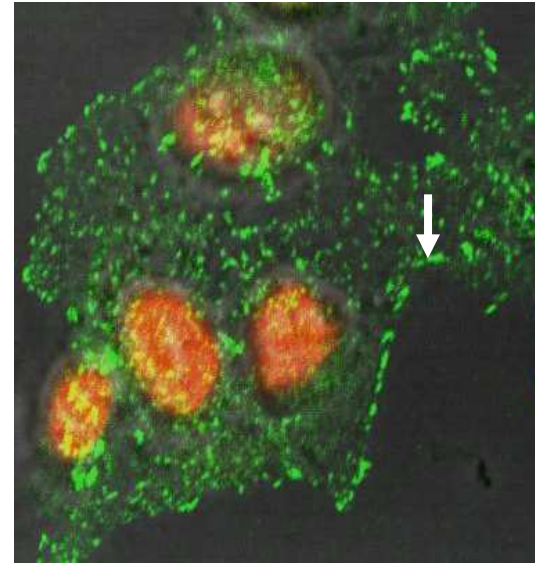
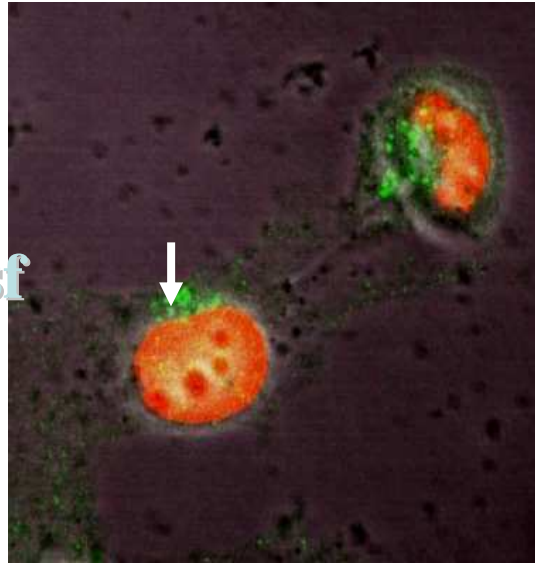


CD44v3 matrix receptor

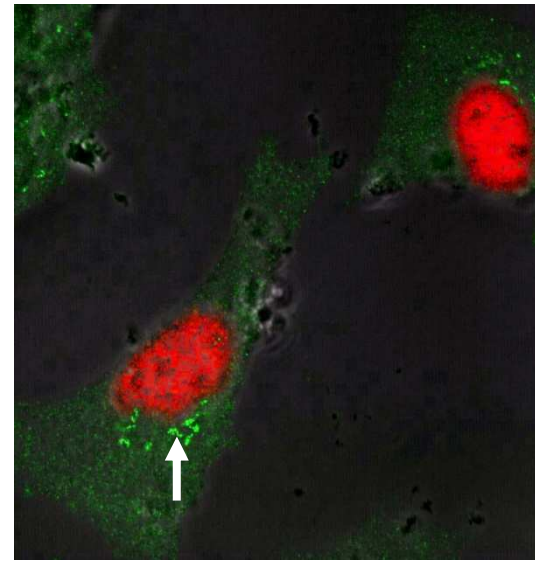
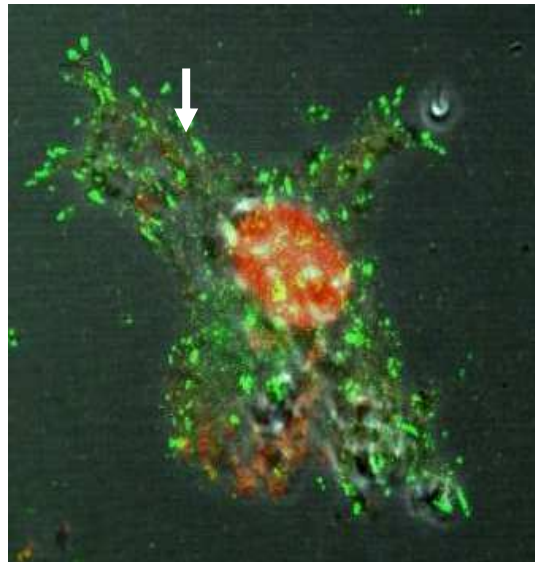
α IIb

α v

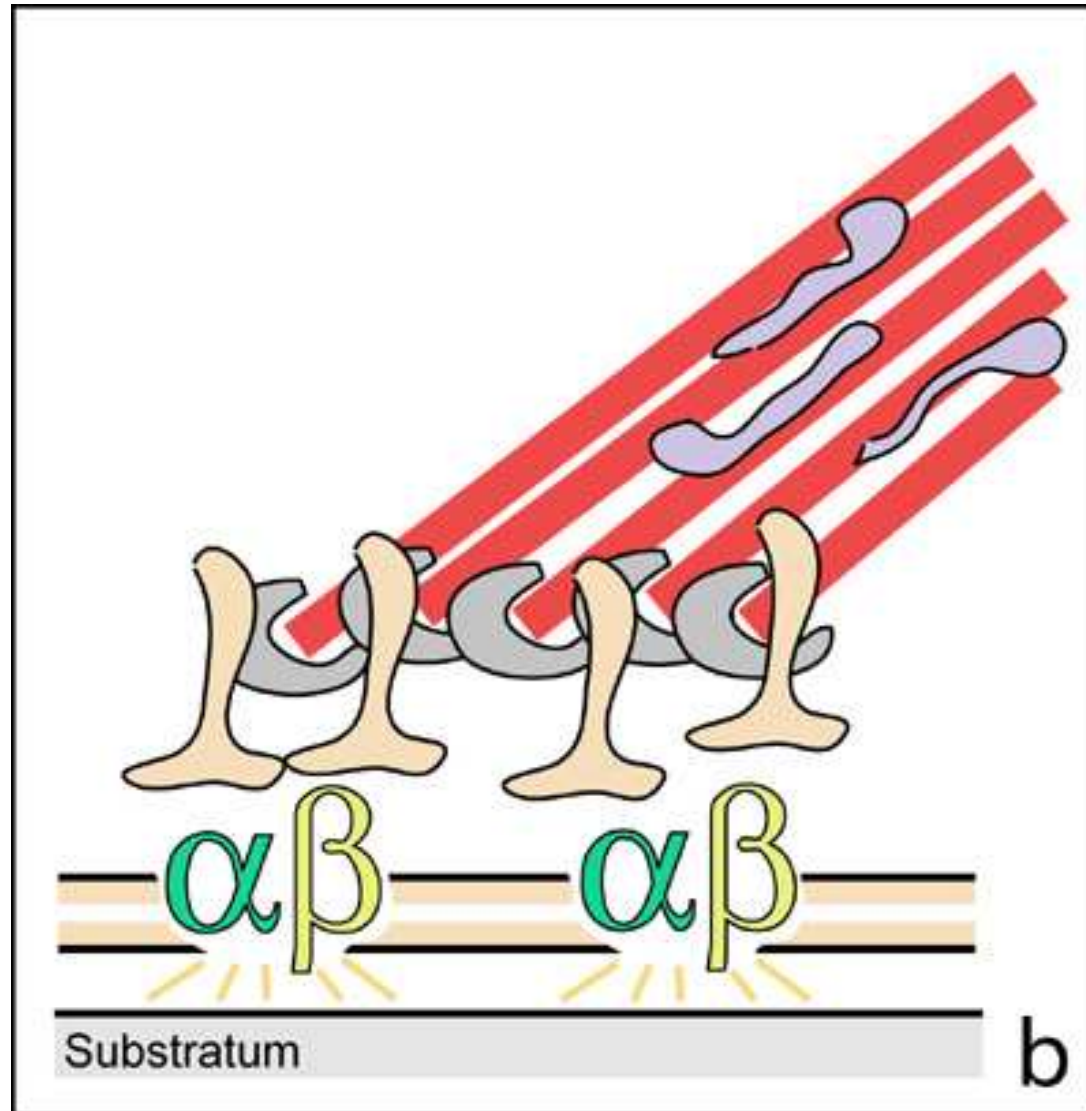
Mock transf



1990High



A letapadási komplex





Integrin-patológia (humán)

α IIb és/vagy β 3 mutáció:

thrombasthenia/vérzékenység

β 2 integrin mutáció/hiány:

leukocita adhézions betegség
(baktériális fertőzések)

β 4 mutáció: α 6 β 4 funkciózavar :

epidermolysis bullosa

α v β 3(/ α v β 5):
(retinopátia)

neoangiogenesis

»

osteoporosis

»

HIV fertőzés

α v β 3:

tumor-indukált neoangiogenesis

α 5 β 1 elvesztés:

carcinogenesis

- Illegitim integrin expresszió:
progresszió

tumor

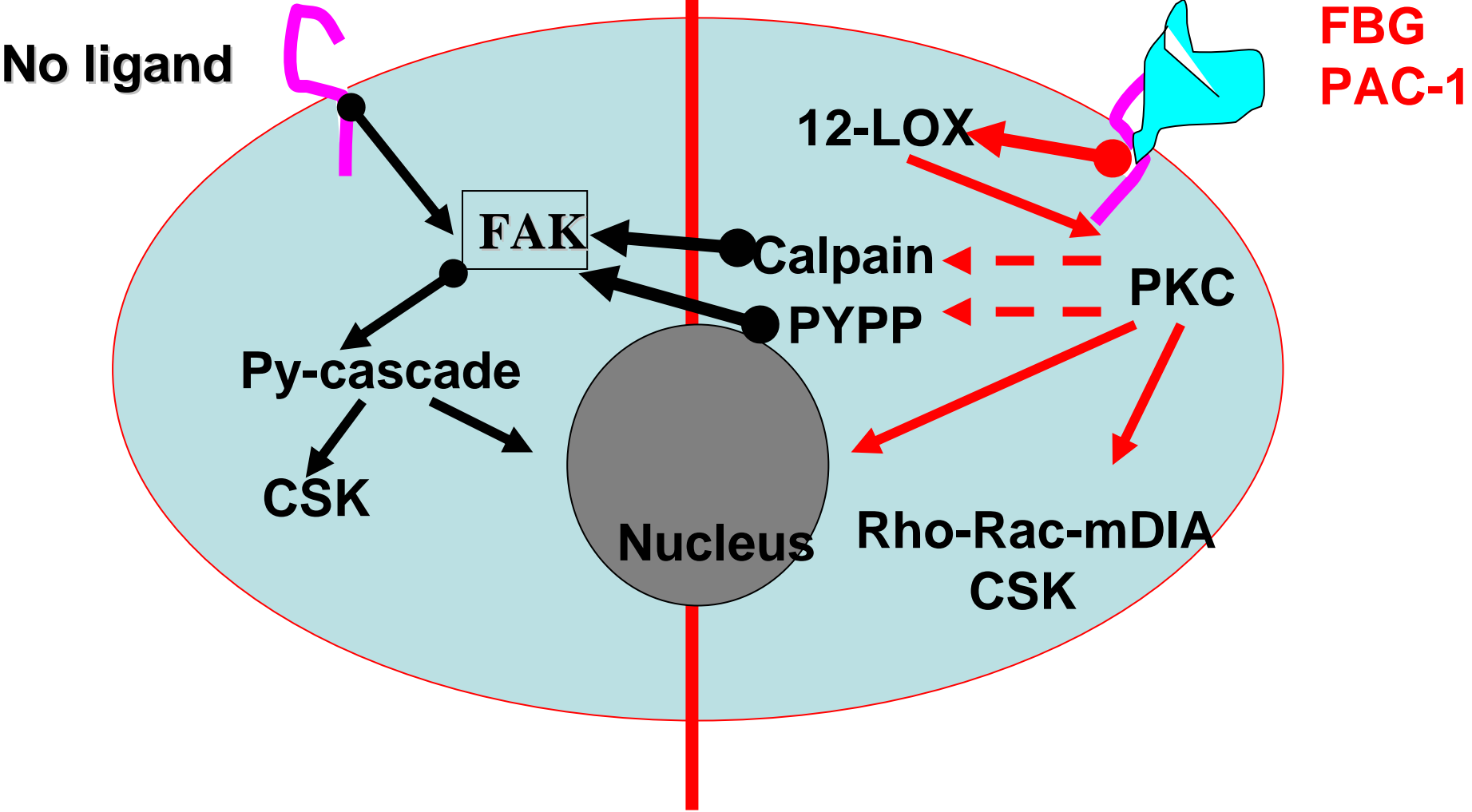
- Integrin mutáció/konstitutív „ON”:

tumor progresszió

- Integrin splice variáns predominancia:

tumor progresszió

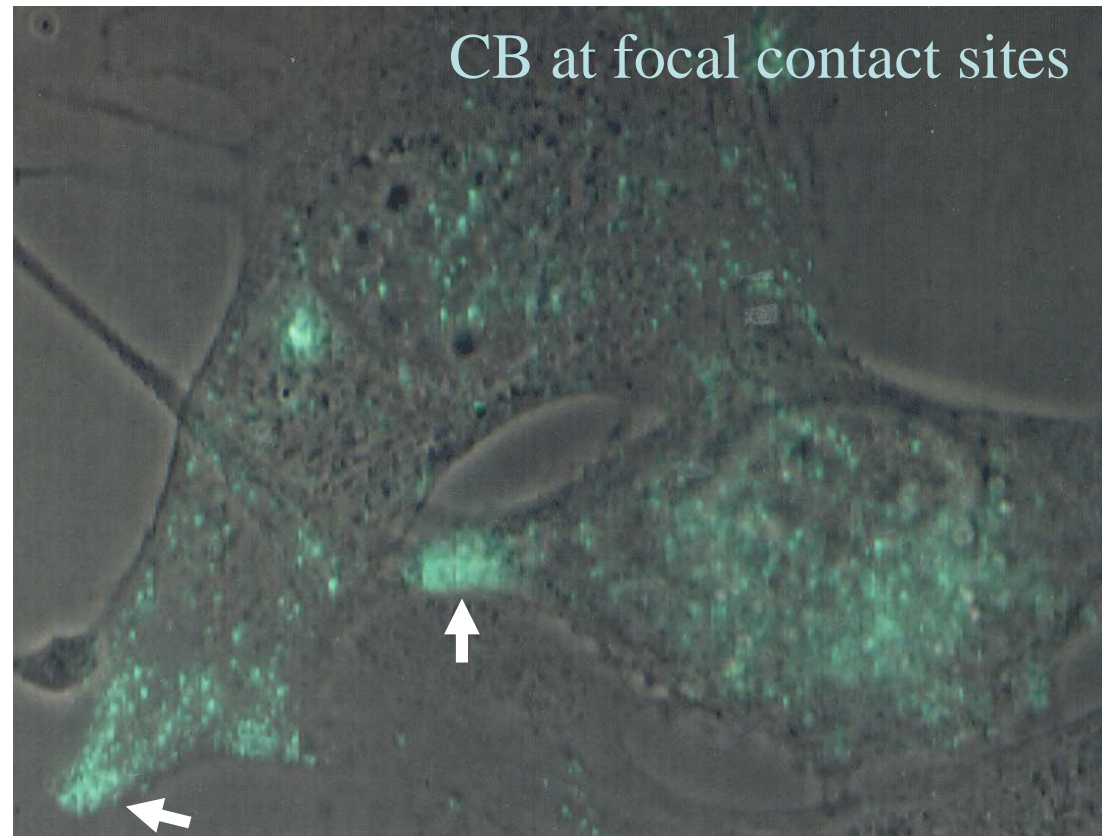
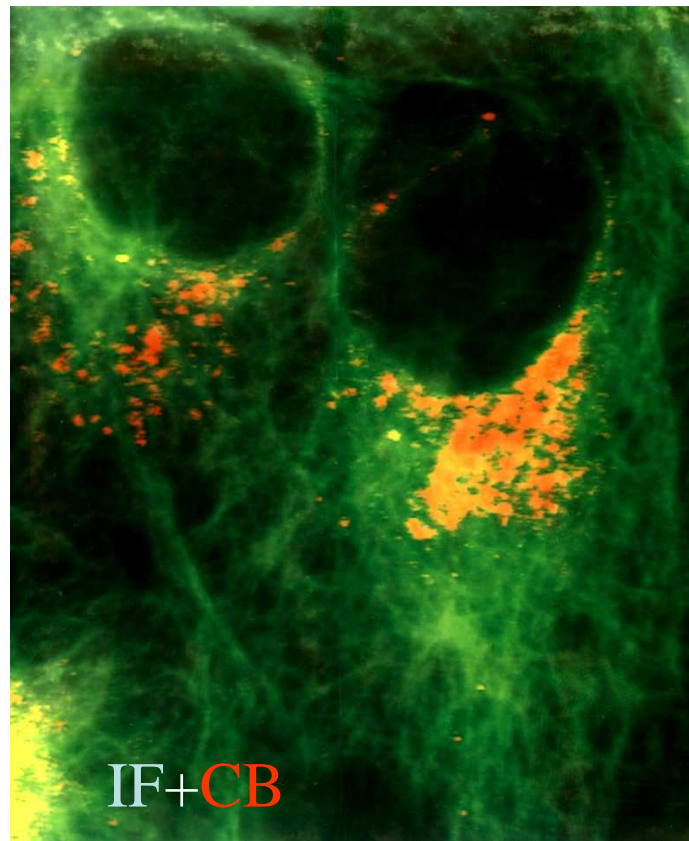
Signaling of the ectopic α IIb β 3 integrin



Tumorsejt-matrix kölcsönhatás: proteázok

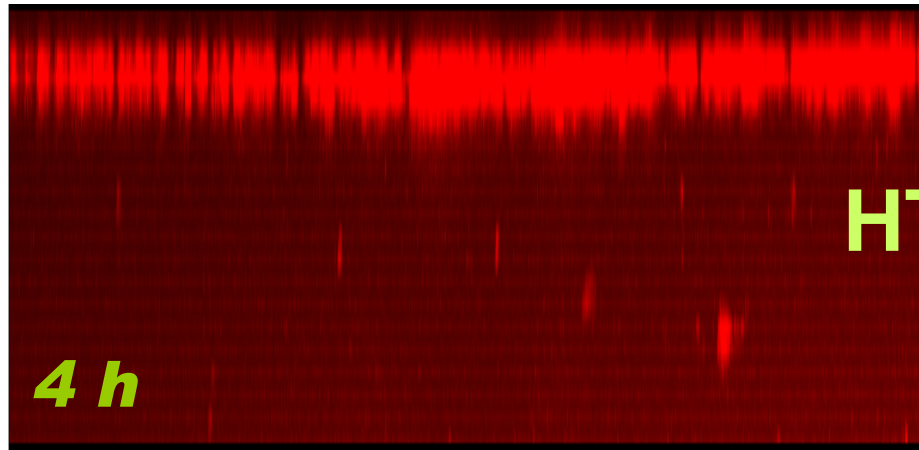
- **MMP (matrix metalloproteázok, 30)**
- **Katepszinek (cisztein proteázok)**
- **Szerin proteázok (plazminogén aktivátorok)**

Dynamics of Cathepsin B secretion in cancer cells

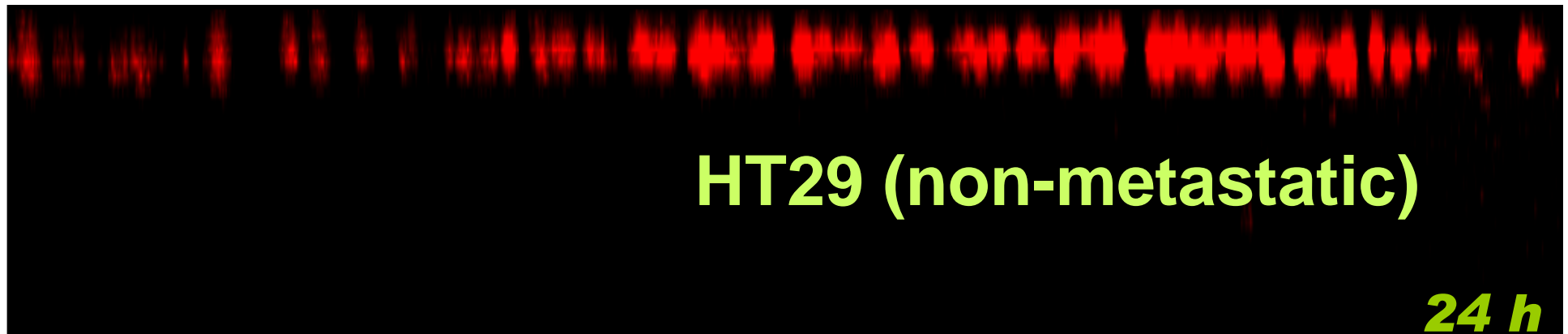
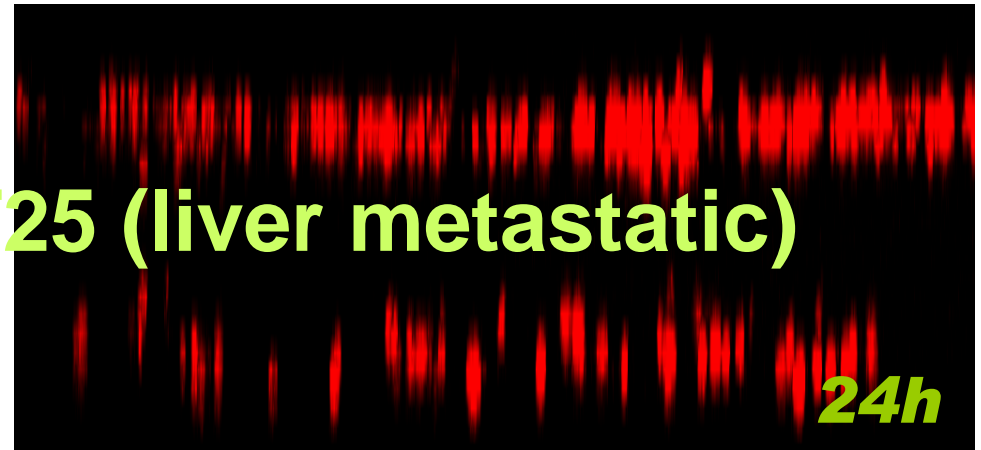


Honn KV, Tímár J et al. Exp Cell Res, 1994

Microinvasive potential of human colon cancer cell lines

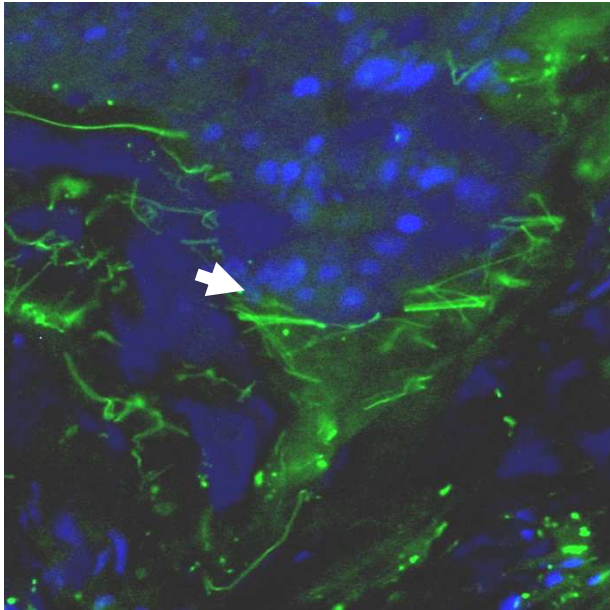


HT25 (liver metastatic)

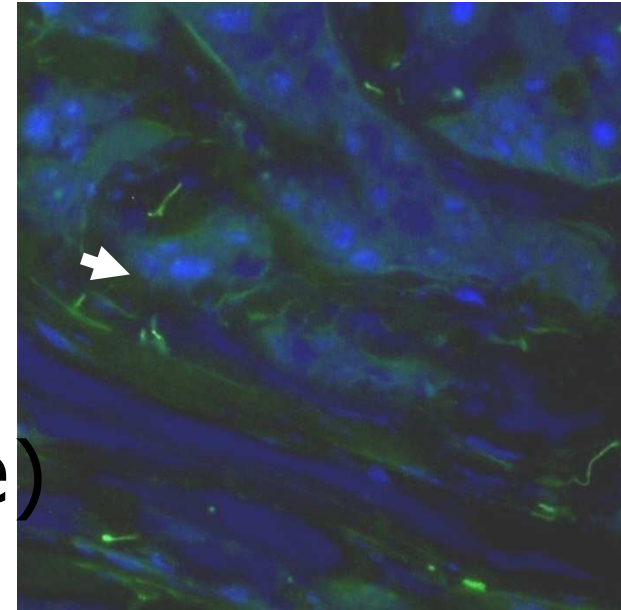


HT29 (non-metastatic)

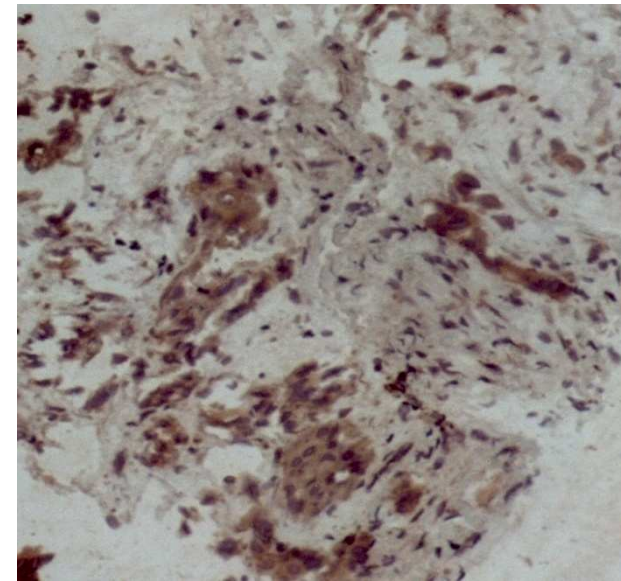
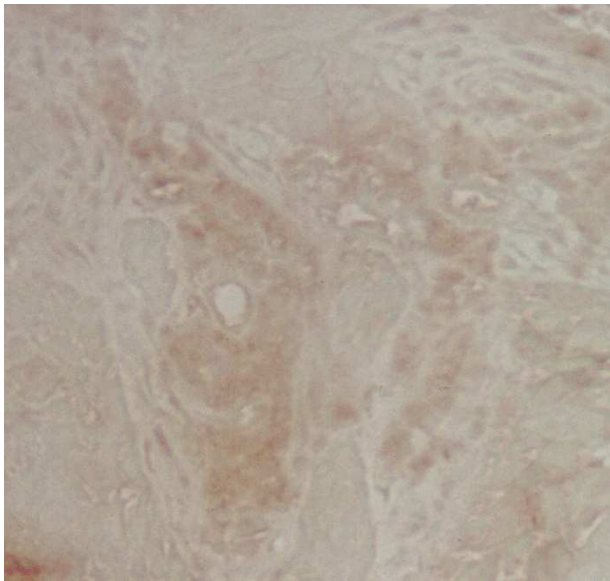
Non-invasive tumor



Invasive cancer

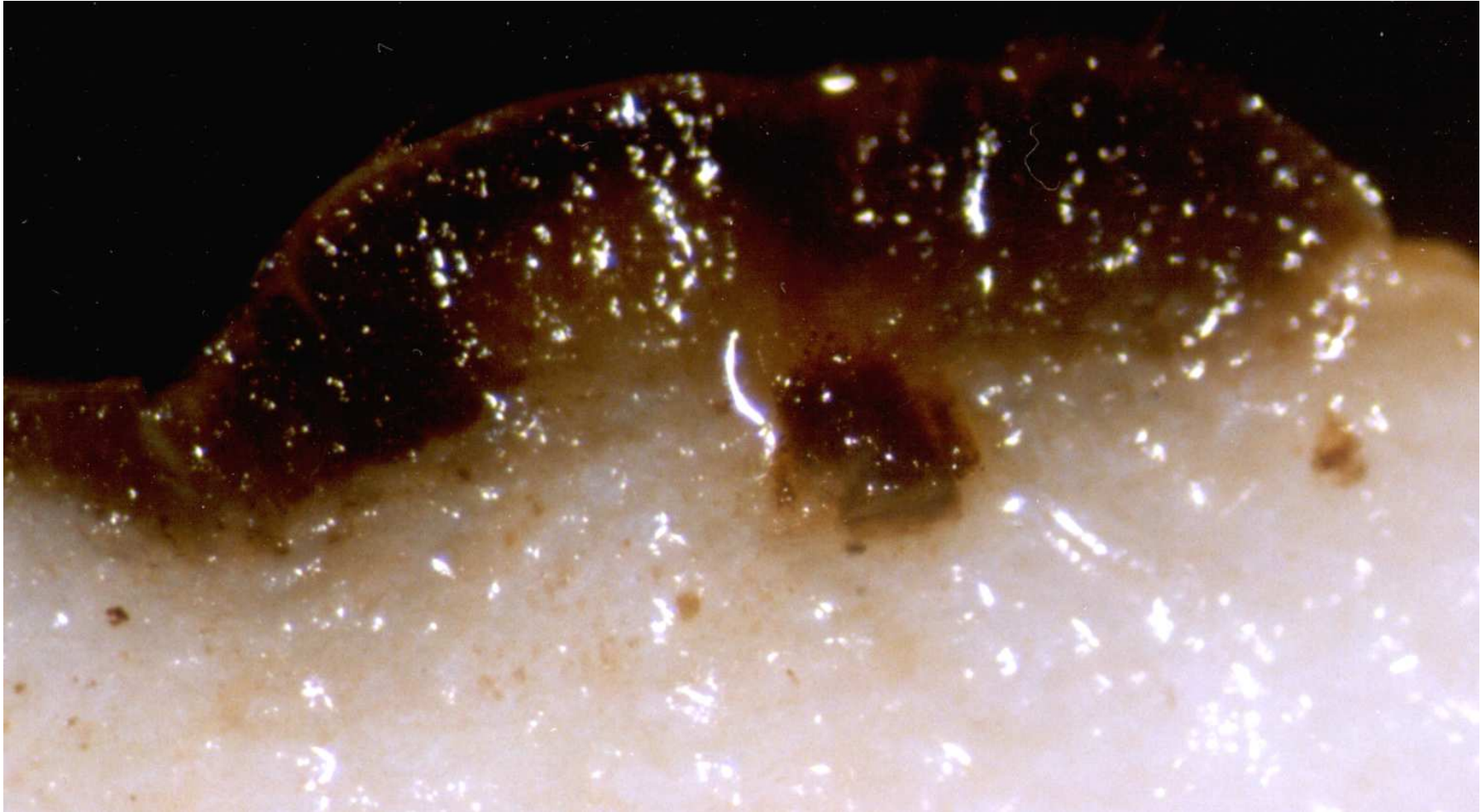


Elastin
(elastase)

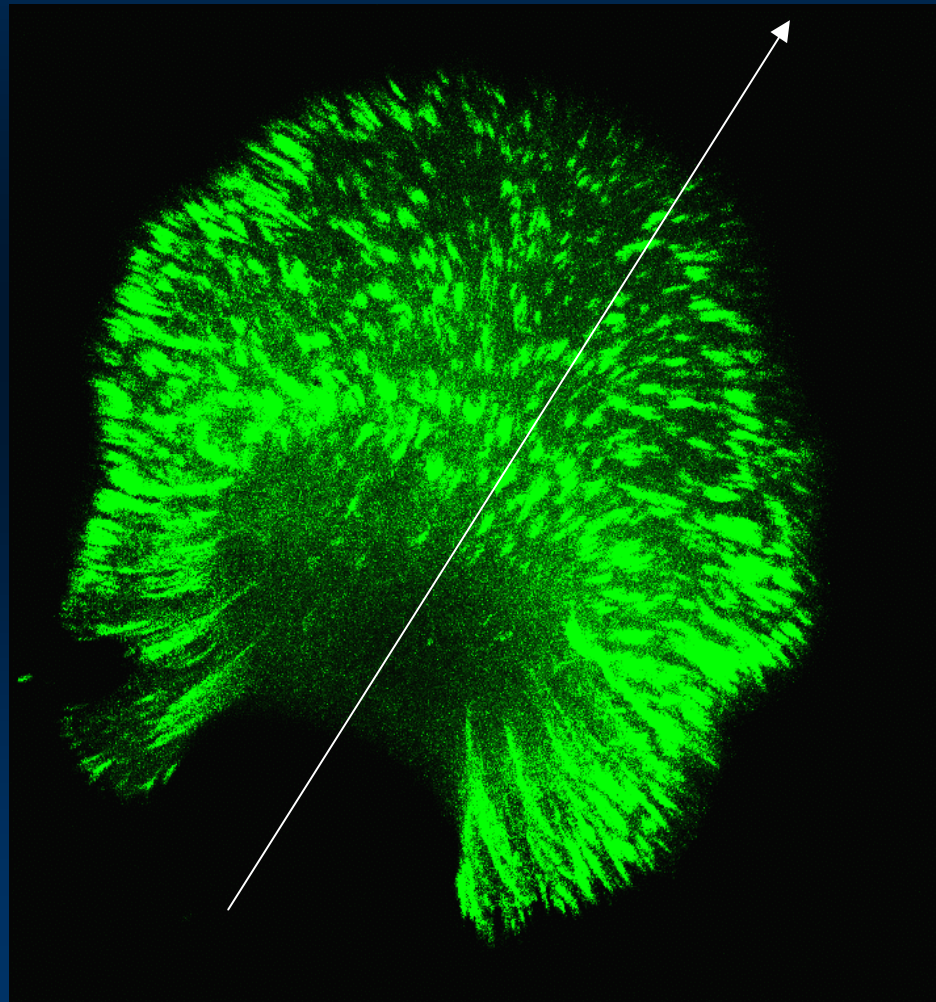


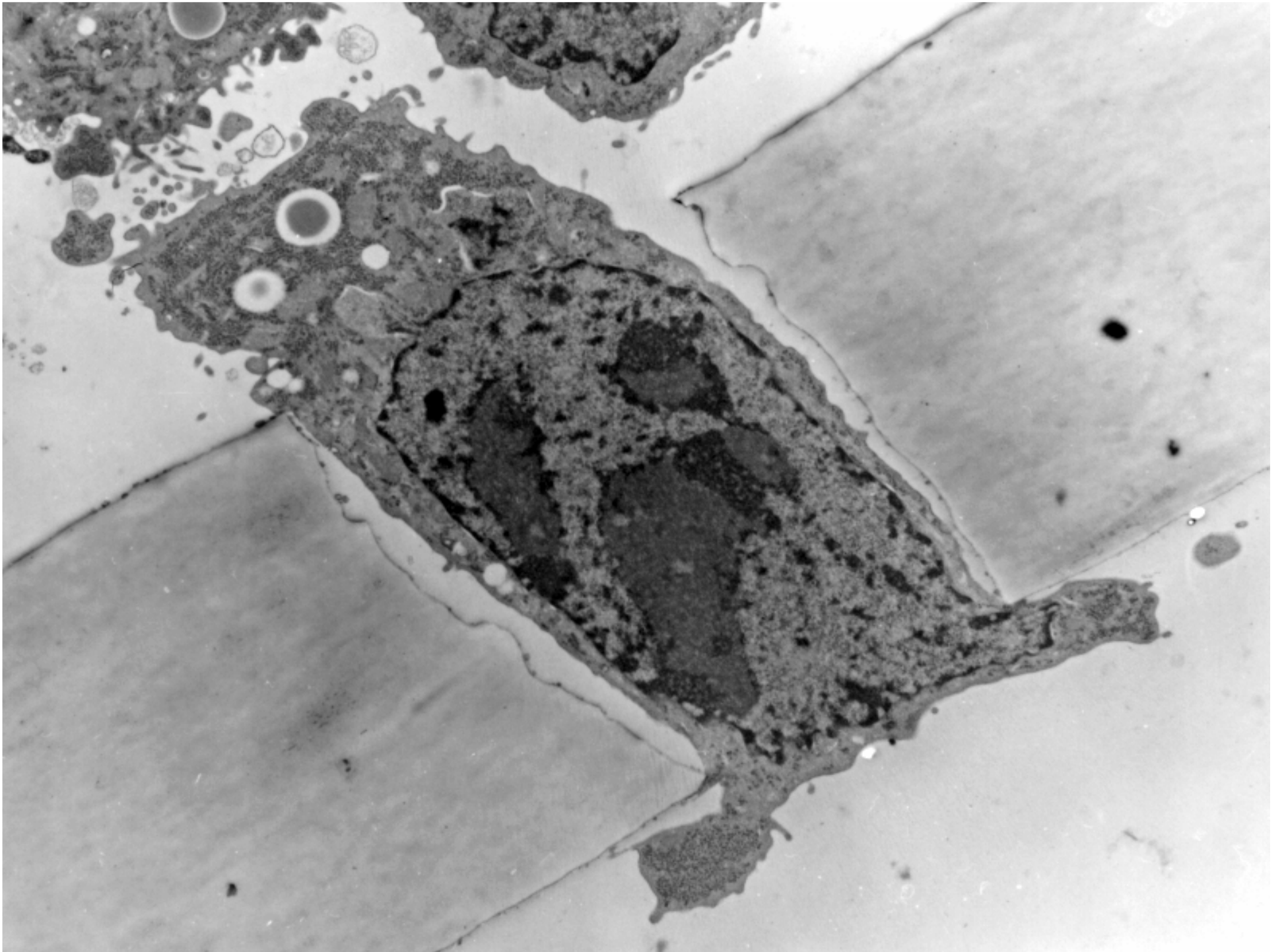
MMP-2

Lokális invázió (melanóma)




Invasion: adhesion + motility





Néhány citokin hatása (motilitás és/vagy proliferáció) és receptora

Citokin	Hatás	Receptor
AMF	Motilitás	gp78
ATX	Motilitás	?
MSF	Motilitás	?
MIF	Motilitás	?
MCP	Motilitás	?
Inzulin	Proliferáció	IR
EGF	Proliferáció	EGF-R, c-erb
TNF α	kettős (motilitás és proliferáció)	TNF-R55, TNF-R75
TGF β	Kettős	TGF β -R I., II.
HGF/SF	Kettős	c-met
bFGF	Kettős	TGF-R1-R4
GM-CSF	Kettős	P80, p120
IL-6	Kettős	IL-6R, gp130
PDGF	Kettős	R α p80 , R β p170



Tumorsejt motilitás

AMF - AMF receptor

Áttétképző képesség: heterotopiás kölcsönhatások

Tumorsejt – mesenchyma kölcsönhatás (fibroblaszt..., stroma)

Tumorsejt – endotélejt kölcsönhatás (hematogén/limfogén áttétképzés)

Tumorsejt - immun effektor kölcsönhatás (lokális + keringési)

Tumorsejt - trombocita kölcsönhatás (makro/mikroaggregáció)

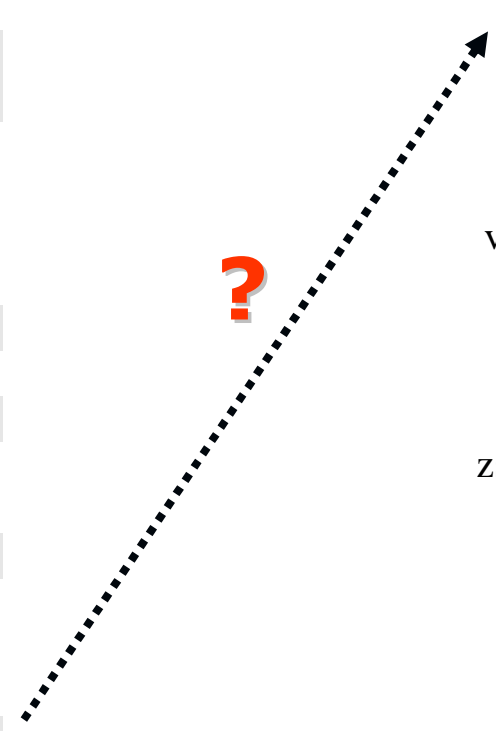
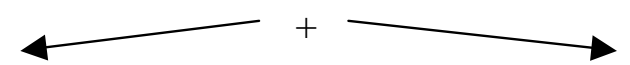
Áttétképző képesség alapjai

Túlélő képesség (nem elsősorban proliferációs aktivitás)

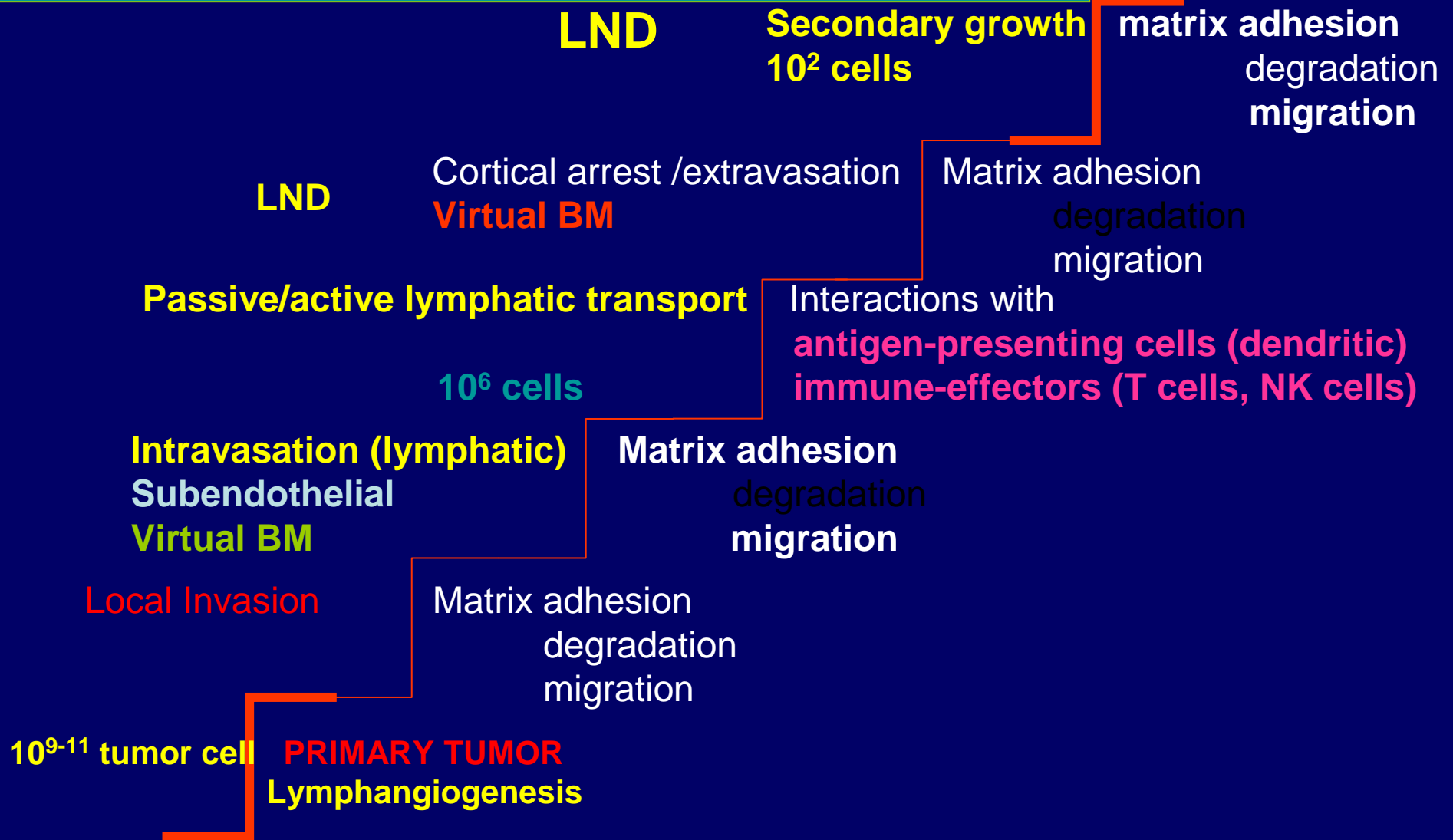
Szerv-specificitás

Genetikai heterogenitás

	Limfatikus invázió	Lokális invázió	Hematogén invázió
Ereződés			
nyirokér	+	+	-
vérér	-	+	+
Immunválasz			
Ineffektív effektor	+	+/-	+/-
Immunszuppresszió	+	+/-	+/-
Matrix-interakció			
Adhézió		+	
Degradáció		+	
Migráció		+	
Intravazáció	nyirokér		vérér
Adhézió	-		+
Degradáció	-		+
Migráció	+		+
Keringés (kölsönhatások)	nyirokkeringés		vérkeringés
Makrofág	+		+
Leukocita	-		+
Limfocita	+		+
Trombocita	-		+
Áttét	nyirokcsomó		zsigeri szerv
Extravazáció	+		+
Matrix-interakció	-		+
Alvó állapot	+		+
Proliferáció	+		+
Érellátás	?		+
immunválasz	-		+/-



Lymphatic metastatic cascade (immune selection)

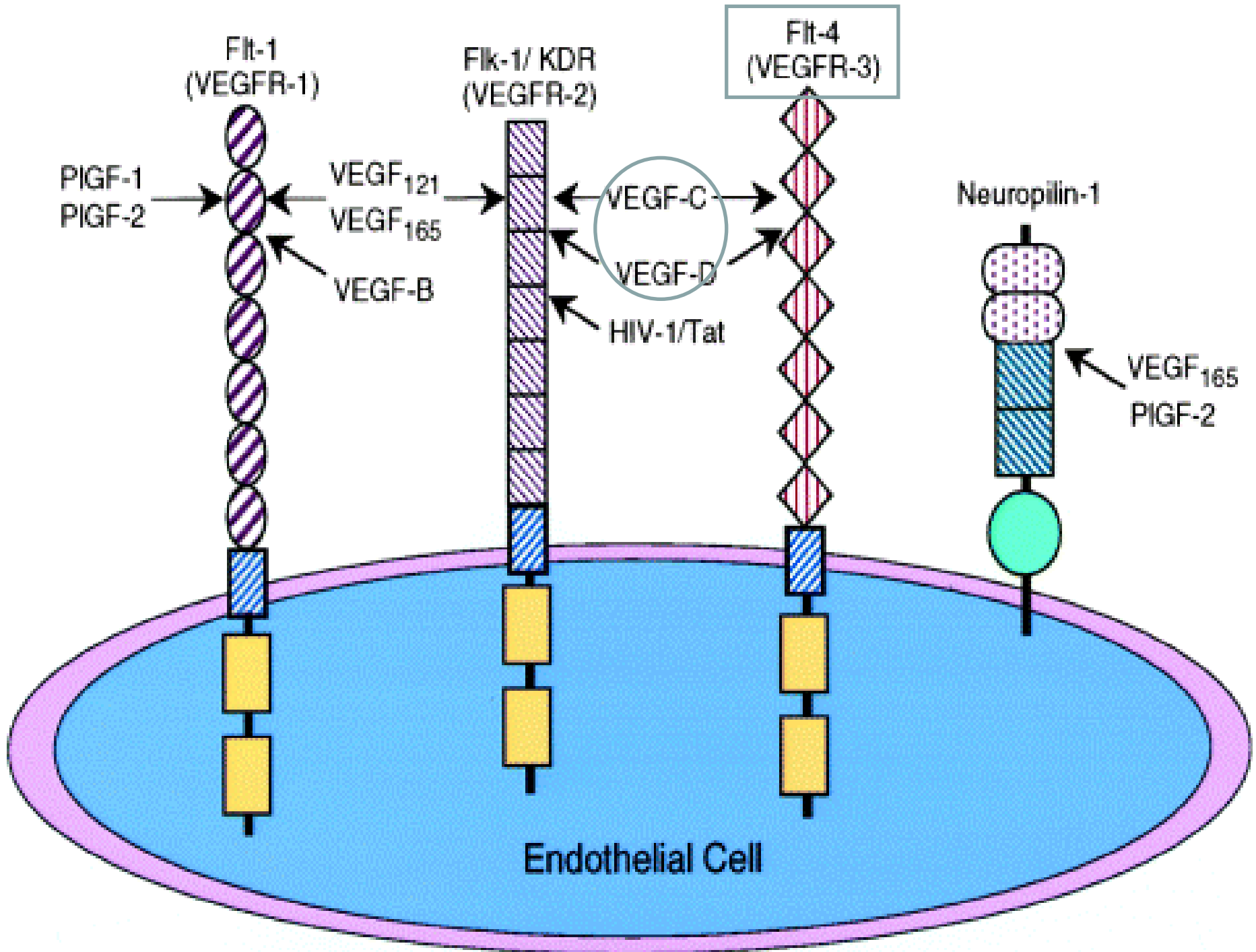


Nyirok-kapilláris sajátosságai

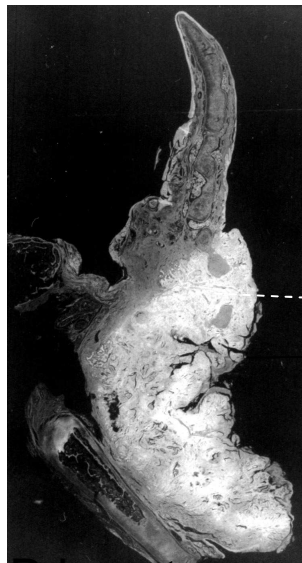
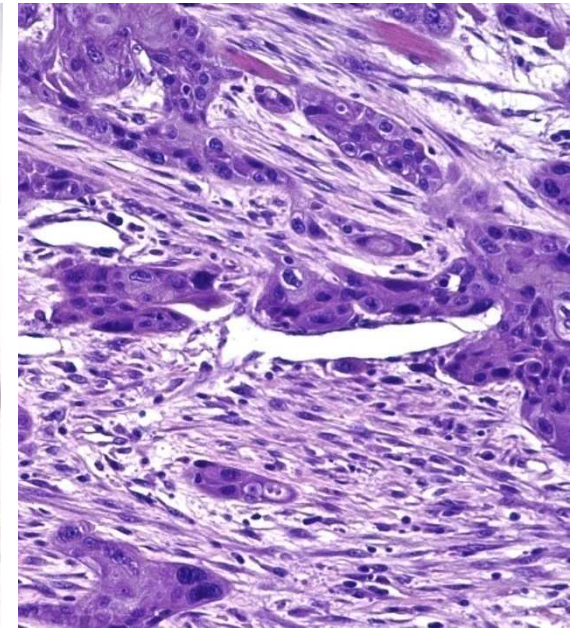
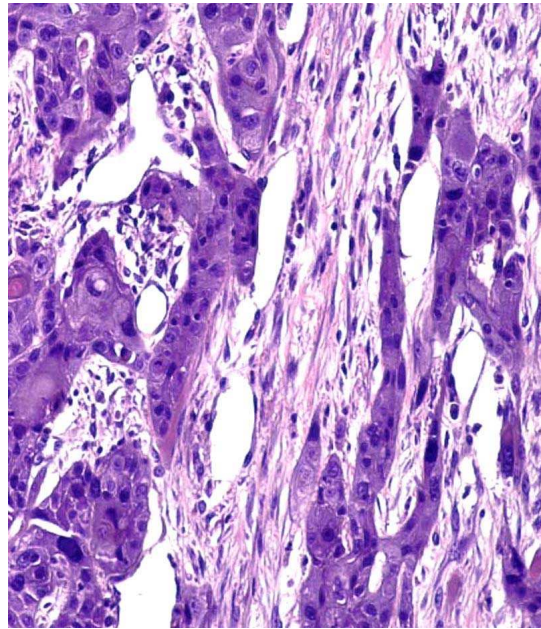
- Nincsen összefüggő bazális mebránja
- Nincsen pericity borítása

- Transmigrációs lehetőségek...

- Markerek:**
 - HA receptor (lyve1)
 - Desmoplakin
 - Podoplanin (mucin)
 - VEGFR3
 - PALE



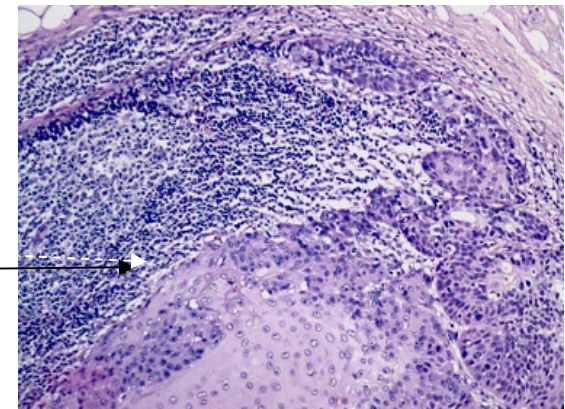
Gégerák nyirokereit



Primer tumor

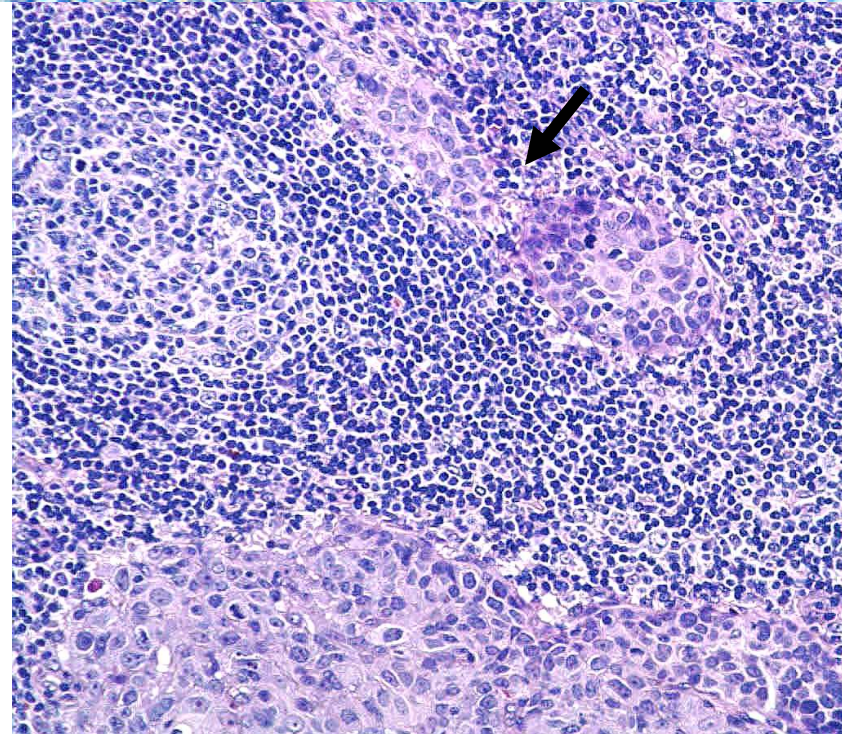
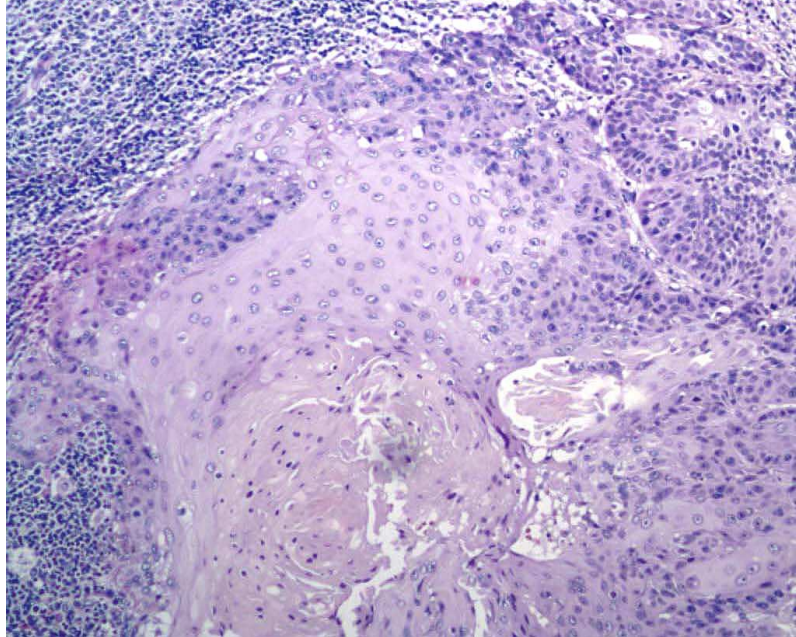
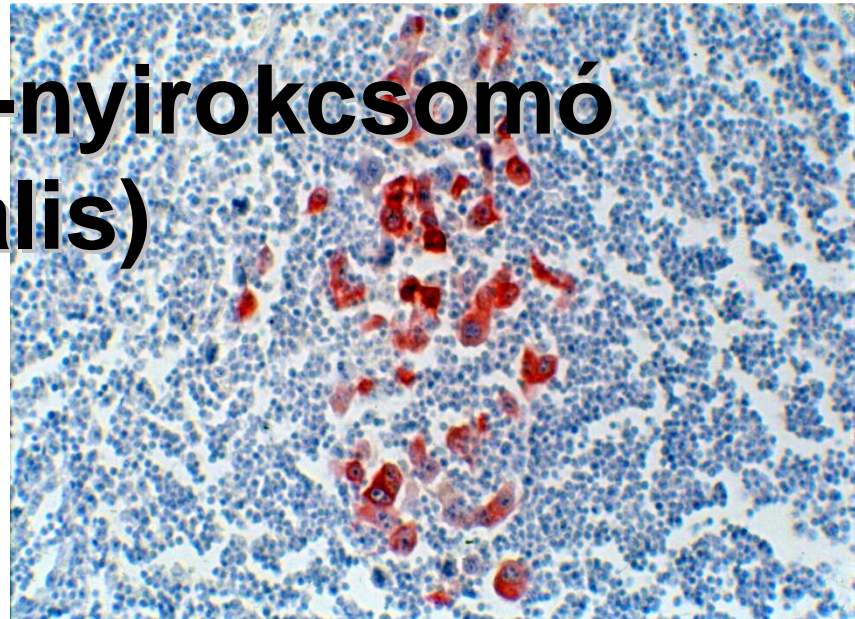
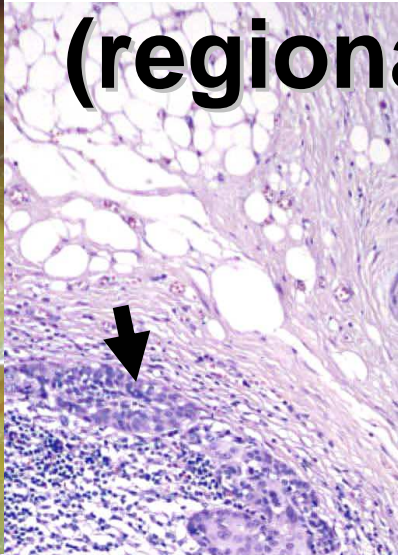
CD34, FVIII (vérér)

Nyirokér: CD31
LYVE (HA rec)
podoplannin



regionális nyirokcsomó

Őrszem-nyirokcsomó (regionalis)



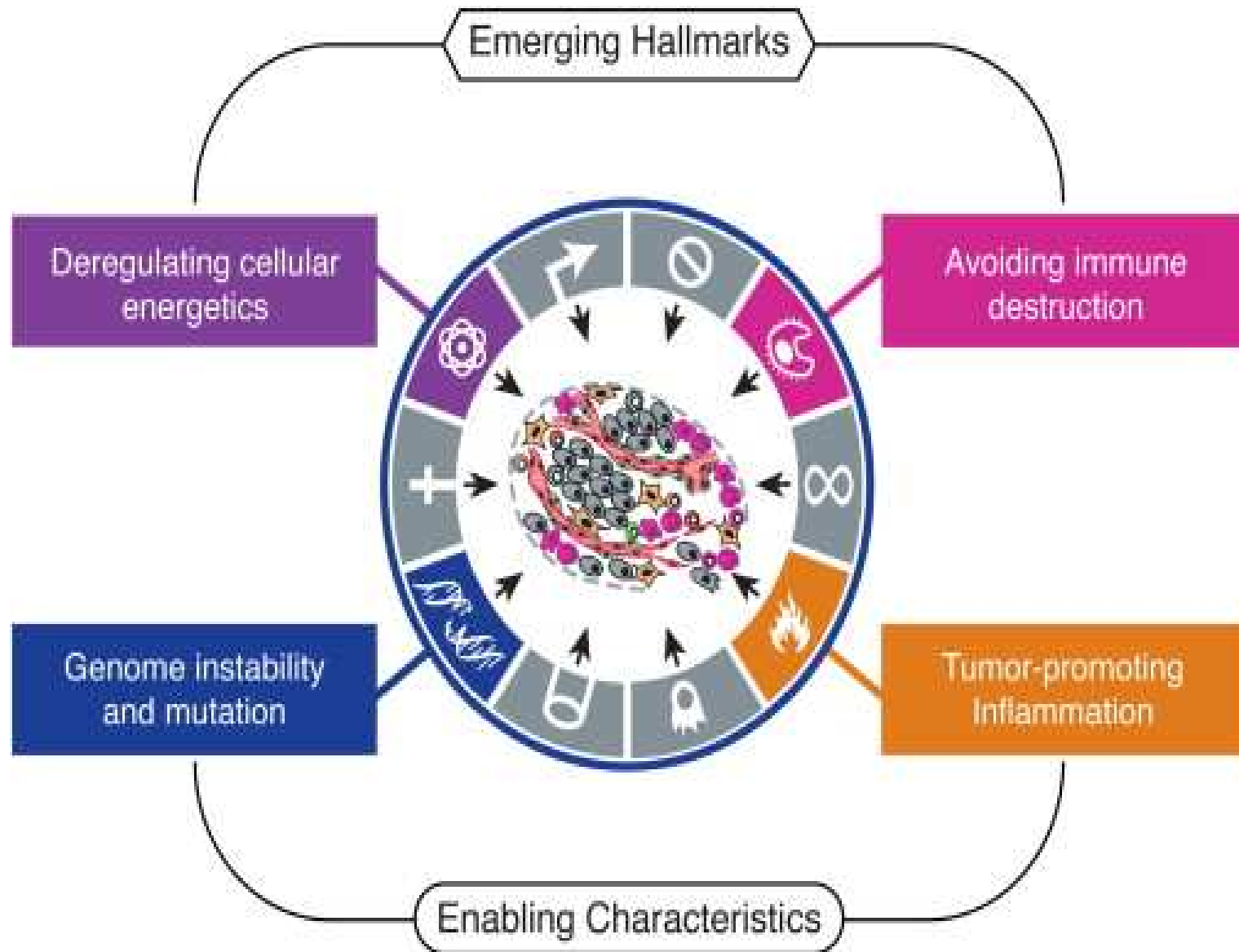
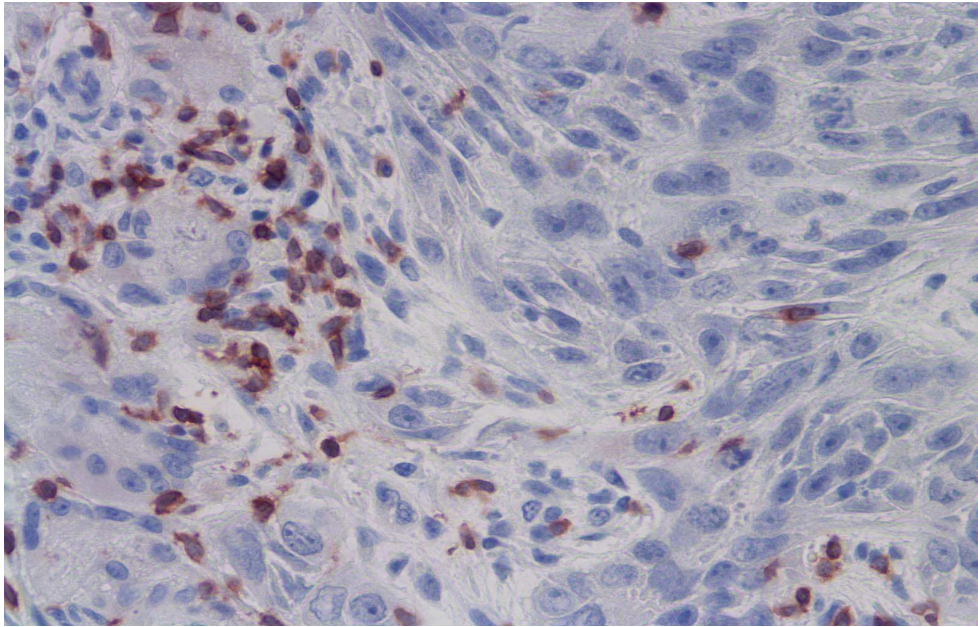


Figure 23 Emerging Hallmarks and Enabling Characteristics An increasing body of research suggests that two additional hallmarks of cancer are involved in the pathogenesis of some and perhaps all cancers. One involves the capability to modify, or ...

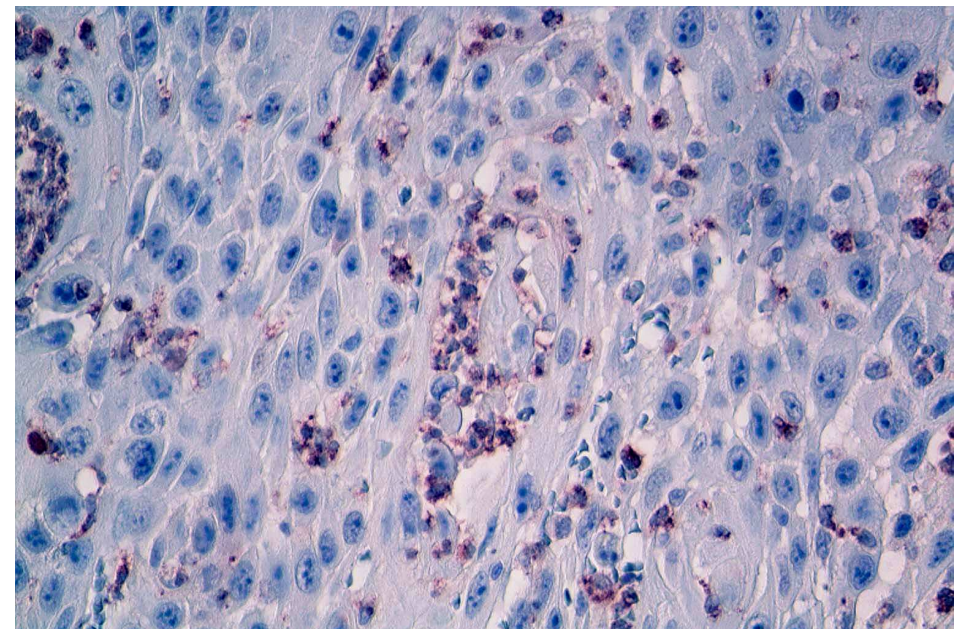
Tumor infiltrating (lymphoid) cells: TIL



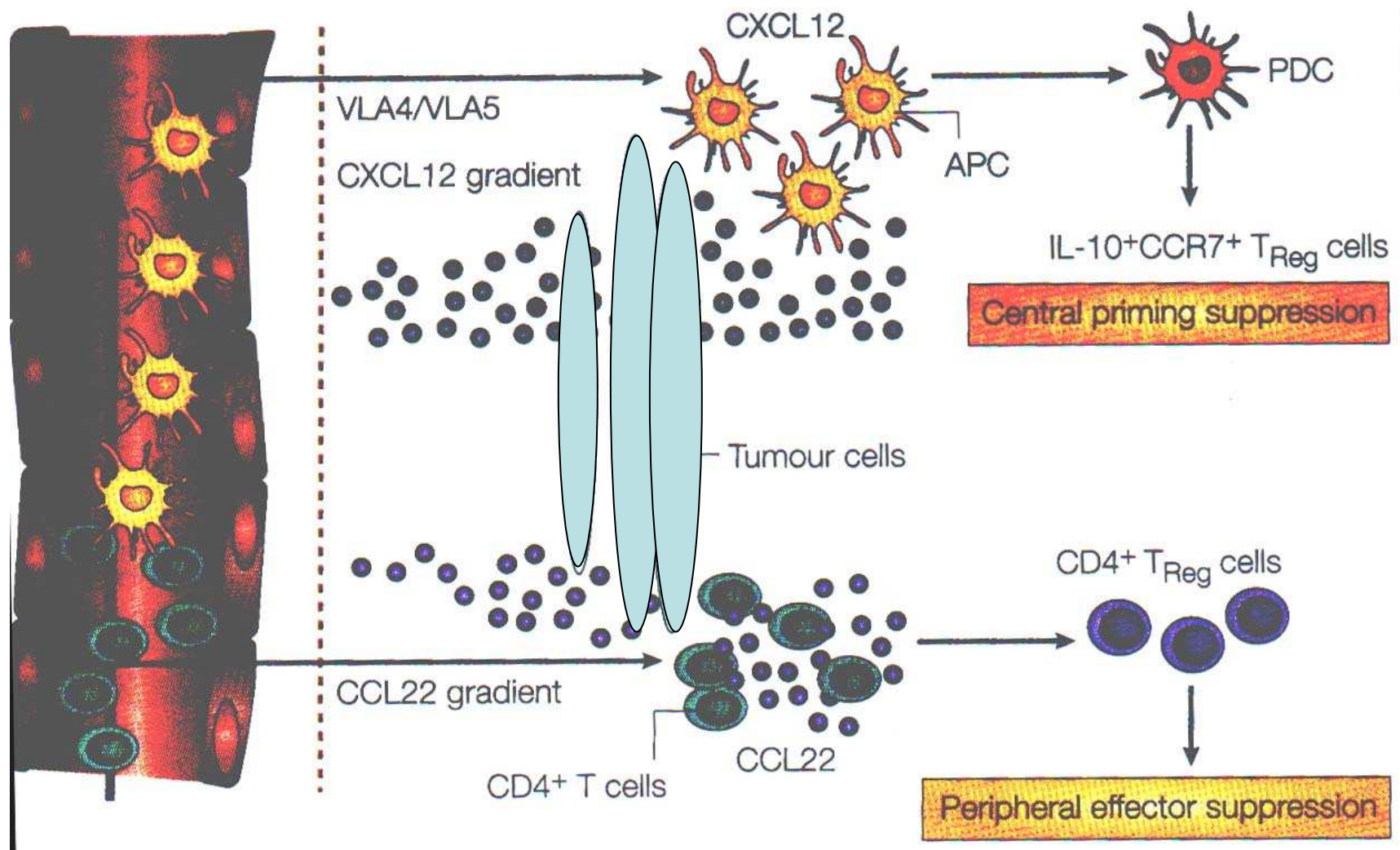
T sejt

B sejt
Makrofág

neutrofil



Immunszuppresszió alapjai



Immunszuppresszió alapjai

Effector T cells



TAA-specific effector CTL
TAA-specific effector CD4⁺ T cells

Regulatory T cells



IL-10⁺ suppressive T cells
CD4⁺CD25⁺ T_{Regs}



Haematogén metastatizálás

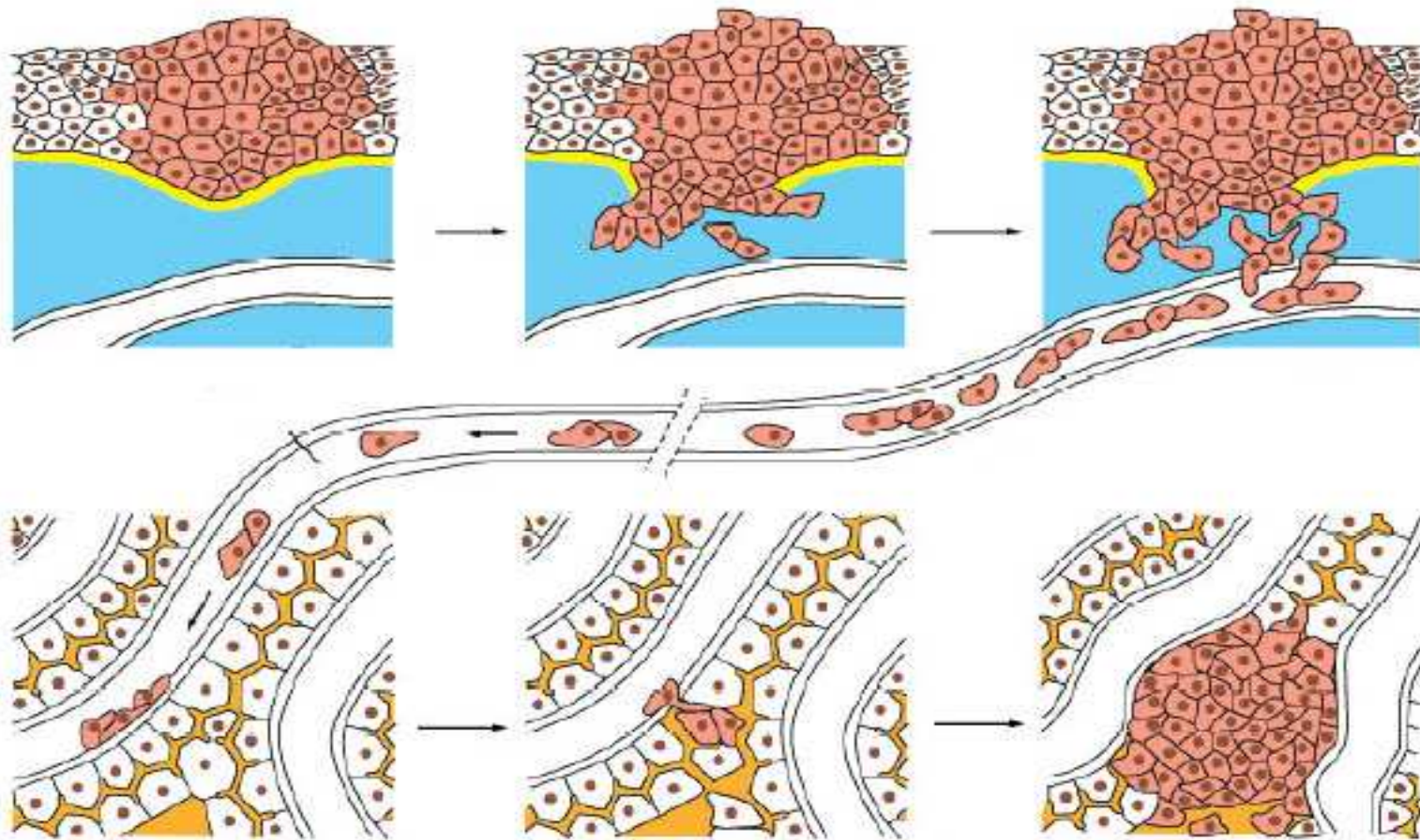
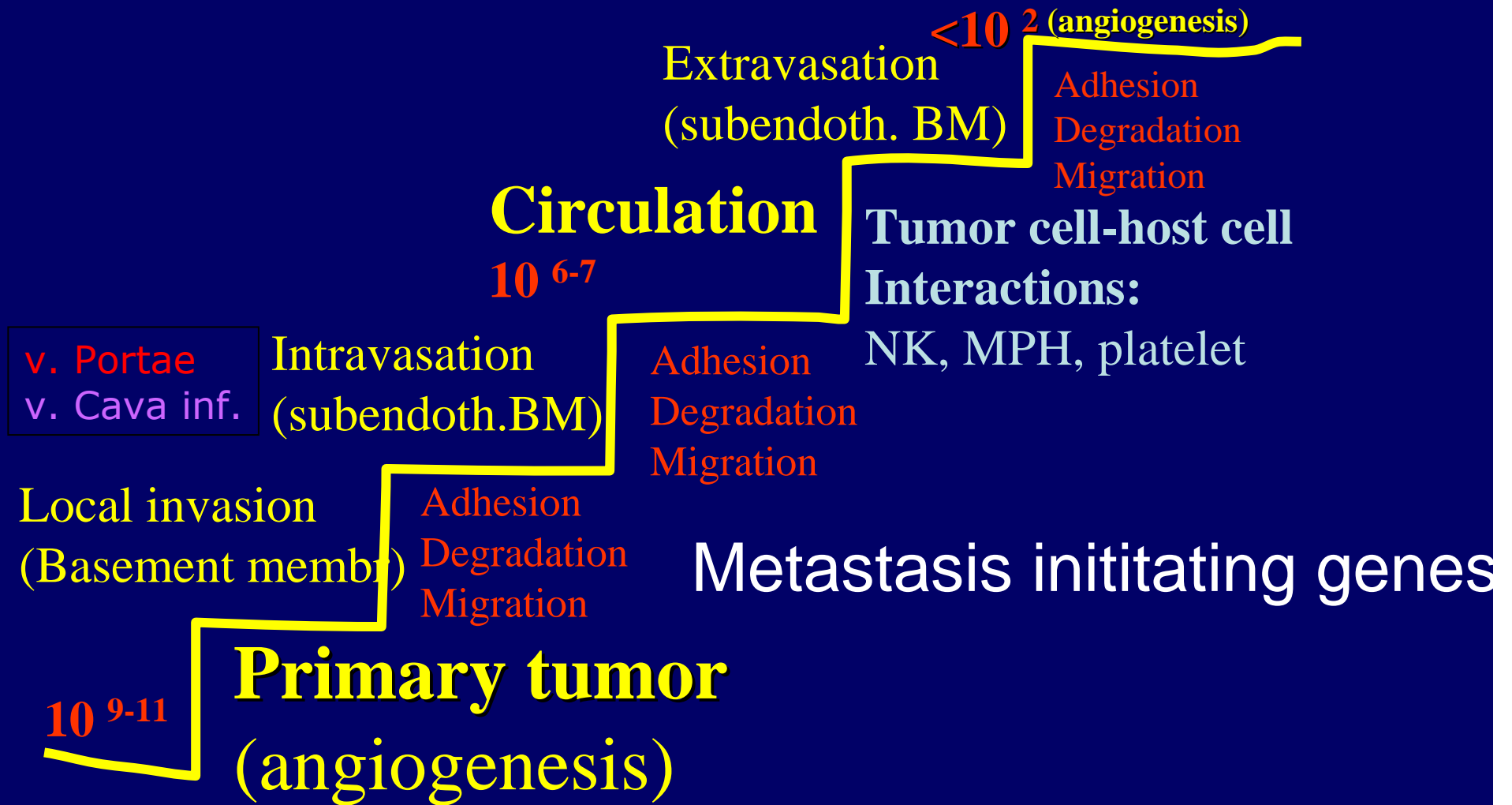


Figure 23-15. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

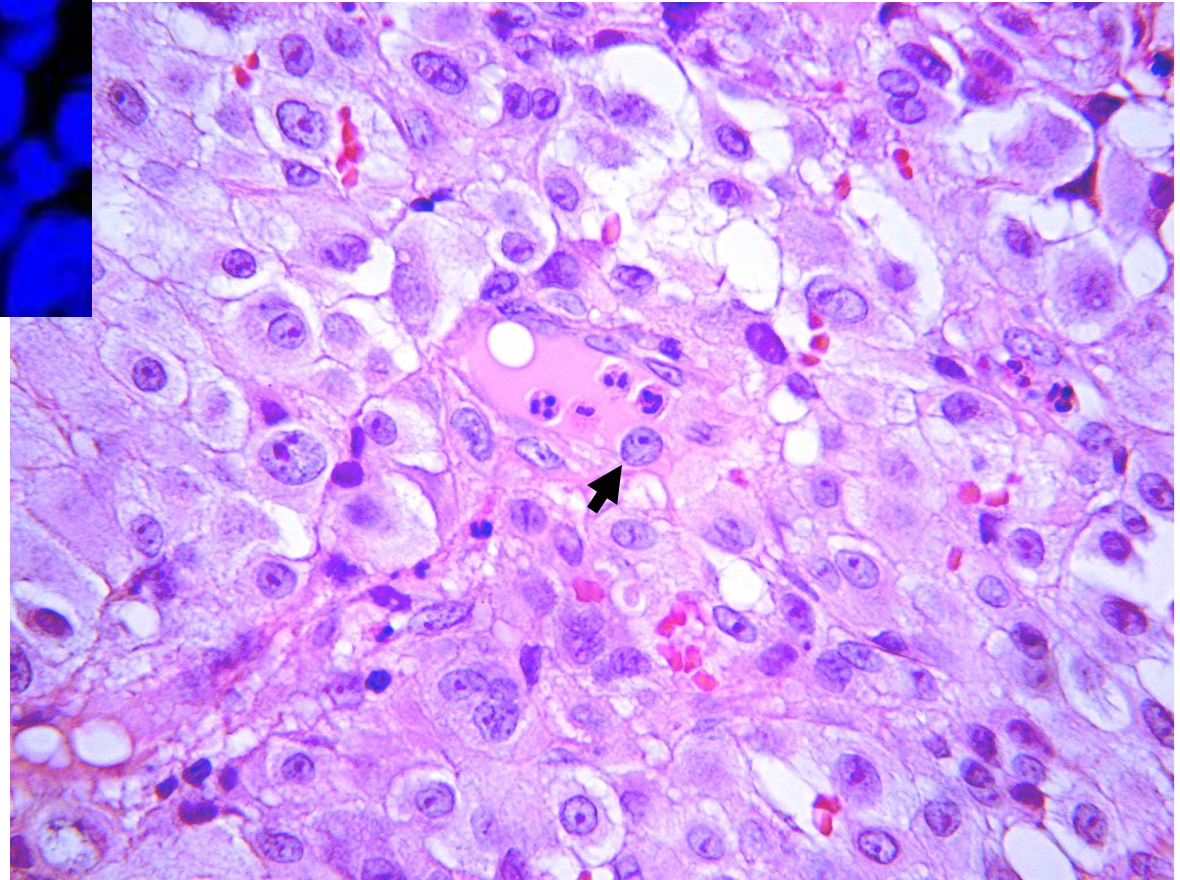
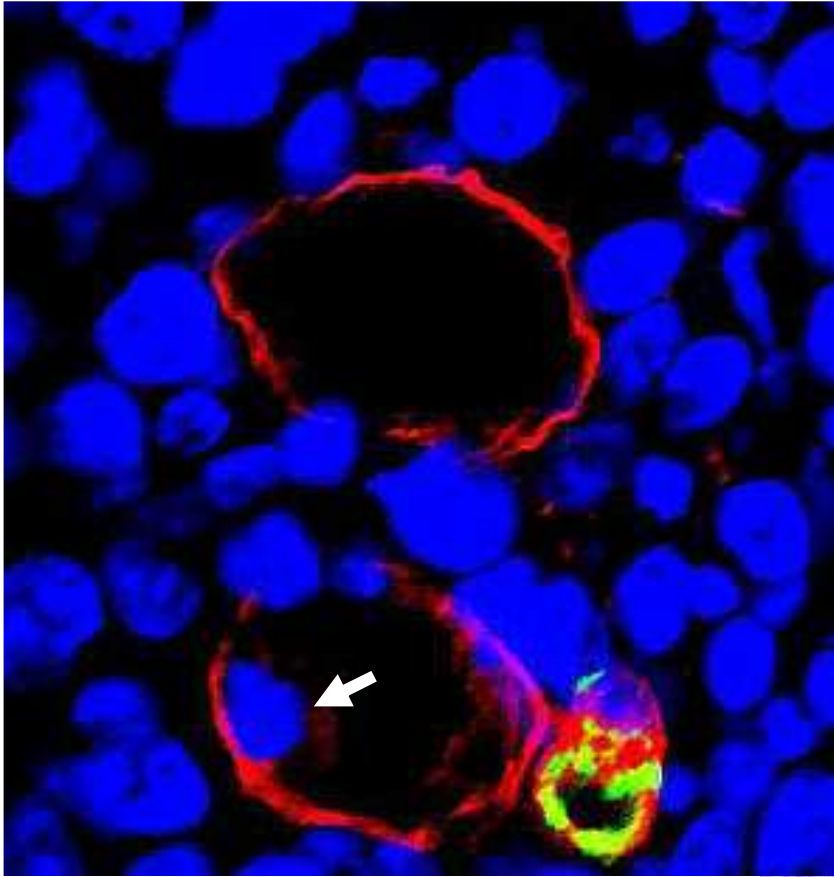
Hematogenic metastatic cascade (organ selectivity)

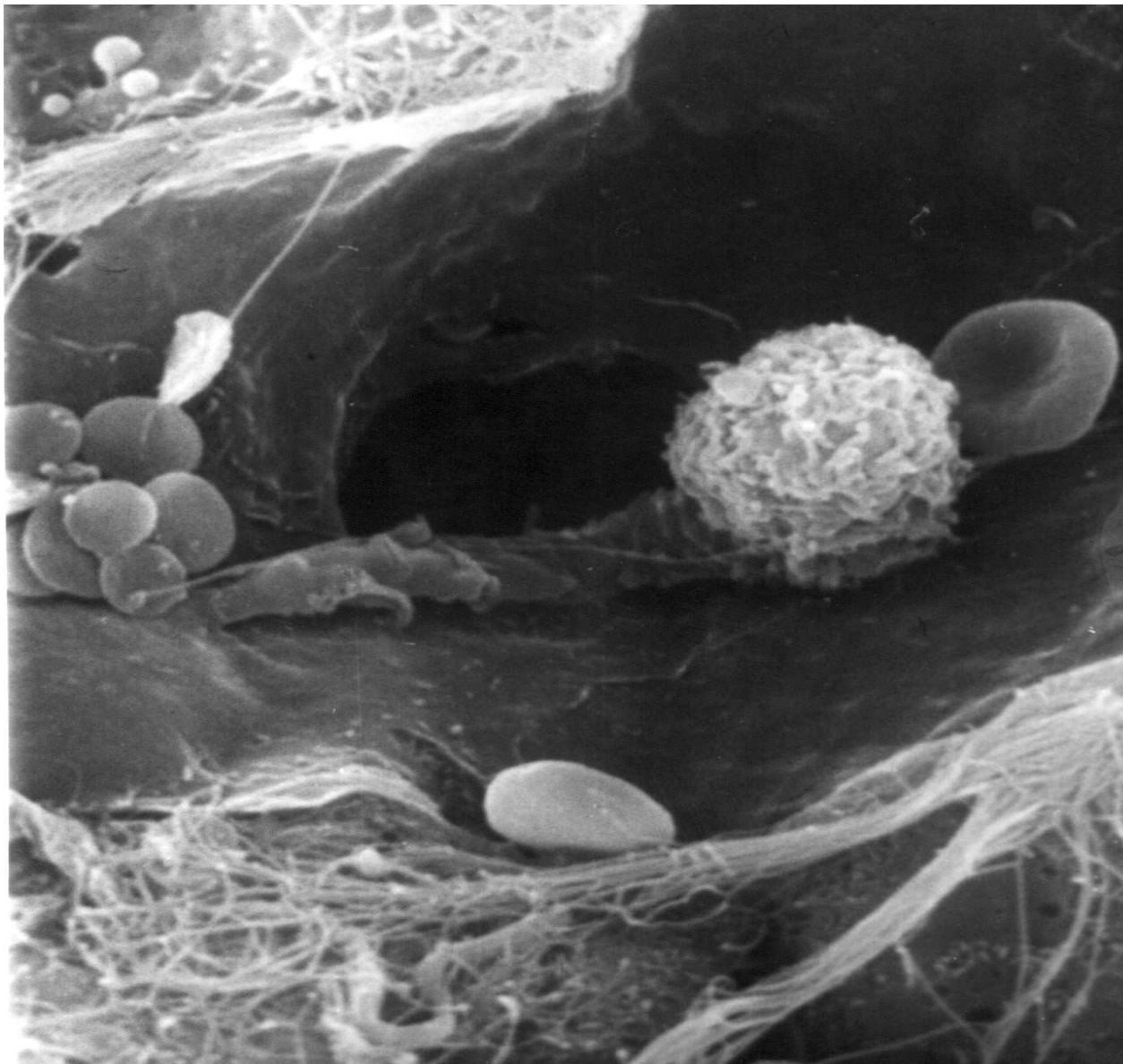
Metastasis maintenance genes

(LUNG) **Liver metastasis**



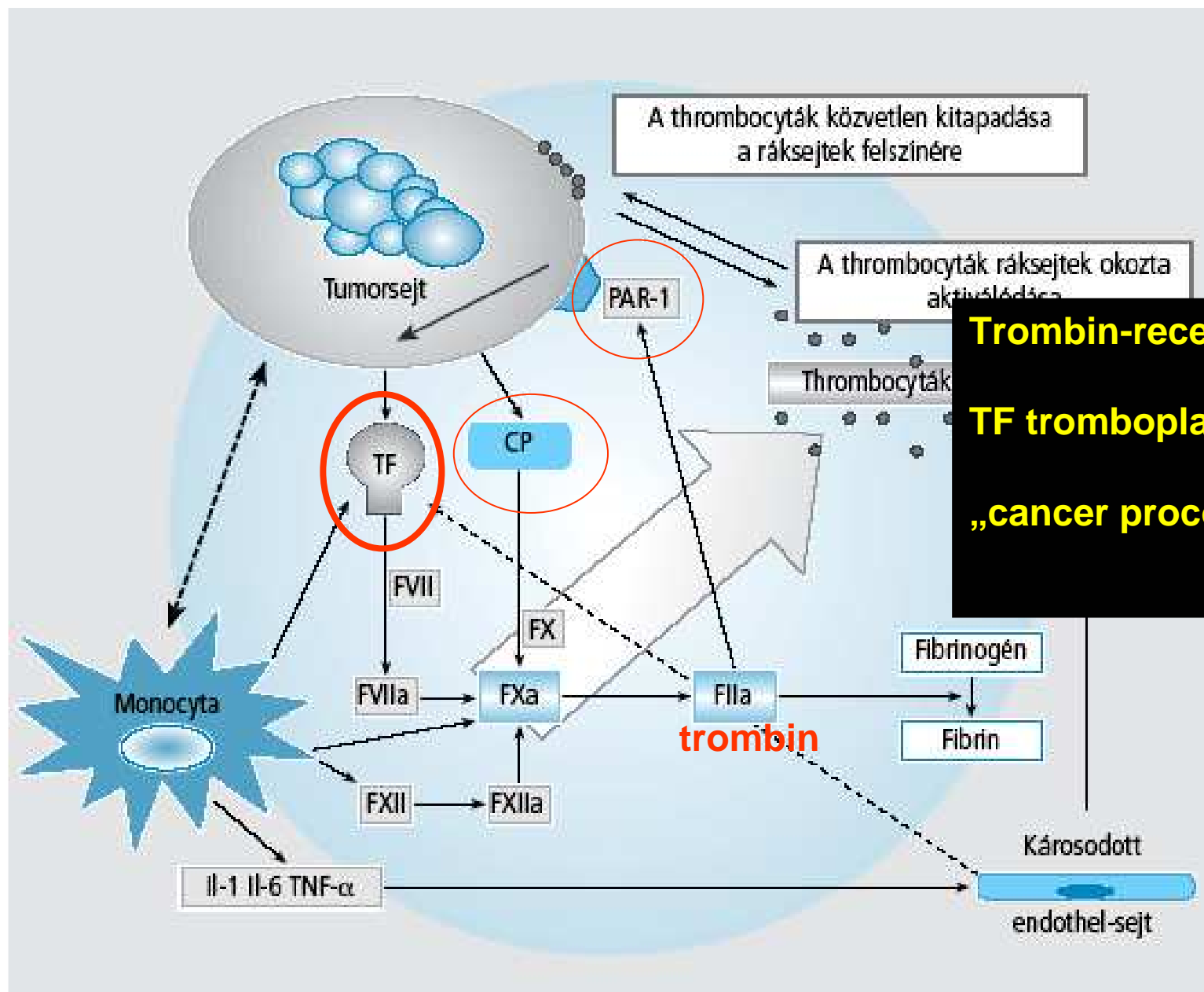
intravazáció





Vérkeringés - áttétképzés

Daganatsejtek prokoaguláns képessége



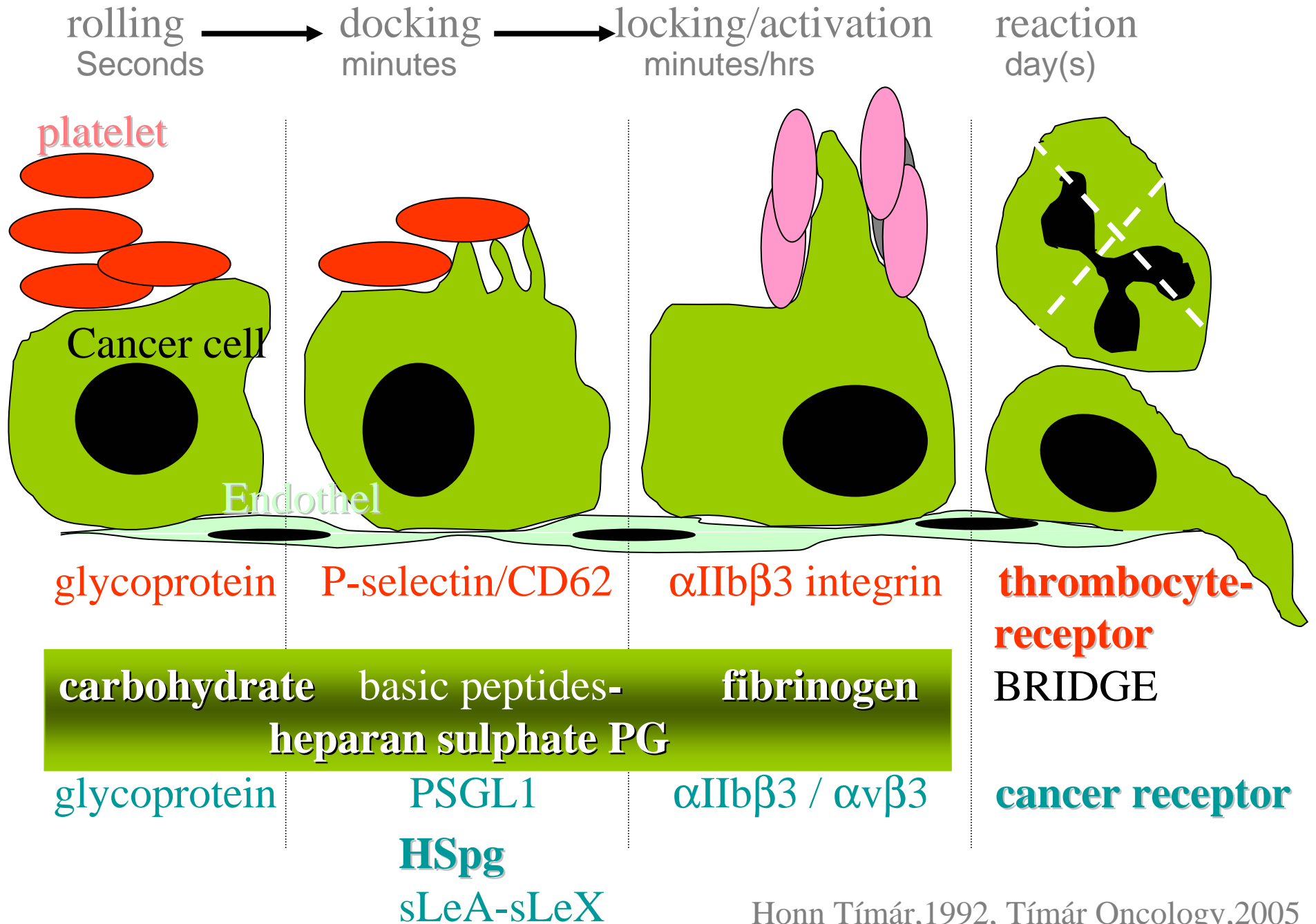
Trombin-receptor PAR1
TF tromboplasztin
„cancer procoagulant”

Invazív daganatsejt jellemzője

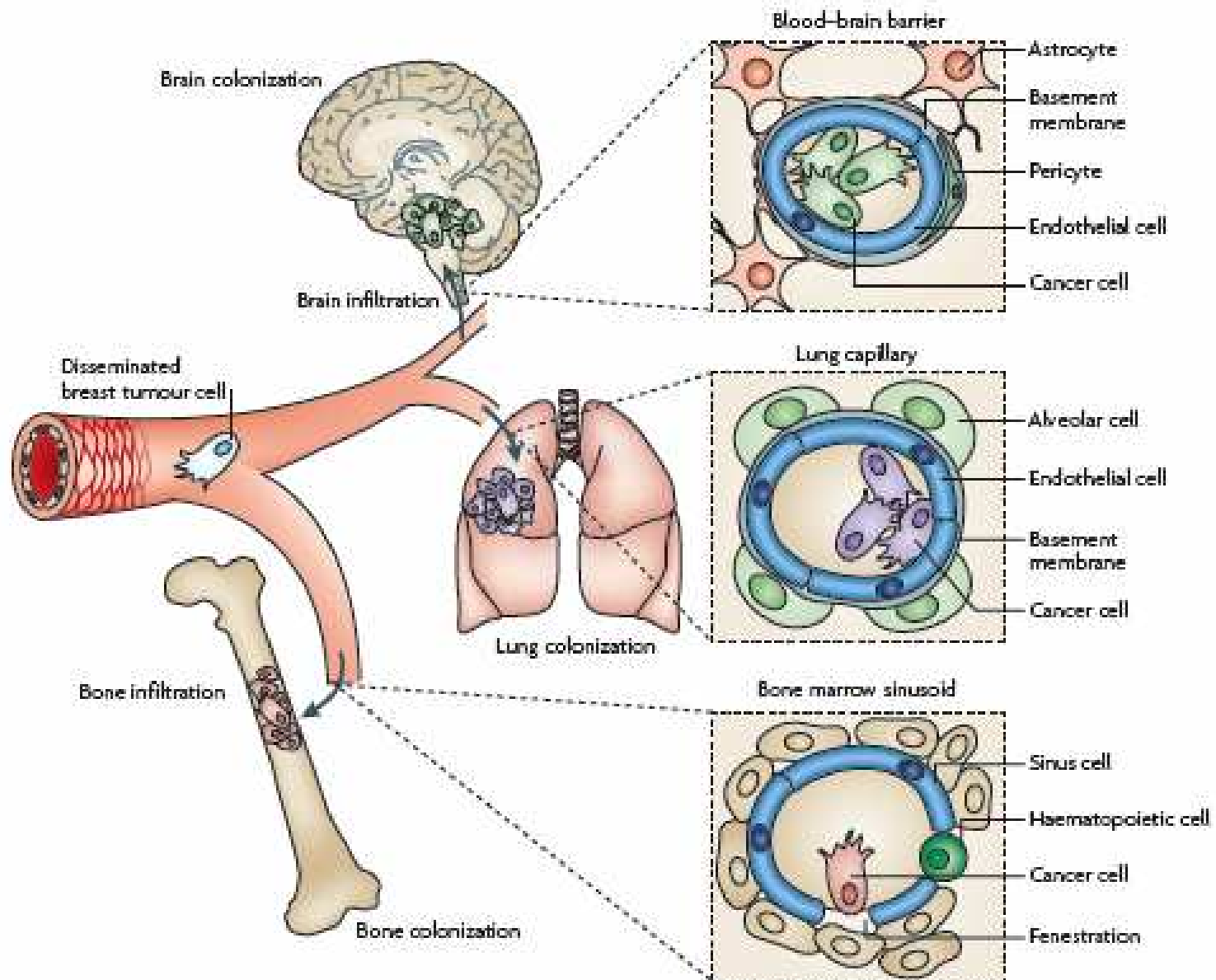
- **Matrix metalloproteáz termelés /TIMP hiány**
- **Cisztein proteáz: Cathepsin termelés /
steffin-hiány**
- **Szerin proteáz: uPA termelés / PAI hiány**
- **Plazmin-képződés..... (fibrinolízis)**

Trombocita gének daganatokban

- CD41 (GPIIb, integrin α IIb)
- Tr. 12-lipoxigenáz
- PECAM/CD31 (trombocita adhéziós molekula)
- Thrombin-receptor (PAR1-4)



Távoli szervi extravazáció



Az un. Metasztatikus bölcső

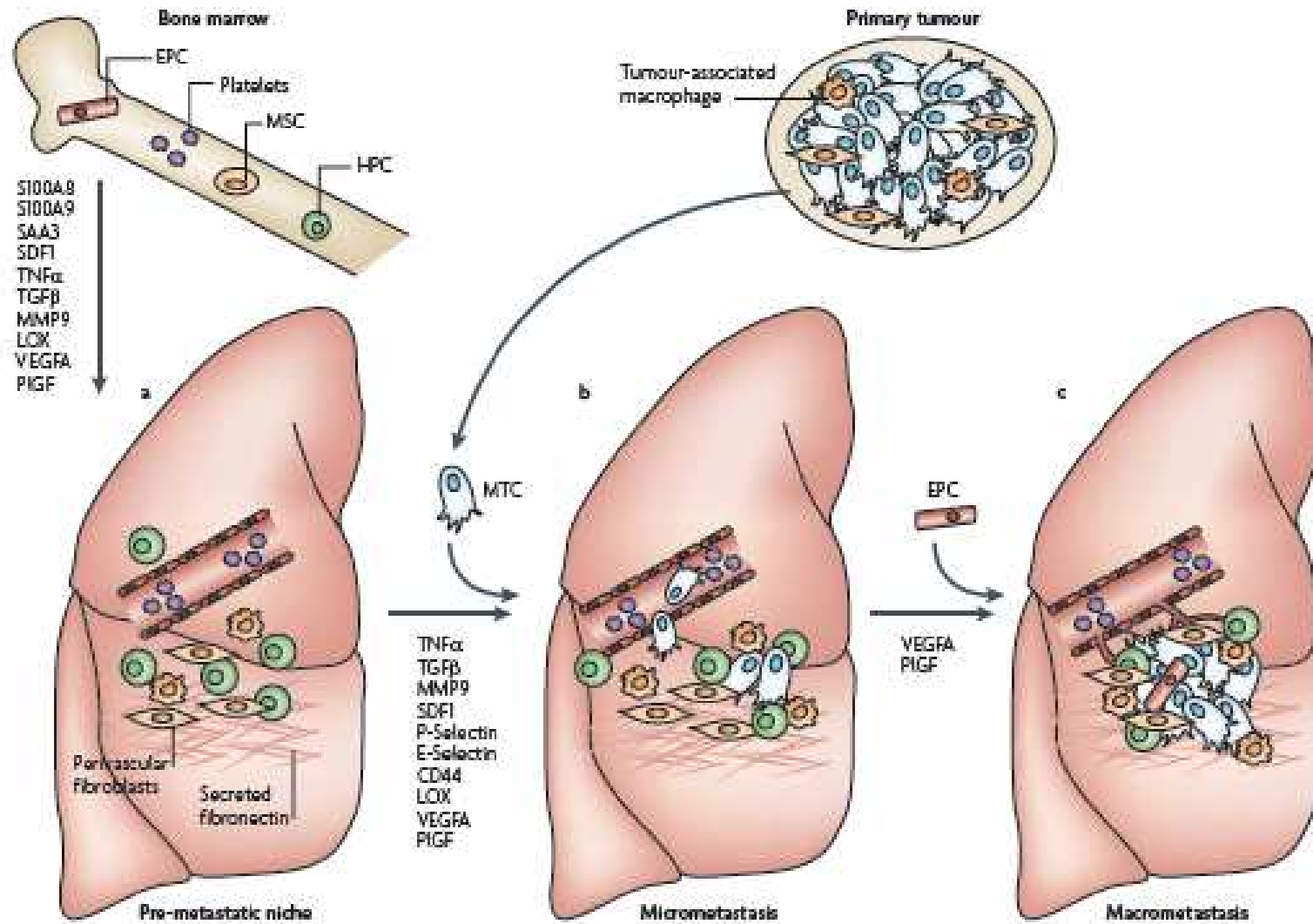
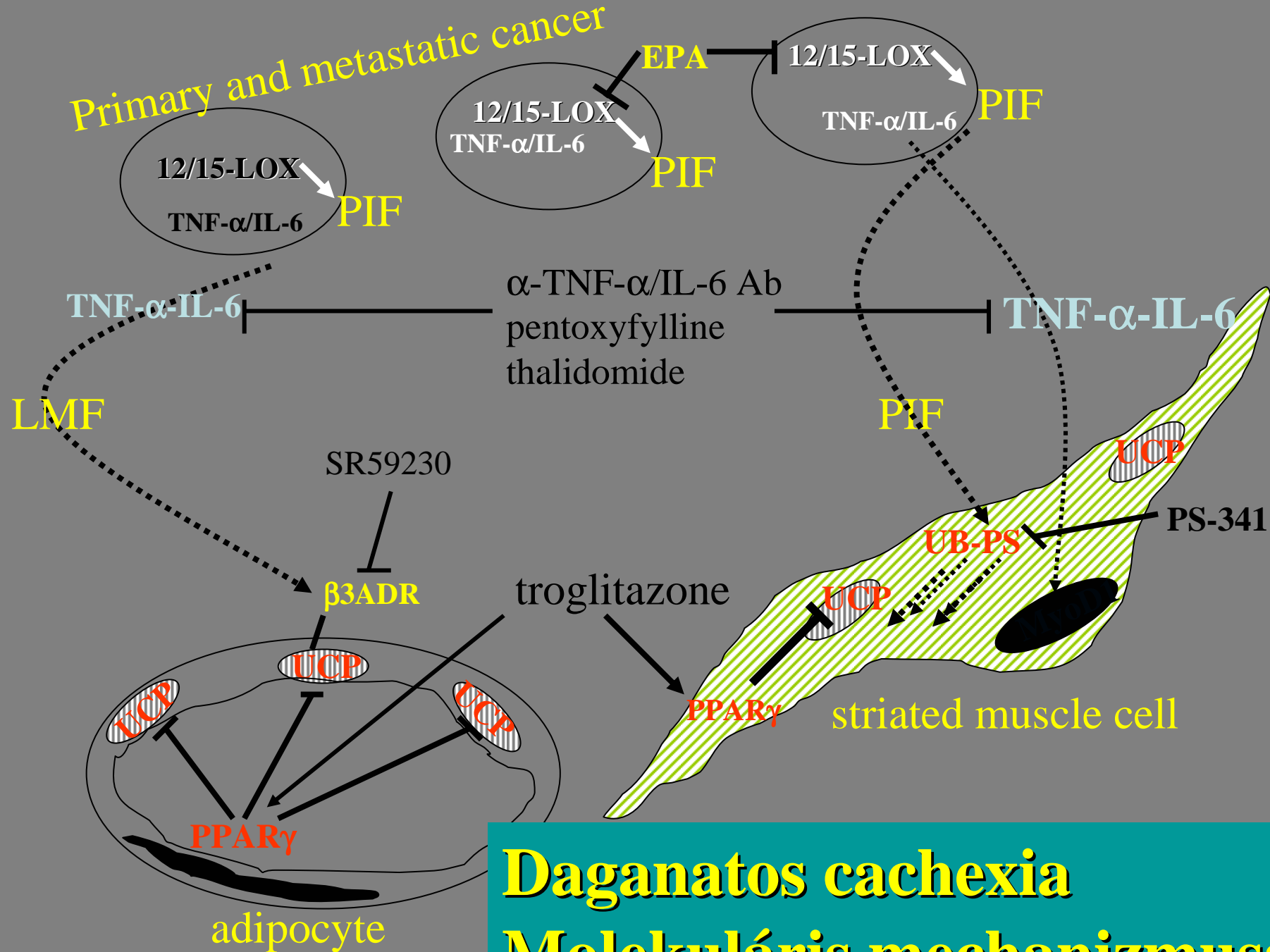


Figure 1 | A model of the evolution of a metastatic niche. This figure depicts the pre-metastatic, micrometastatic to macrometastatic transition.

metalloproteinase 9 (MMP9) and TGF β ^{140/144}. Activated fibroblasts, possibly derived from mesenchymal stem cells (MSCs), secrete fibronectin, an impor-

Primary and metastatic cancer



Daganatos cachexia
Molekuláris mechanizmusai

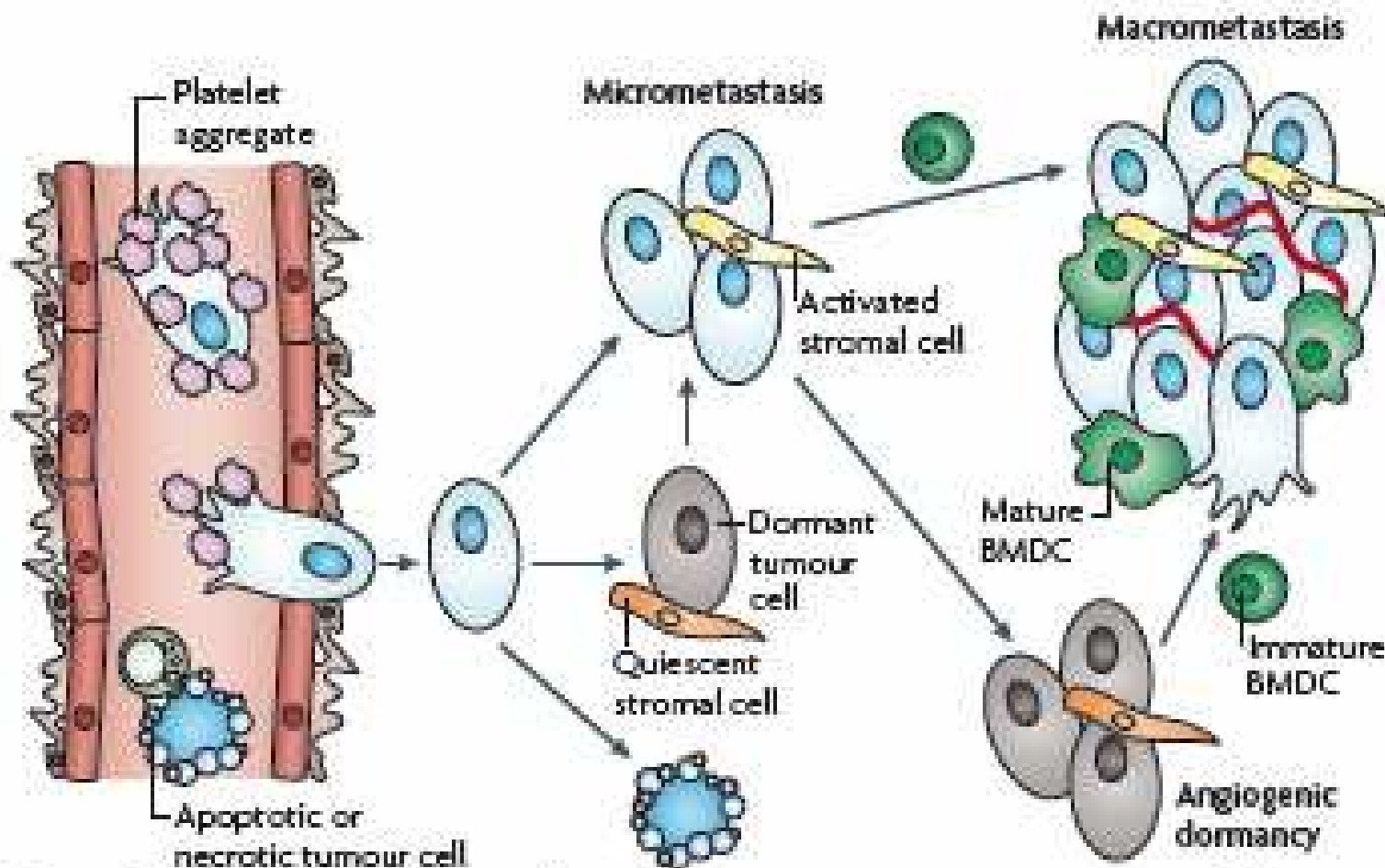


Figure 3 | The fate of tumour cells in the metastatic microenvironment. Following cancer cell intravasation, a series of rate-limiting steps affect the ability of these cells to establish secondary tumours in the metastatic site. At each step, the tumour cells can meet several different fates (death, dormancy or survival), which can be modulated by microenvironmental factors, including shielding by platelet aggregates in the circulation, the activation of resident stromal cells, and the recruitment and differentiation of bone marrow-derived cells (BMDCs).

Időbeli lefolyás

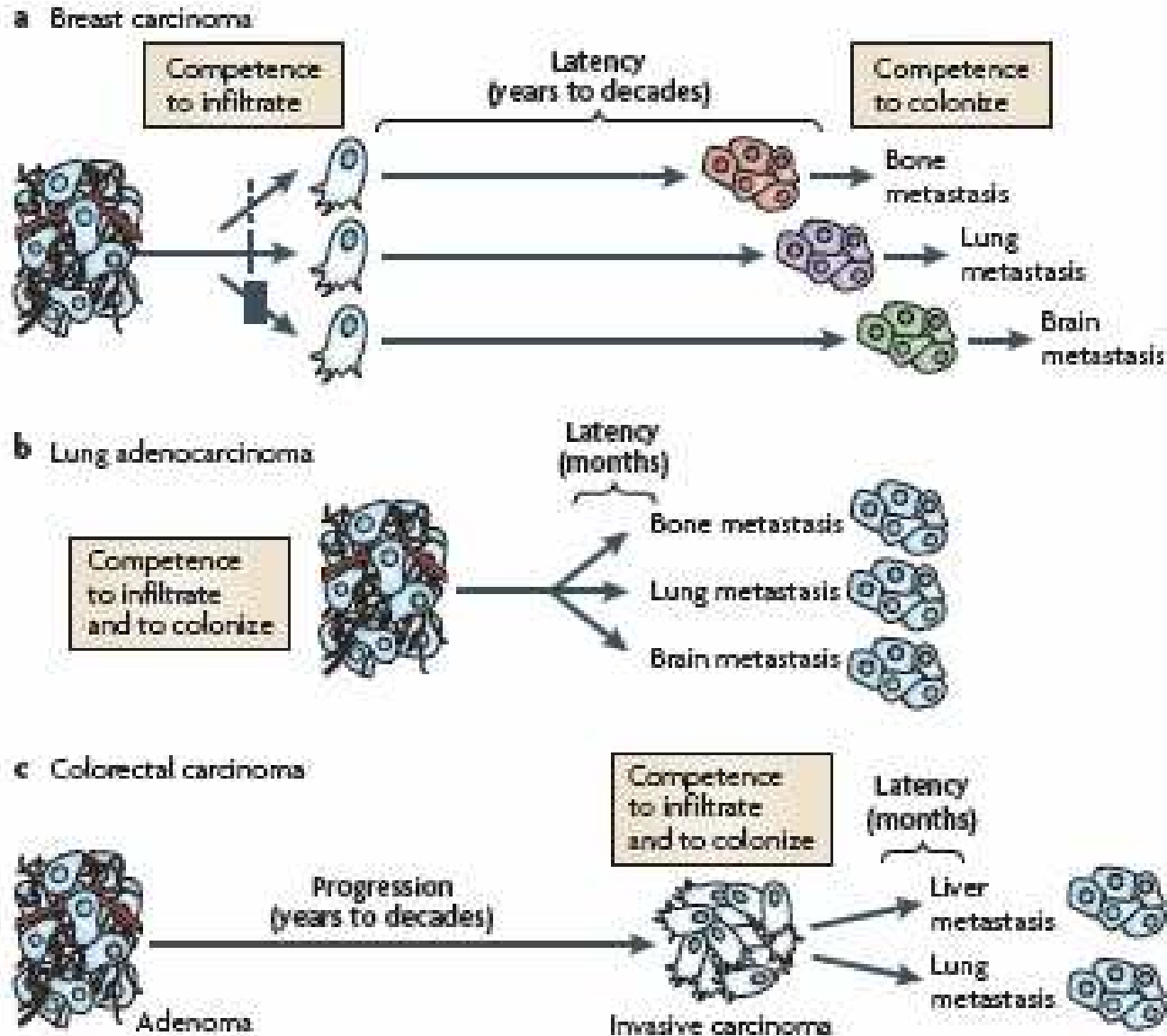
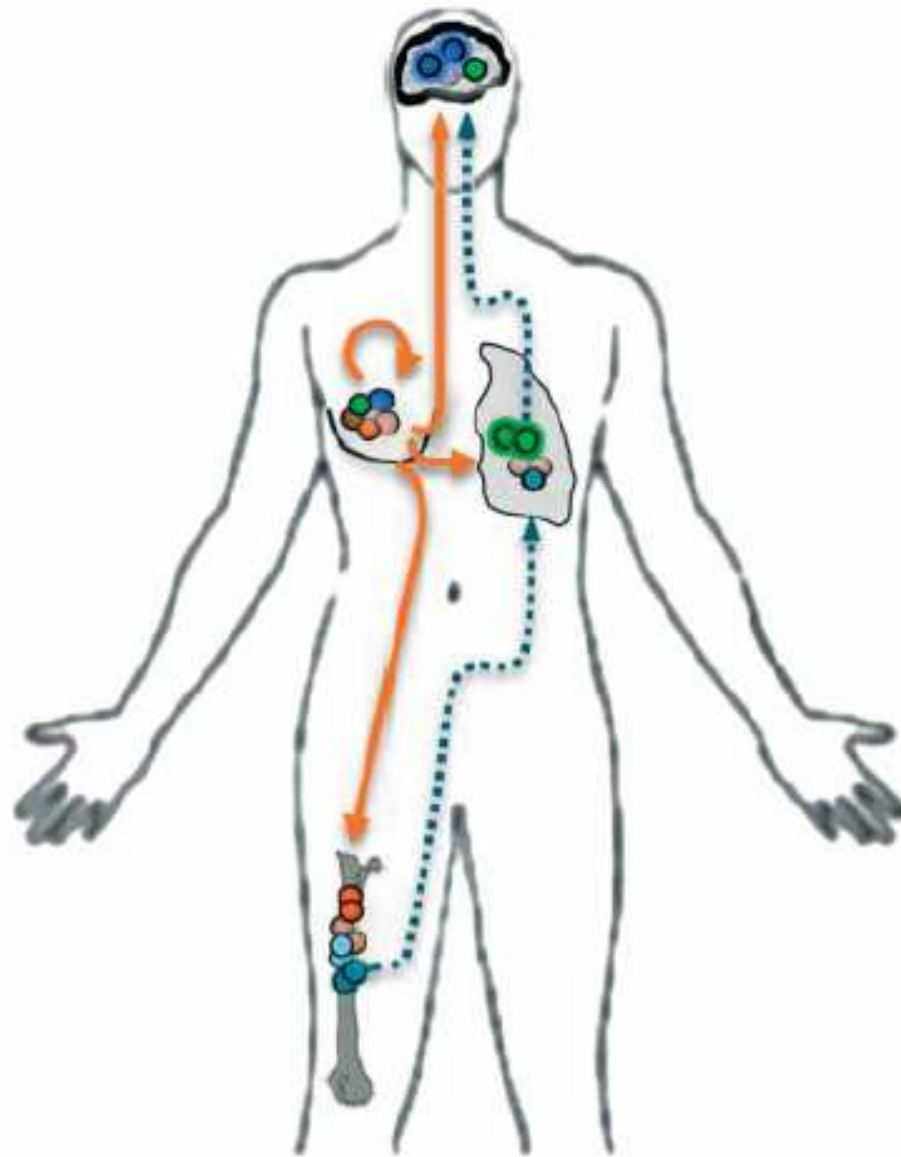
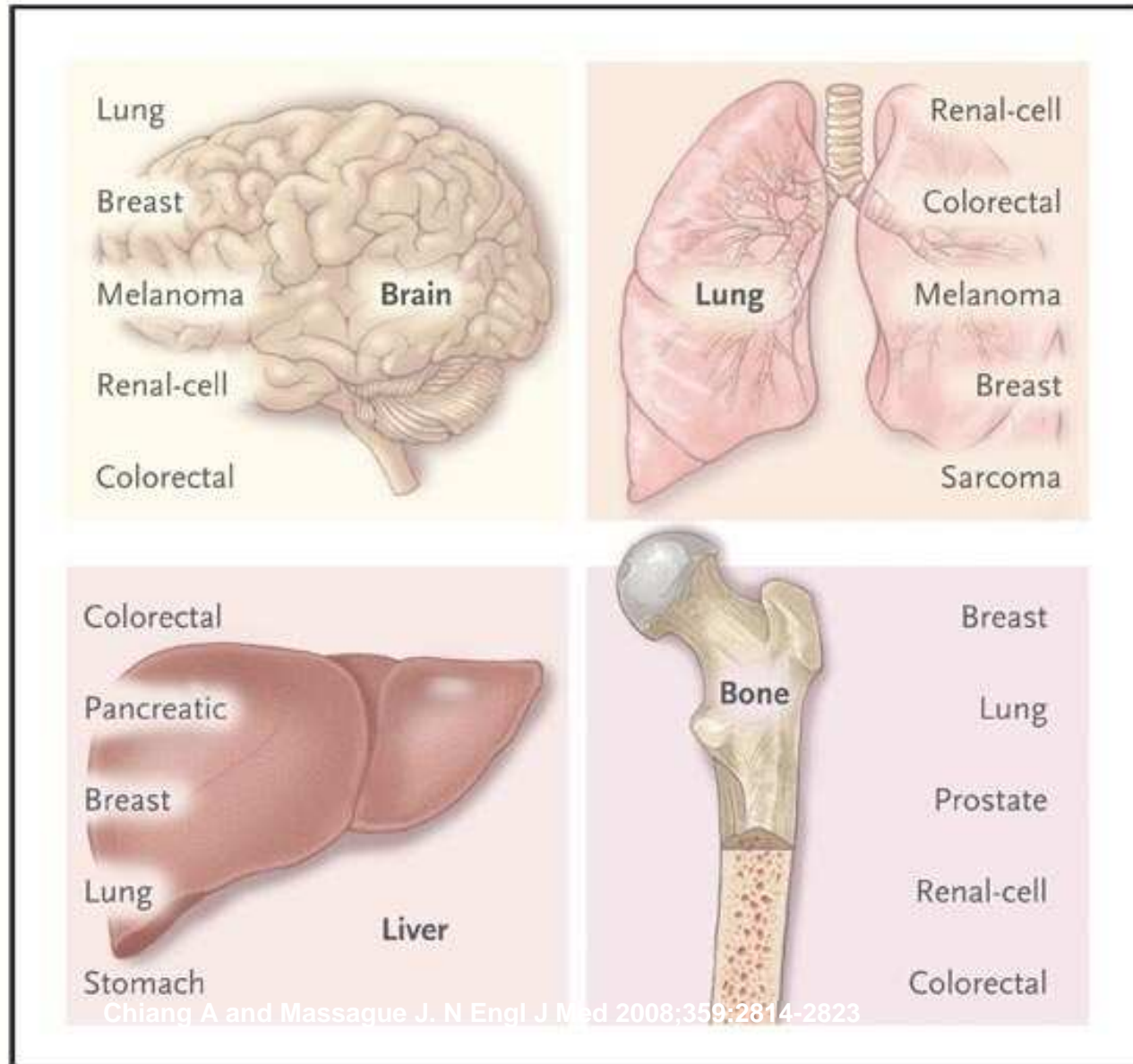


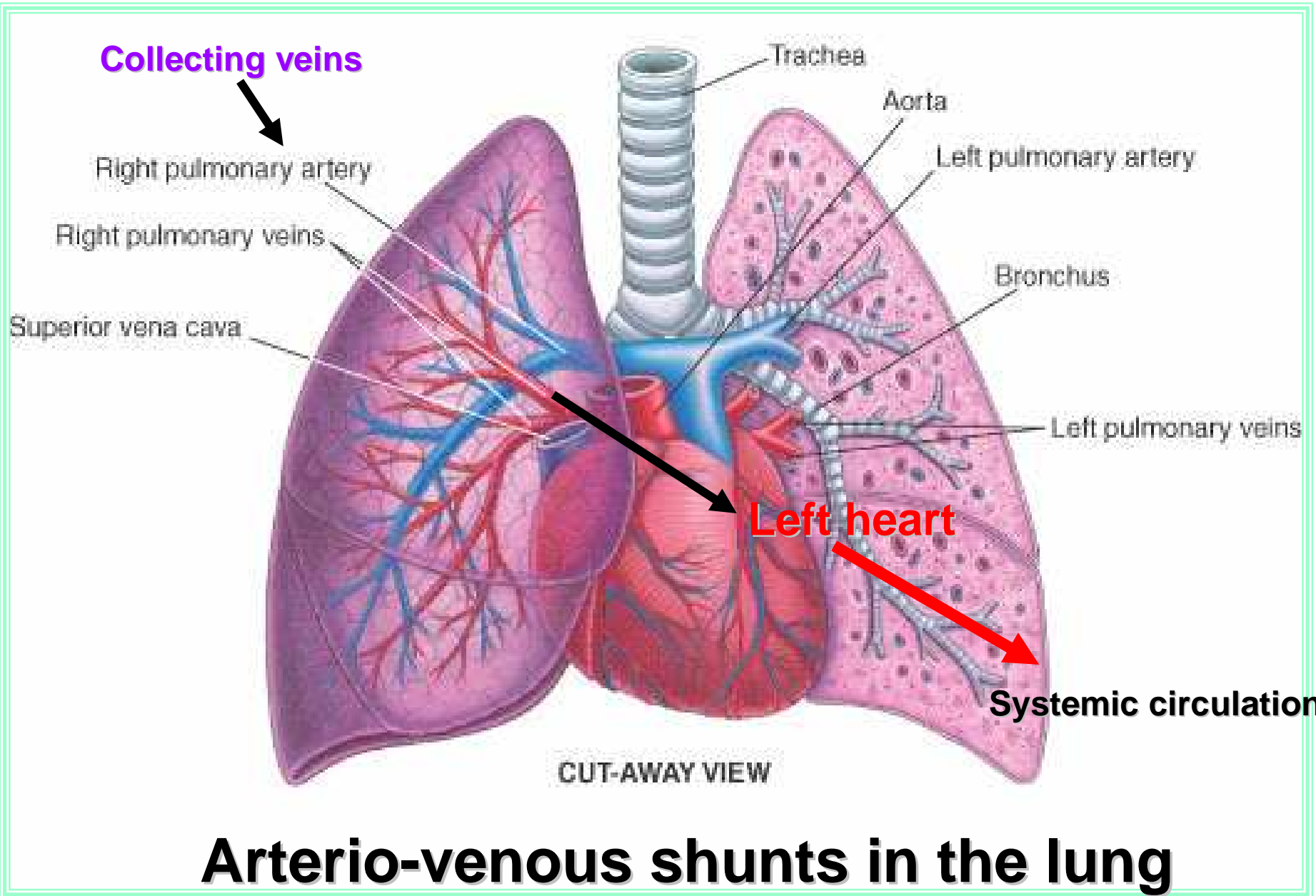
Figure 4 | The temporal course of metastasis. A model depicting the mode of



- Direct colonization
- ... Indirect dissemination

Szervspecifitás





Tüdőáttét képzés

- **Bármelyik rosszindulatú daganat**
Superior/inferior v. cava.....

(Limfatikus disszemináció d. thoracalison
át v. cava superiorba vezet.....)

Emlőrák tüdőáttétképzéséért felelős génmintázata

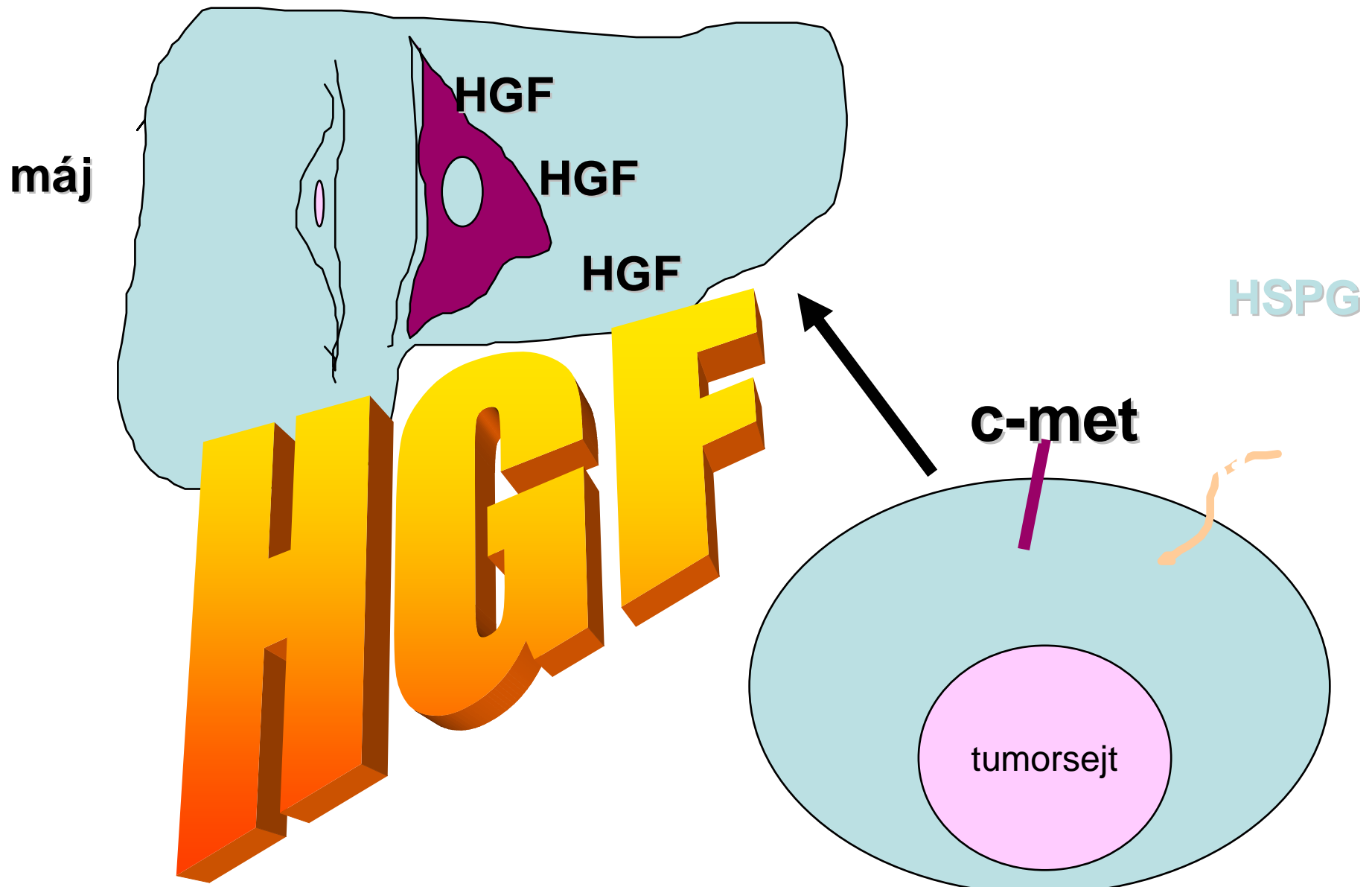
- Desmocollin2 (sejtadhézió)
- UDP glikoziltraszferáz8 (glikoszfinbolipid szintézis)
- Integrin β 8 (matrix adhézió)
- Fermitin-1 (sejtadhézió)
- Landemaine et al. CR, 2008
- Epiregulin (EGFR ligand)
- COX2
- MMP1/2 matrix metalloproteázok
- ANGPTL4 angiogén citokin
- Massague et al. NEJM 2008



Májmetasztatikus rákok

- Vastagbélrák (rectum alsó harmad....NEM, **tüdő**)
- Gyomorrák(portal vein)
- Pancreasrák (splenic vein/portál vein)
- (**v. portae**)
- Malignus melanoma (**arctiális**)
- Bármely rosszindulatú daganat....(**arteriális**)

Ubiquiter paracrín sejtmozgás-reguláló:



Csontáttétképző daganatok

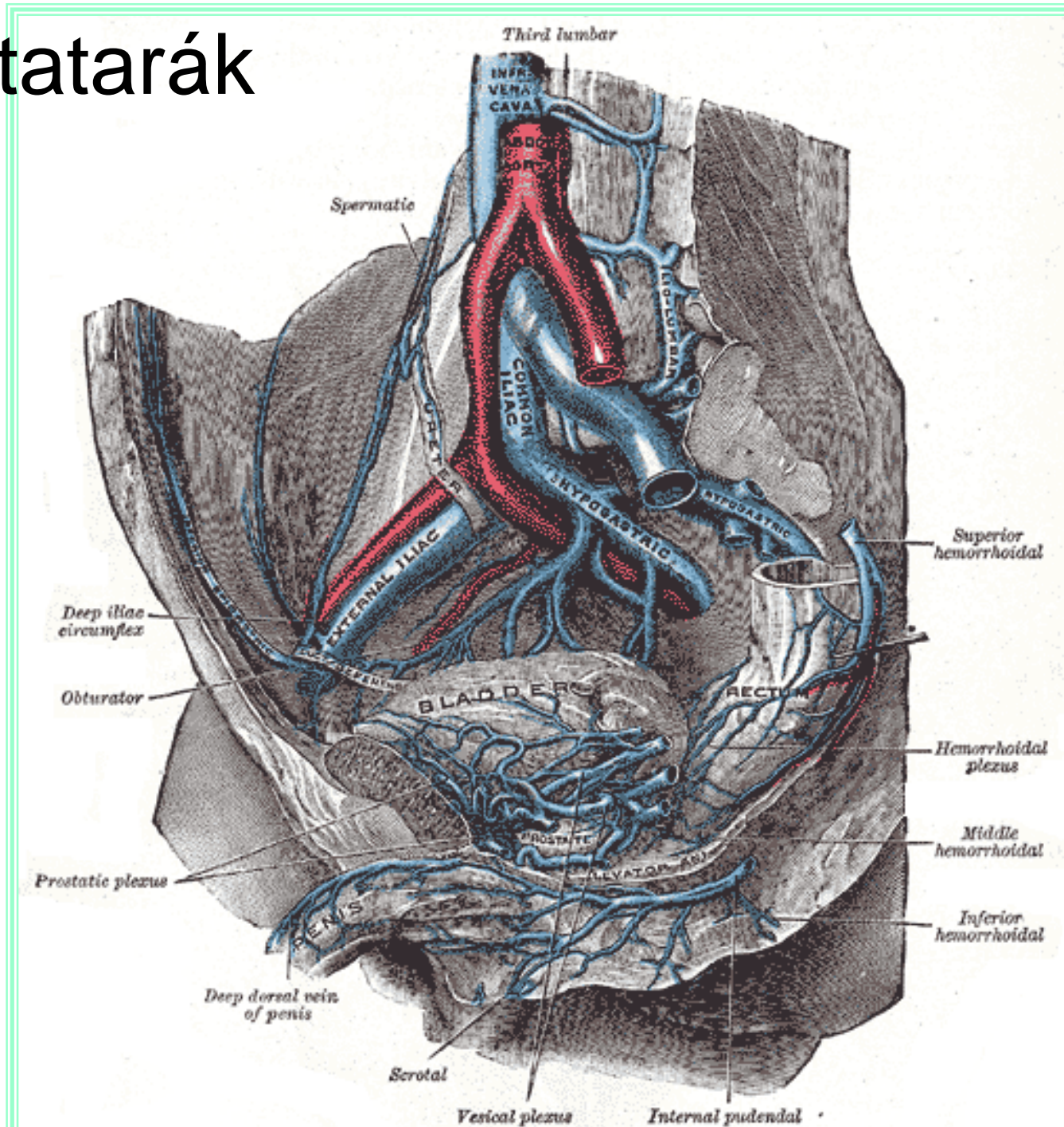
- Prostatarák
- Emlőrák
- Tüdőrák
- Vese rák
- Pajzsmirigy rák

Közös:

bone matrix protein termelés

Arteriális disszemináció: kivéve prostatarák

Prostatarák



BONE-Metastazis

- Periprostatic veins
- Batson veins
- v. vertebrae

Extravazáció
(subendoth. BM) $<10^2$ (angiogenesis)

Adhézió
Degradáció
Migráció

Keringés
 10^{6-7}

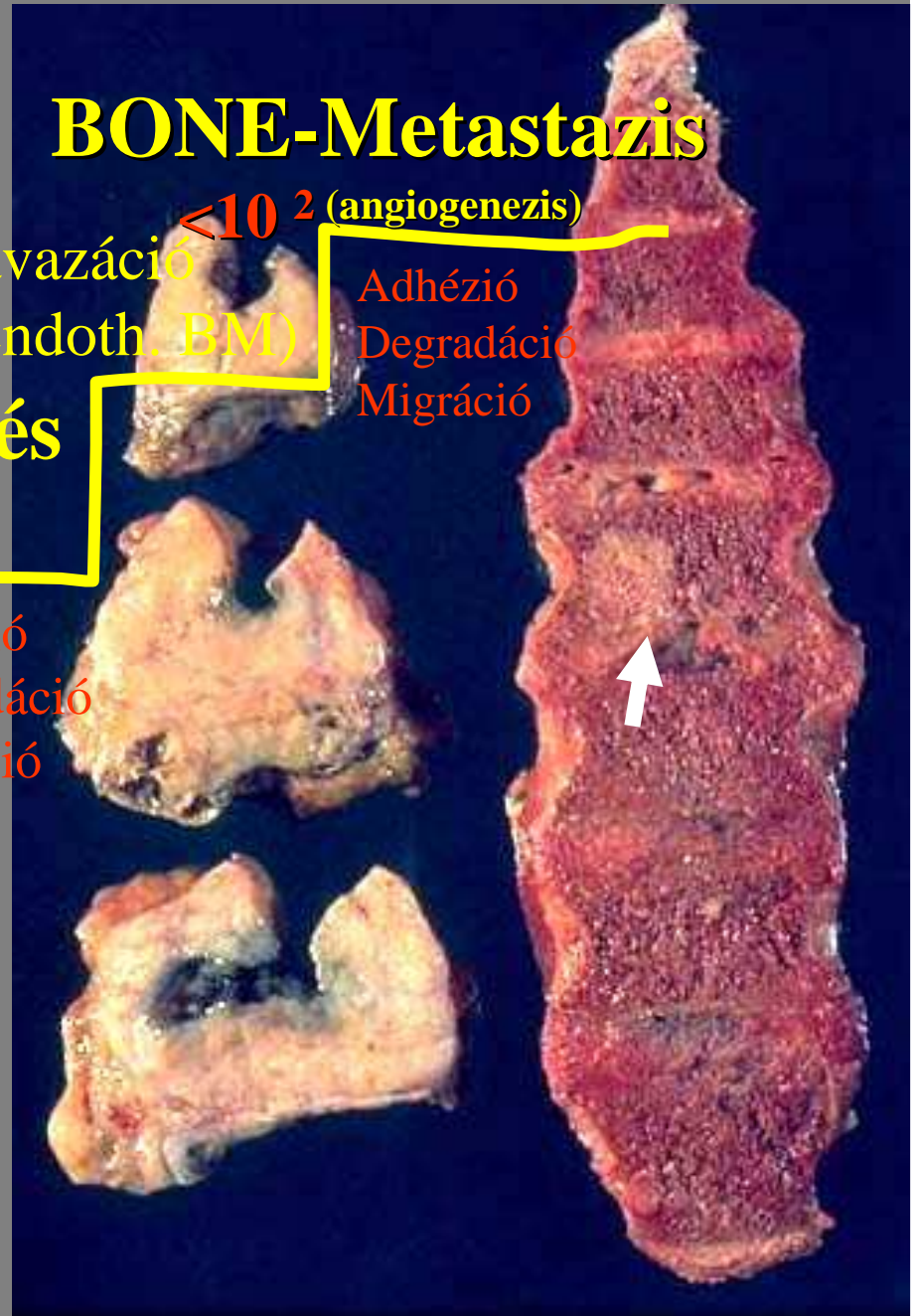
Intravazáció
(subendoth. BM)

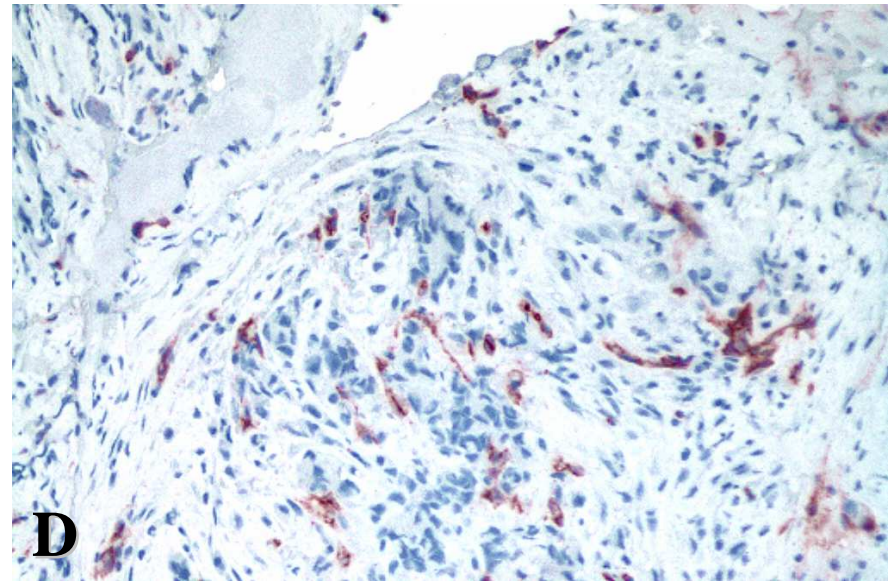
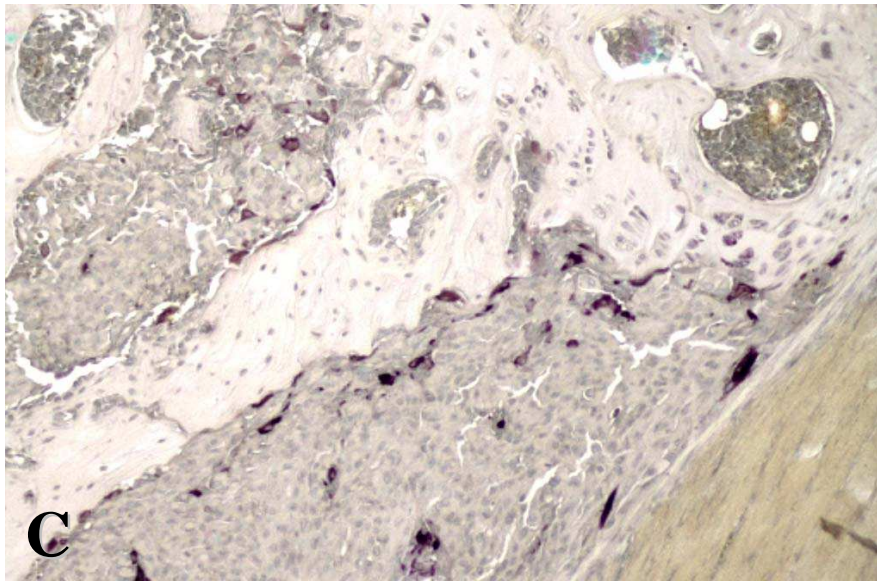
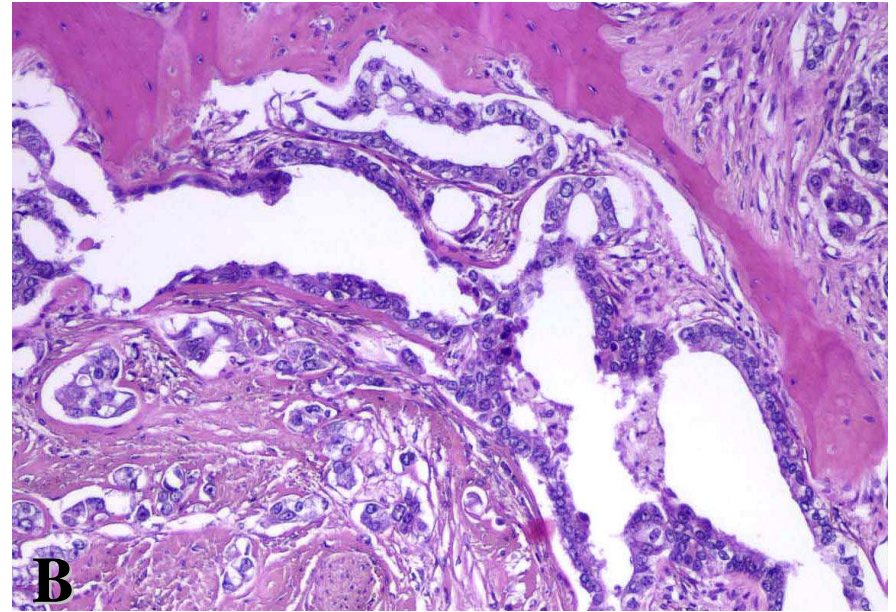
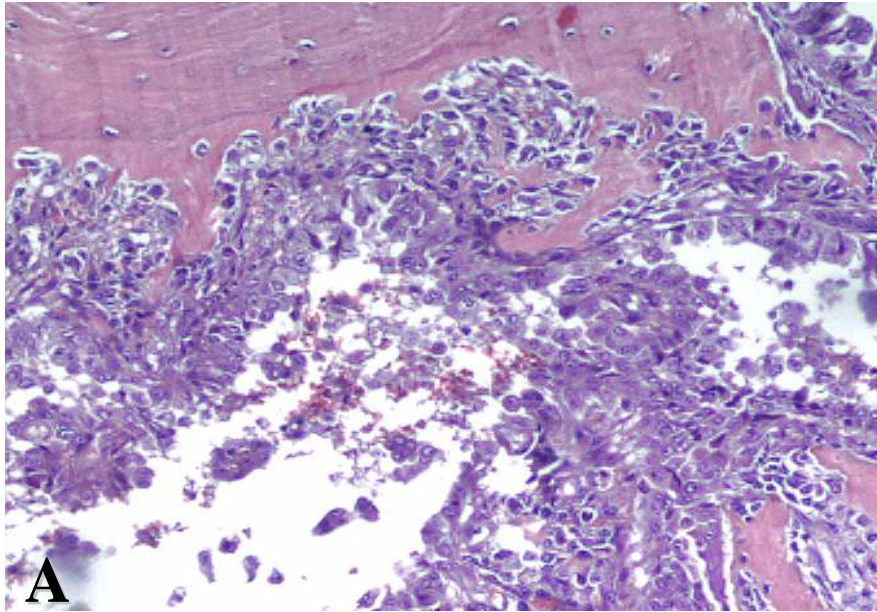
Adhézió
Degradáció
Migráció

Lokális invázió
(BM)

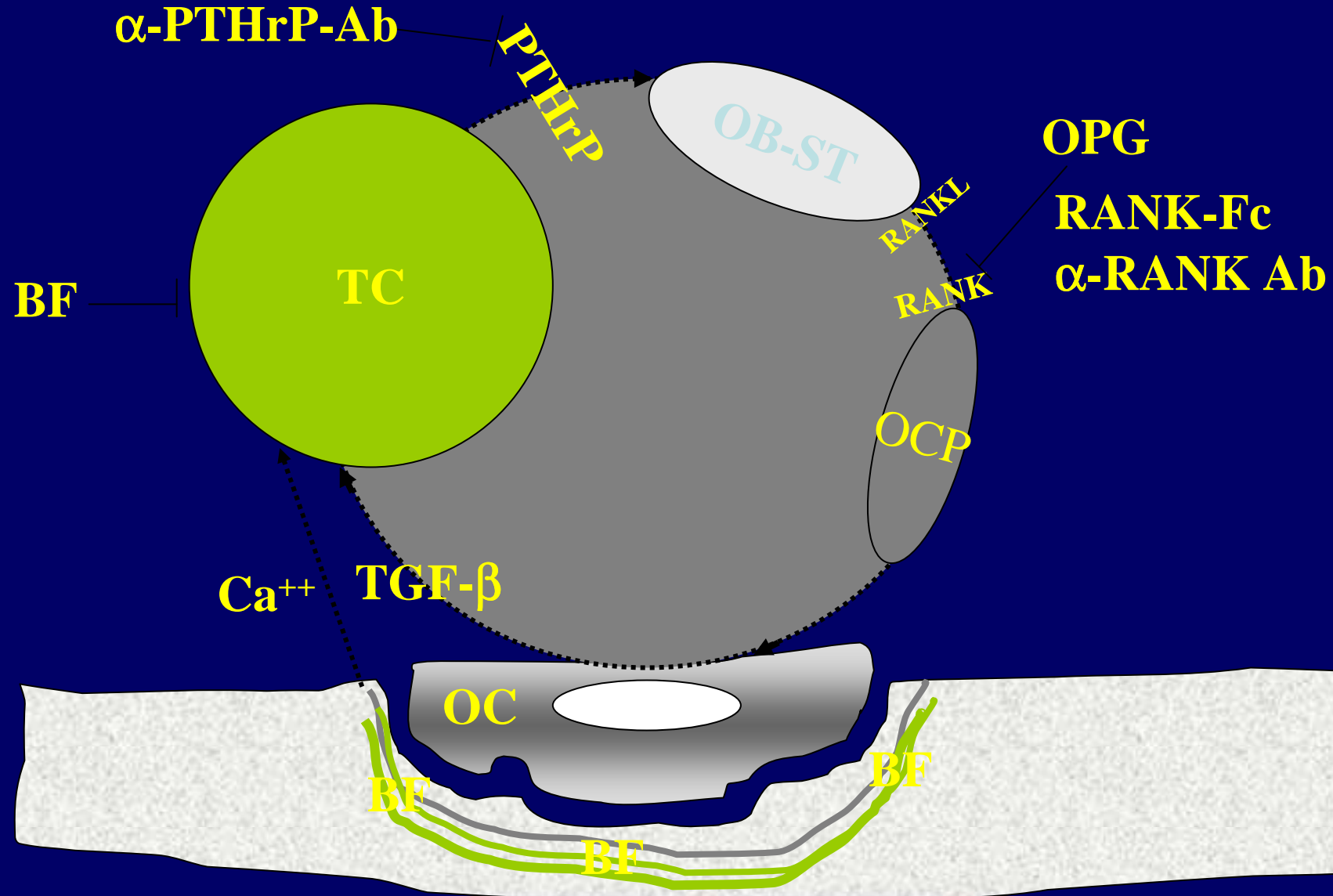
Adhézió
Degradáció
Migráció

10^{9-11}
Prostate cancer
(angiogenesis)

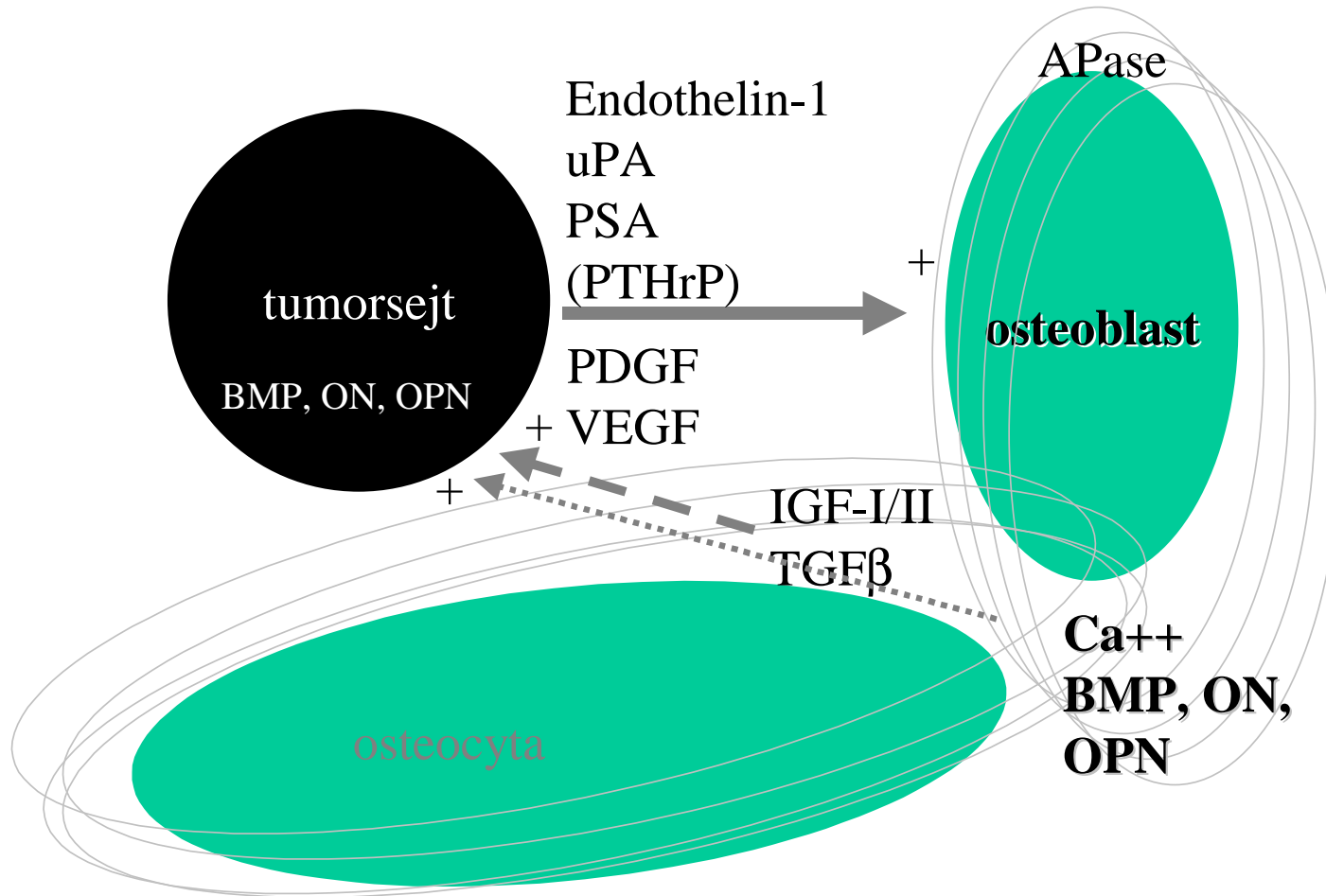




Molecular targets in bone metastasis



Osteoplasticus csontáttétképzés



Agyi áttétképzés

- Emlőrák
- Tüdőrák
- Veserák
- Malignus melanoma

Arteriális disszemináció

Emlőrák agyi áttétképzéséért felelős gén mintázat

- COX2
- Hb-EGF EGFR ligand.....
- ST6GALNAC5 szialil-transzferáz
- MMP1 metalloproteáz
- ANGPTL4 angiogenezis
- Bos et al. Nature, 2009

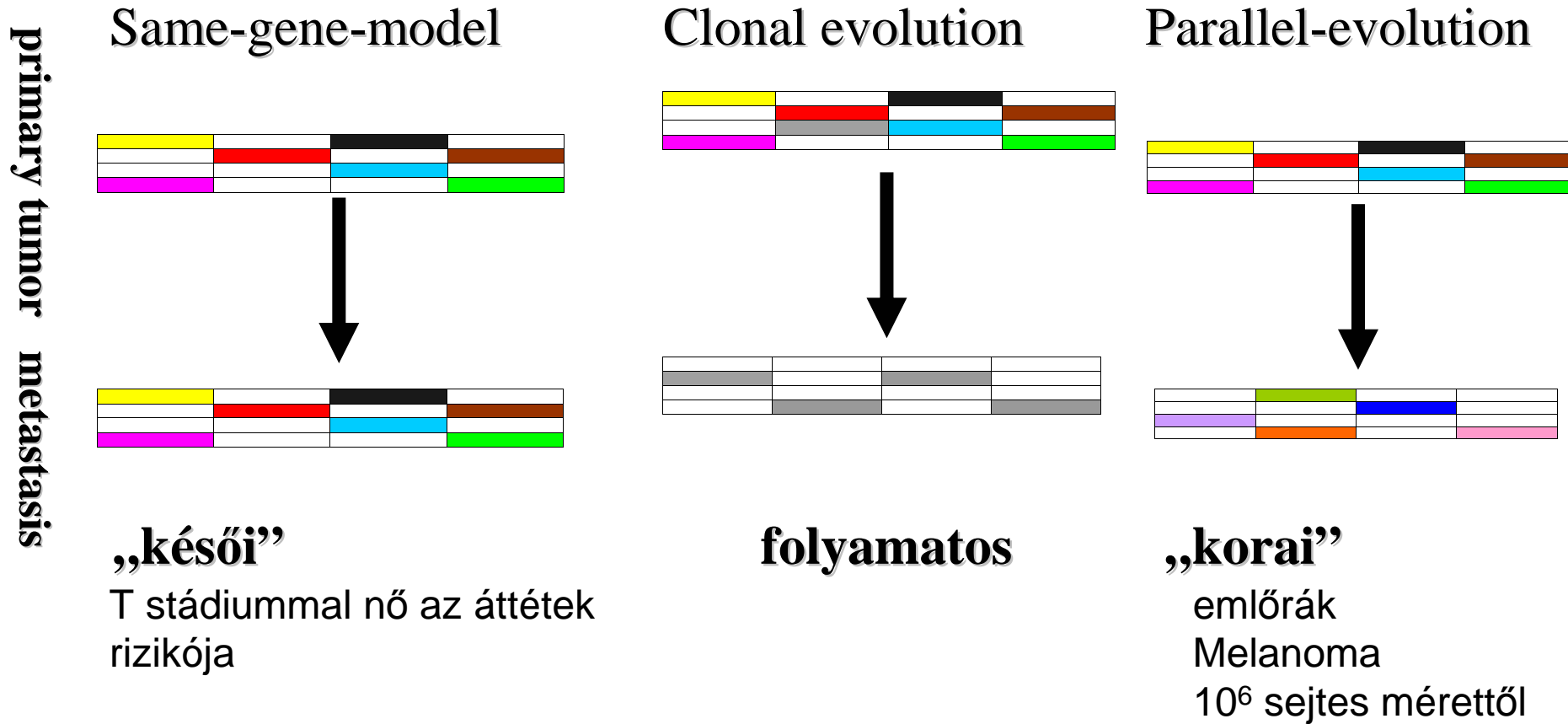
Meta-gének

- CD44v6/v3
- NEDD9: FAK szabályozó.....
- **EMT szabályozók**:epithelial-mesenchymal transition
- **TWIST tf (bHLH)**
- E47/E2A (bHLH)
- SIP1, Slug, Snail (Zn finger típus)
- FOXC2
- goosecoid

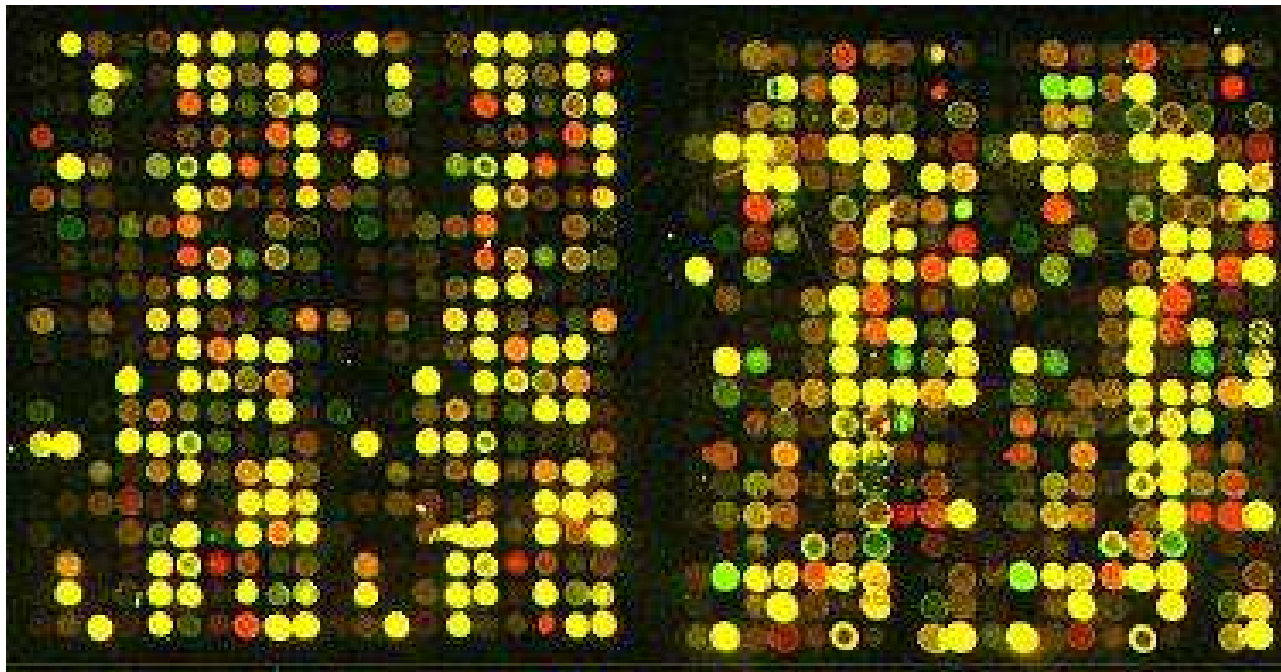
Meta-szuppresszor gének

- BRMS1 (kromatin remodeling), gap-junction kommunikáció
- CRSP3 tf
- KAI1/CD82 sejtadhéziós molekula (EGF antagonist)
- KISS1 (metastin): a GPCR45 ligandja (DRIP130 tf)
- E-cadherin (CDH1): CAM
- RhoGDI-2 : Rho gátló
- MAPK gátlók: NM23(NDPK), VDUP1, MKK4

Az áttétképzés 3 genetikai modellje

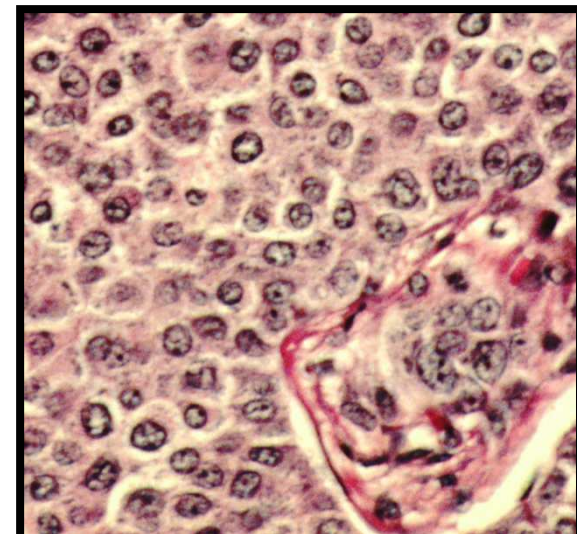
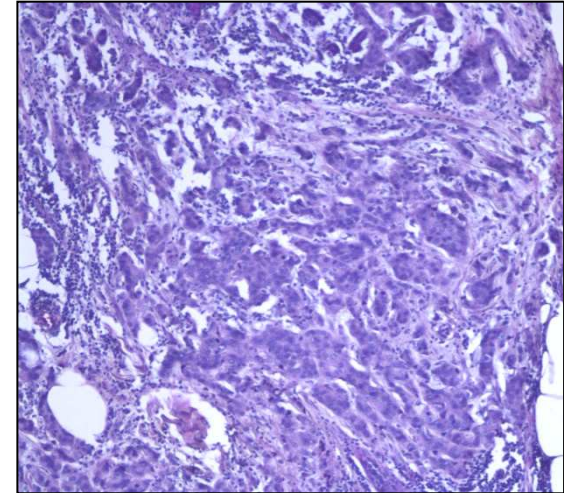


Prognosztikus genomika



Az emlőrák szövettani típusai

- Invazív ductalis rák IDC (75%)
- Invazív D/L rák (7%)
- Invazív lobuláris rák (8%)
- Colloid carcinoma (2.4%)
- Medulláris carcinoma (1.2%)
- Inflammatorikus carcinoma (1.5%)
- Tubuláris carcinoma (1.5%)
- Papilláris carcinoma (1%)



Prognosztikus patológia/molekuláris

Mikro-/makro-array

(jobb mint az Anjuvant-Online prognosztika)

- 1./ Mammaprint-70 gén (Amszterdam)
- 2./ Rotterdam-76 gén
- 3./ OncotypeDX-21 gén (MD Anderson)
- 4./ Gene Expression grade index 97-gene

MINDACT trial
Transbig trial
TAILORX trial
GR2-BRC

(3 gén átfedés?????)

Genetika:

Her2, (GRB7)

Hormonreceptor:

ER, PgR, BCL2, SCUBE2

Prolif

ki67, STK15, survivin, ciklinB1, MYBL2

Proteolízis

stromelysin, CatL2

Egyéb...

GSTM1, BAG1, GAPDH (hypoxia), RPLPO, GUS, TRFC...

Oncotype RS: N0/ER+BRC

- 0-100%, a 16 gén mRNS expressziójára alapozva
 - 0-18%= low risk
 - 18-31%= intermedier risk
 - 31- %= high risk
- Calculation: RSu: $(+0.47 \times \text{GRB7score} - 0.34 \times \text{ERscore} + 1.04 \times \text{prolif score} + 0.1 \times \text{inv score} + 0.05 \times \text{CD68} - 0.08 \times \text{GSTM1} - 0.07 \times \text{BAG1})$
- 10 éves túlélés:
- low 6.8%, intermed 14.3%, high risk 30.5% (p+)

Risk assessment/BRC-N0

	70 gén mammapri nt	76-gén	GGI
	HR	HR	HR
életkor	1.51	1.78	1.73
T (cm)	1.3	1.27	1.22
ER status	0.82	0.6	0.78
grade	0.93	1.51	0.75
Risk-gene	7 1	3 39	6 42