

# A myofibroblastok szerepe a vastagbél gyulladáson és daganatos folyamataiban

VALCZ GÁBOR<sup>1</sup> ■ KRENÁCS TIBOR DR.<sup>2</sup> ■ MOLNÁR BÉLA DR.<sup>1,3</sup>  
TULASSAY ZSOLT DR.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A vastagbél stromasejtjeinek és az azokat körülvevő mikrokozmoszoknak elsődleges szerepe van a gyulladáson folyamatok szabályozásában, a tumorok kialakításában és az áttétek képzésében. A gyulladáson folyamatokban és az azt követő szöveti regenerációban alapvető jelentőségűek a myofibroblastok, amelyek által termelt molekulák hatnak az immunrendszer sejtjeire és a hámsejtek proliferációjára. A daganatok myofibroblastokat aktiválhatnak, amelyek fokozott és megváltozott regulátoros ligand (citokin, kemokin, kemotaktikus és növekedési faktorok) termelése összejt-aktiváción keresztül a hámsejtek kontrollálatlan szaporodásához vezethet. Dolgozatunkban a myofibroblastokkal kapcsolatos tudnivalókat foglaljuk össze, és ismertetjük szerepüket a gyulladáson és a neoplasztikus folyamatokban.

**Kulcsszavak:** myofibroblast, carcinomához kapcsolódó fibroblast, tumorképződés

## Role of myofibroblast in inflammatory bowel disease and tumor genesis

Stroma cells with the microenvironment around them have primary role in the regulation of inflammation processes, conformation of tumors and development of metastasis. Myofibroblasts have essential role in inflammation processes and in the regeneration of encompassed tissue. Molecules produced by them operate the cells of the immunsystem and effect the proliferation of epithelium. Tumors can activate myofibroblasts which can lead to uncontrolled epithelium proliferation across production of changed and increased regulation ligands (such as cytokin, chemokine, chemotactic and other growth factors) and activation of stem cell. This process could lead piling of uncontrolled epithelial cells and can impact later on conformation of tumors. In this study we present an overview about of myofibroblasts and their roles in inflammation and neoplastic processes.

**Keywords:** myofibroblast, carcinoma associated fibroblast, tumor development

(Beérkezett: 2009. január 24.; elfogadva: 2009. február 24.)

### Rövidítések

$\alpha$ -SMA = ( $\alpha$ -smooth muscle actin)  $\alpha$ -simaizom-aktin; BMDCF = (bone-marrow-derived circulating fibrocytes) csontvelői eredetű keringő fibrociták; CAF = (carcinoma associated fibroblast) carcinomához kapcsolódó fibroblast; COX = (cyclooxygenase) ciklooxygenáz; ECM = (extracellular matrix) extracelluláris mátrix; EGF = (epidermal growth factor) epidermális növekedési faktor; EMT = (epithelial-to-mesenchymal transition) epithelialis-mesenchymalis átalakulás; FGF = (fibroblast growth factor) fibroblast növekedési faktor; G-CSF = (granulocyte colony stimulating factor) granulocytakolónia-stimuláló faktor; GM-CSF = (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) granulocyta-makrofág kolónia stimuláló faktor; HGF = (hepatocyt growth factor) hepatocyta növekedési faktor; ICC = (interstitial cells of Cajal) Cajal-sejtek; IEL = (intraepithelial lymphocytes) intraepithelialis lym-

phocyták; IGF-II = (inzulin like growth factor II) inzulinszerű növekedési faktor II; IL = interleukin; KGF = (keratinocyte growth factor) keratinocyta növekedési faktor; M-CSF = (macrophage colony stimulating factor) makrofágkolónia-stimuláló faktor; NF- $\kappa$ B = nuclear factor kappa-B; NSAID = (non-steroidal anti-inflammatory drugs) nem szteroid gyulladáscsökkentők; PDGF = platelet derived growth factor; PCFS = (pericryptal fibroblast sheet) crypta körüli fibroblastkosár; SCF = (stem cell factor) összejtfaktor; SEMF = (subepithelial myofibroblast cells) subepithelialis myofibroblastsejtek; SMM = (smooth muscle myosin) simaizom-miozin; TCM = (tumor-conditioned medium) tumoros környezet; TGF- $\alpha$  = transforming growth factor- $\alpha$ ; TGF- $\beta$  = transforming growth factor- $\beta$ ; TIMP = tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis-faktor- $\alpha$ ; VEGF = (vascular endothelial growth factor) érendothel-növekedési faktor

Az olyan alapvető biológiai folyamatok összehangolása, mint a sejtek szaporodása, növekedése, halála, a szövetek regenerációja, valamint gyulladásos reakciója a sejtek egymás közti kapcsolatának az eredménye [1]. Az őssejtek szaporodási tulajdonságait annak mikrokönyezet (a „niche”) befolyásolja. Ezt a mikrokönyezetet mesenchymalis sejtek alkotják, amelyek közül kiemelkedő szerepű a myofibroblast, amely bizonyos jelekkel (például: citokinek, kemokinek, az extracelluláris mátrix egyes anyagainak termelésével) hat a körülvevő sejtekre és ezáltal a bélfal gyógyulási folyamataira [2]. A gyógyulás során helyreáll a bélfal normális szerkezete, fibrilláris kollagénfelhalmozódás (fibrosis) és a gyulladásos sejtek hyperplasiája figyelhető meg. A myofibroblastokban a tumoros környezet hatása, részleteiben még kevésbé ismert módon, az általuk termelt szabályzó molekulák minőségi és mennyiségi változásához vezethet. Ez a folyamat hat az őssejtek és a leánysejtek szaporodási és a túlélési tulajdonságaira, és rák kialakulását eredményezheti [3, 4].

## A myofibroblastsejtek típusai és eredetük

A bélrendszerben két myofibroblast-típust különböztethetünk meg. Az egyik típushoz tartoznak az úgynevezett Cajal-sejtek (interstitial cells of Cajal – ICC), amelyek a propria és a submucosa saját izomrétegében, a simaizomsejtek között helyezkednek el. E pacemaker-sejtek feladata a bélbolyhok mozgatása [5]. A másik típusba tartoznak a subepithelialis, interstitialis myofibroblastok (SEMF).

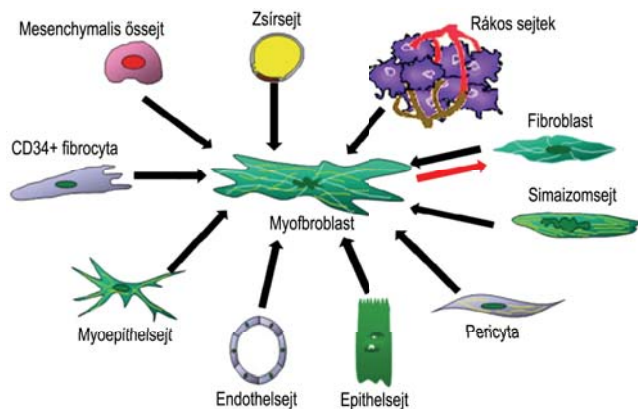
A myofibroblastsejteket eredetük szerint két nagy csoportba oszthatjuk: csontvelői eredetű és nem csontvelői eredetű sejtekre. A csontvelői eredetű sejtek a keringő mesenchymalis őssejtekből (mesenchymal stem cells – MSC) vagy csontvelői eredetű, CD34+ fibrocitákból (bone-marrow-derived circulating fibrocytes – BMDCF) származnak [3, 6, 7]. A csontvelői eredetű mesenchymalis őssejtek a hámsérülések, illetve a tumoros átalakulás során a mutációt szenvedett hámsejtekből származó, eddig még pontosan nem azonosított kémiai jelzések hatására lépnek ki a keringésből a szövetbe [7]. A nem csontvelői eredetű myofibroblastok sokféle sejtől alakulhatnak ki, így az epithel-, endothel-, myoepithel-, simaizom-, zsírsejtekből, fibroblastokból, pericytákból vagy a rákos hámsejtekből (1. ábra) [3, 6]. Az epithelsejtekből származó myofibroblastok átalakulnak, amelyet epithelialis-mesenchymalis átalakulásnak (epithelial-to-mesenchymal transition – EMT) nevezünk. A folyamat során az epithelsejtek elveszítik polaritásukat és a rájuk jellemző markereket (E-kadherin, dezmozoplaktin, zonula occludens 1 protein, cytokeratin-18) és a mesenchymalis sejtekre jellemző fehérjéket termelnek (vimentin, fibroblast-specific-protein-1, fibronectin, kollagén I-III, dezmin,  $\alpha$ -SMA) [6]. Az EMT-t számos extracelluláris jel (szignál) szabályozza (TGF- $\beta$ , FGF-2, EGF, IGF-II) [8]. Az epithelialis-mesenchymalis átalakulás során bekövetkező időfüggő

fenotípusos változások jól nyomon követhetők, például patkányvesében előidézett fibrosis vizsgálatával [9]. Jóllehet, ezen sejtek mikroszkópos szinten hasonlóak a csontvelői sejtekből kialakult myofibroblastokhoz, az ultrastrukturális felépítésük (kevésbé prominens, durva felszínű endoplasmaticus reticulum – rER – vagy fibronexusok) kismértékben eltér azoktól [6].

## A myofibroblastsejtek jellemzése

A myofibroblastsejtek nagyméretű, orsó alakú sejtek, amelyek a fibroblastsejtek és a simaizomsejtek egyes tulajdonságaival egyaránt rendelkeznek [7]. A magjuk behúzott, simaizomelemek (myofilamentumok) tartalmaznak, amelyek segítségével aktív mozgásra képesek. Citoplazmájuk halvány eozinofiliát mutat [6]. A sejtmembránon számos caveola látható. Sejtplazmájukban az endoplasmaticus reticulum és a Golgi-hálózat fejlett, amelyről kollagén (-I, -III, -IV) tartalmú granulumok fűződnek le [1, 3, 10, 11]. A vastagbélben található myofibroblastsejtek a lamina basalis stroma felőli oldalán helyezkednek el. Egymással résjunctionokat (gap-junction), adherens kapcsolatot alakítanak ki és szoros összeköttetésben vannak az extracelluláris mátrixszal is (fibronectin kapcsolat). Elhelyezkedésük alapján ezeket subepithelialis myofibroblastoknak (SEMF) nevezzük. Szoros kapcsolatban vannak a hámsejtekkel is, tőlük csak a bazális membrán választja el őket, befolyásolják az epithelréteg helyreállítását [12]. Hálózatuk kosarat alkot a crypta hámrétege körül (pericryptal fibroblast sheet – PCFS). A crypták körüli régióban a myofibroblastok ovális, a belsőbb rétegekben pedig csillag alakúak [1, 10]. Az SEMF-sejteknek specifikus immunhisztokémiai jelzője (markere) nincs, kimutatásuk többféle ellenanyag egyidejű használatával történik ( $\alpha$ -smooth muscle actin –  $\alpha$ -SMA, vimentin, smooth muscle myosin – SMM, prolil-4-hidroxiláz, Thy-1/CD90). Nem termelnek olyan jellegzetes simaizommarkereket, mint a smoothelin, a caldesmon és a vastagbélben a dezmin [6, 7]. Szerepük van a szervek kialakításában, a bélhám homeosztázisának fenntartásában, valamint a vastagbélmirigyek szekréciójában és a mozgatásában is. Az általuk termelt molekulák (kemokinek, citokinek, prosztaglandinok és növekedési faktorok) ligandumként sokrétű biológiai működésük [13].

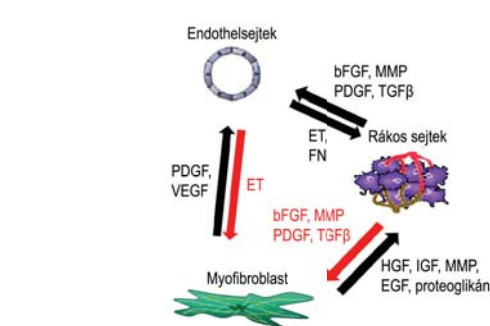
A myofibroblastsejtek a rák kialakulása során változnak. Ezeket a sejteket tumorhoz (vagy carcinomához) kapcsolódó myofibroblastoknak (tumor associated myofibroblast, carcinoma associated fibroblast – CAF) nevezzük [14]. Ebben az esetben az általuk termelt fehérjékben is változás történik, kimutatásukra pozitív (például:  $\alpha$ -aktin,  $\gamma$ -aktin, paladin 41g, podoplanin, vimentin, dezmin, endosialin, kadherin-11) és negatív jelzőket (markereket) (cytokeratin, CD14, CD31, CD34, smoothelin) használunk [3].



1. ábra | A myofibroblastsejtek kialakulásának lehetséges módjai: keringő sejtekből (CD34+ fibrocyta, mesenchymalis őssejt) vagy szöveti sejtekből (az epithel-, endothel-, myoepithel-, simaizom-, zsírsejtek, fibroblastok, pericyták, rákos hámsjtek). (Módosított ábra De Wever és mtsai [3] után)

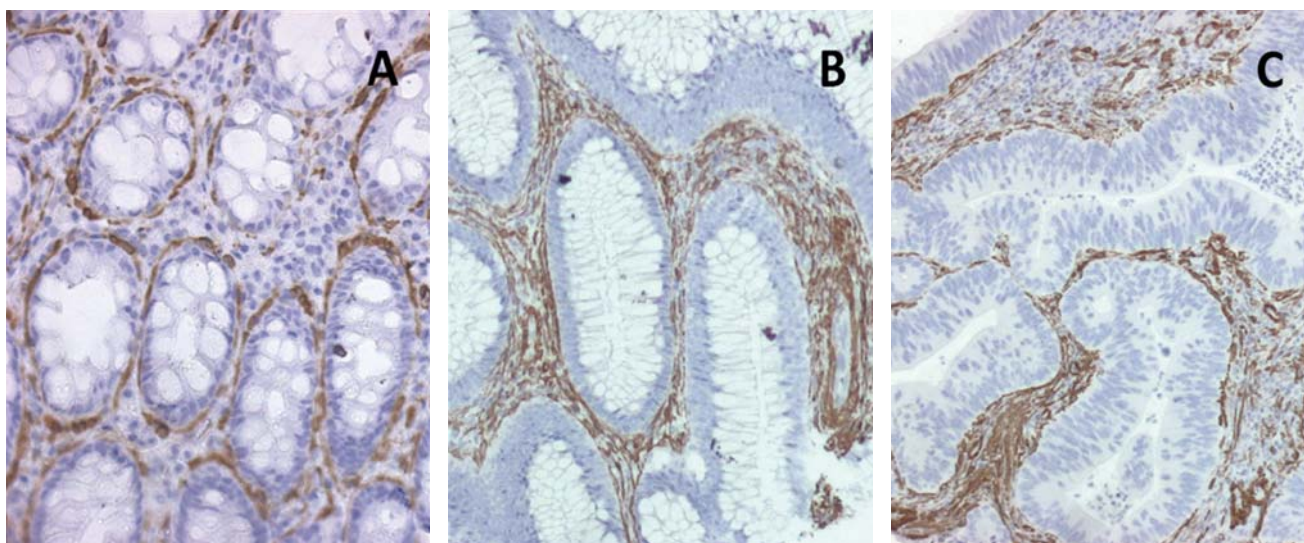
### A myofibroblastsejtek szerepe a gyulladásos folyamatokban

A gyulladásos bélbetegségeket (a colitis ulcerosa és a Chron-betegség) aktív, gyulladásos szakaszok és gyógyulási szakaszok váltakozása jellemzi. A betegség aktív szakaszában gyulladásos sejtek vándorolnak a vastagbél kötőszövetes rétegébe, ahol részt vesznek az extracelluláris mátrix bontásában és fekélyeket okoznak [15]. A gyulladásos bélbetegségekben a myofibroblastok részben az őssejtekre hatva a gyógyulási folyamatokban, részben pedig az immunválasz kialakításában játszanak fontos szerepet. A SEMF-sejtek a gyulladás során citokinek (interleukin-1 – IL-1, interleukin-17 – IL-17 vagy tumornekrózis-faktor- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ) hatására gyulladásos/immun folyamatokat szabályzó anyagokat (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10), növekedési faktorokat (transforming growth factor- $\beta$  – TGF- $\beta$ , transforming growth factor- $\alpha$  – TGF- $\alpha$ ,



3. ábra | A tumorhoz kapcsolódó myofibroblastsejtek kétirányú kapcsolata az érendothellel, illetve a tumorsejtekkel  
HGF = hepatocytá growth factor; IGF = inzulin like growth factor; EGF = epidermal growth factor; bFGF = basic fibroblast growth factor; PDGF = platelet derived growth factor; TGF- $\beta$  = transforming growth factor- $\beta$ ; MMP = mátrixmetalloproteázok; ET = endothelin; FN = fibronectin; VEGF = vascular endothelial growth factor (Módosított ábra Mücke és Ostman [11] után)

platelet derived growth factor – PDGF, stem cell factor – SCF, hepatocytá growth factor – HGF, keratinocyte growth factor – KGF, vascular endothelial growth factor – VEGF) és kemotaktikus faktorokat termelnek (IL-8, melanoma growth-stimulating activity, MIP-1a, epithelialneutrophil-activating peptide-78) [1, 2, 16]. Termelnek prosztaglandinokat (COX-1, -2), kolóniastimuláló faktorokat (granulocytakolónia-stimuláló faktor – G-CSF, makrofágkolónia-stimuláló faktor – M-CSF és granulocytá-macrofág kolónia stimuláló faktorokat – GM-CSF) [11, 17], a lamina basalis (laminin, collagen IV) és az extracelluláris mátrix – ECM (collagen IV,  $\beta$ 1-,  $\gamma$ 1-laminin, fibronectin) egyes anyagait [1, 7], valamint bizonyos szövetekben nitrogén-oxid és szén-monoxid gázokat is, amelyek valószínűleg fontos neurotranszmitterek és a gyulladásos reakció kialakításában is szerepük van [16]. Sejtadhéziós molekulákat (intracellular adhesion molecule-1 – ICAM-1, vascular cell adhesion



2. ábra | A vastagbélmirigy hámszetrége alatt elhelyezkedő subepithelialis myofibroblastsejtek (SEMF) immunhisztokémiai kimutatása  $\alpha$ -SMA segítségével. A normális stromához (A) képest az adenómában (B) és a tumorban (C) is megemelkedett számú SEMF látható

molecule-1 – VCAM-1, neural cell adhesion molecule – NCAM és  $\alpha 1\beta 1$ -integrin) is termelnek [1].

A gyulladással járó bélbetegségek központi elemei lehetnek az IL-17 kemotaktikus faktorokat termelő lymphocyták (Th-17 sejtek) [18]. Colitis ulcerosában és Crohn-betegségben a gyulladással területeken növekszik a Th-17 sejtek száma, ezzel együtt emelkedik az IL-17 szöveti és plazmaszintje is [2, 17]. A szöveti IL-17-szint növekedése a myofibroblastokban a MAP-kináz és az NF- $\kappa$ B aktivációján keresztül fokozza az IL-6-, IL-8-, MCP-1-expressziót, az IL-17- és TNF- $\alpha$ -szint együttes emelkedésének hatására pedig G-CSF és a GM-CSF termelését. A gyulladással járó folyamatokban fontos szerepe lehet az IL-17 hatására a myofibroblastokban [2] és a hámokban [19] termelődő őssejttenyezőnek (stem cell factor – SCF), amelynek hatása van az intraepithelialis lymphocyták – IEL proliferációjára és működésére is. A krónikus gyulladással járó folyamatok megelőzhetik a neoplasztikus folyamatokat [11]. Ebben az esetben is megfigyelhető a myofibroblastok számának növekedése, ami a szövet sérülése esetén TGF- $\beta$  hatására megy végbe [7].

## A myofibroblastsejtek szerepe a rák kialakulásában

A rák kialakulása valószínűleg nem korlátozódik egyetlen sejt mutációjára, hanem több sejt (például az őssejt és annak mikrokozonyát, a „niche-t” adó sejtek) együttes, hibás működésének tulajdonítható. *Vogelstein* elmélete (landscaper defektus) feltételezi, hogy az epithelsejtek proliferációját nemcsak a hámsejtek mutációja, hanem egyéb, stromális sejtek hibás működése is okozhatja [4]. A mikrokozonyt alkotó sejtek közül fontosak a myofibroblastok, amelyek száma növekszik gyulladással, hyperplasticus polyposisban, adenomában, carcinomában (2. ábra), Peutz-Jeghers-szindrómában és juvenilis poliposus szindrómában [1, 7, 11, 13, 20].

A mesenchymalis őssejtek beáramlása erőteljesen megnövekedik a sérülések gyógyulása során, körülbelül egynegyedük myofibroblastokká alakul, amelyek egy része a szaporodó őssejtek mikrokozonyát alkothatja [3]. E feltételezés szerint tehát a beáramló őssejteknek csak bizonyos hányada lesz a valóban szaporodó, szöveti hiányt pótló sejt, a többi őssejt pedig különböző stromális sejtekké alakul, amelyek befolyásolhatják a szaporodó őssejtek mitotikus tulajdonságait. A gyógyulás későbbi szakaszaiban az elpusztuló myofibroblastokat a fibroblastok átalakulása pótolhatja [13]. A mesenchymalis őssejtek myofibroblasttá történő átalakulása fokozott  $\alpha$ -SMA-termeléssel jár. A folyamat növekedési faktor (transforming growth factor- $\beta$  – TGF- $\beta$ ) hatására megy végbe, amelyet a rákos hámsejtek gyakran nagy tömegben szekretálnak [7, 11, 14]. Ez forrása lehet tumorhoz kapcsolódó myofibroblastok (tumor associated fibroblast) kialakulásának, amelyek megváltoztatják az extracelluláris mátrix összetevőinek arányát, illetve a hámsejtek fenotípusát és számát is. A TGF- $\beta$  fokozott

termelését figyelték meg emlő-, prosztata-, hasnyálmirigy-, húgyhólyag- és tüdőrákban [11]. Emlőrákos szövet környezetébe (tumor-conditioned medium – TCM) jutott mesenchymalis őssejtek a differenciálódás után a carcinomához kapcsolódó myofibroblast tulajdonságait mutatták (növekedő SMA, FSP és vimentin-, valamint hosszan tartó SDF-1-termelés), amelynek fontos szerepe jut a tumor növekedésében és az érékezésben [14]. *Denys és munkatársai* vastagbélrákos környezetben hasonló eredményekről számoltak be [21]. In vitro körülmények között a fibroblastsejtek is hámsejt-proliferációt idéztek elő. A HT-29 adenocarcinomás sejt vonalon a kör alakú sejtek a fibroblastok hatására négyzetszerű sejtekké alakultak, amelyek egy réteget képeztek, és rajtuk alkalmanként microvillusok jelentek meg [22]. A tumoros mikrokozonyt egyes sejtjei közt többirányú ismeretáramlás megy végbe. A myofibroblastok a prosztaglandin (PG), a növekedési faktorok (HGF, IGF, bFGF, PDGF, TGF- $\beta$ , EGF), immunsejtekre ható tényezők (colony stimulating factor) és őssejtfaktorok (stem cell factor) termelésével hatnak az erek endothelsejtjeire és egyéb sejtek (például: rákos sejtek) proliferációjára, vándorlására, gyulladással járó folyamataira [11, 23]. A rákos sejtek elsősorban PDGF, TGF- $\beta$ , MMP, bFGF, az endothelsejtek pedig elsősorban az endothelin termelésével hatnak a myofibroblastokra (3. ábra) [11]. T84 humán hámsejt vonalon végzett kísérletekkel bizonyították, hogy hepatocytá növekedési faktor (hepatocytá growth factor – HGF) hatására epithelsejt-proliferáció indul el, de nem hat a sejt differenciálódására [22]. Nyilvánvaló tehát, hogy a HGF a hámsejtek proliferációjára, míg a TGF- $\beta$  a hámsejtek differenciálódására ható növekedési faktor [1]. *Chen és mtsai* által végzett kísérletekben adenomás és rákos szövetből származó myofibroblastsejteket helyeztek nem rákos sejt vonalra. Ebben az esetben az epithelsejtek száma az első napon mérhetően jobban nőtt, mint normális szövetből származó myofibroblastok esetén [20]. A kísérlet következő szakaszában normális szövetből és polipból származó myofibroblastokat helyeztek rákos (HT-29 és KM20) sejt vonalra. Ebben az esetben a polipból származó myofibroblastok jelentősen nagyobb mértékű hámsejt-proliferációt idéztek elő a korai fázisban (0–24 h), mint a normális szövetekből származók [20]. A myofibroblastoknak ezért meghatározó szerepük van a hámsejtek proliferációjának szabályozásában, ezzel együtt a neoplastikus átalakulásban is.

## A gyulladással járó bélbetegségek és vastagbélrák kezelési lehetőségei

Az elmúlt 30 évben a gyulladással járó vastagbélbetegségek gyógyításában a kortikoszteroidok és immunszuppresszánsok használata volt a meghatározó. A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) [24] és szelektív COX-2 inhibitorok adása csökkenteni a vastagbélrák kialakulásának kockázatát, ugyanakkor a COX-2 inhibitorok tartós,

nagy dózisú adása szív- és érrendszeri betegségek kialakulását okozhatja [25]. A gyulladással járó vastagbélbetegségek kezelésében előrelépést jelentett az olyan kis molekulájú anyagok (TGF- $\beta$ , endothelin-1, interferon- $\gamma$ , EGF, IL-13) ellen termeltetett ellenanyagok kifejlesztése, amelyek szabályozzák a fibrocyta-myofibrocyta átalakulást vagy az ECM egyes tulajdonságait, ezáltal szerepet játszhatnak a rendellenes regenerációban [8]. Kutatások folynak olyan proinflammatorikus molekulák gátlására, amelyeknek szerepe lehet a rák megelőzésében és kezelésében (I $\kappa$ B kinázok – IKK, az NF- $\kappa$ B-t aktiváló kinázok, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, kemokinek). Ezek klinikai alkalmazása azonban nem terjedt el [8]. A gyulladással járó bélbetegségekben a keringő csontvelői eredetű őssejtek (CD34+) száma megnő [5]. A Crohn-betegség kezelésében új terápiás lehetőségként merül fel a kolóniastimuláló faktorok (CSF) használata. A granulocyták és makrofágkolónia-stimuláló faktor (GM-CSF) hatására makrofágproliferáció és -aktiváció megy végbe az epithelrétegben [26].

A rákhoz kapcsolódó fibroblastoknak (CAF) központi szerepe van a rák fejlődésében azáltal, hogy különböző jelekkel hathatnak az őssejtek szaporodási tulajdonságaira. Ez a kölcsönhatás lehetőséget biztosít arra, hogy a rák kezelés célsejtjei legyenek. A fibroblast-myofibroblast átalakulás két legfőbb szabályzója a TGF- $\beta$  és a PDGF [10]. Az imatinibnek (Glivec) gátlóhatása van az Abl tirozin-kinázokra, a cKIT tirozin-kináz receptorokra és a PDGF-receptorokra. Különböző monoklonális ellenanyagok (SBI-14352, NPC 30345, LY364947) pedig gátolják a TGF- $\beta$  receptor I kinázt [11]. Új terápiás lehetőséget jelent az aktiválódott fibroblastokban termelődő fibroblastaktiváló protein (FAP) gátlása monoklonális ellenanyagok használatával (Sibrotuzumab I.–II. fázisú vizsgálatok) [27, 28].

Napjainkban egyre jobban előtérbe kerül olyan gyógyszerek fejlesztése, amelyek befolyásolják az extracelluláris mátrix tulajdonságait, például a kollagénszintézis gátlása prolin-4-hidroxiláz inhibitorokkal, vagy az ECM bontásának megakadályozása TIMP (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase) segítségével [8], valamint in vitro kísérletek folynak MMP mRNS-expressziót gátló anyagokkal [29, 30].

Az őssejt-stroma kölcsönhatások részleteinek megismerésével lehetővé válik az egyes szabályzó molekulák gátlása monoklonális ellenanyagok segítségével, ez a jövőben a daganatkezelés egyik alappilléret jelentheti.

## Irodalom

- [1] Powell, D. W., Mifflin, R. C., Valentich, J. D. és mtsai: Myofibroblasts. II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, 183–201.
- [2] Andoh, A., Bamba, S., Brittan, M. és mtsai: Role of intestinal subepithelial myofibroblasts in inflammation and regenerative response in the gut. *Pharmacol. Ther.*, 2007, 114, 94–106.
- [3] De Wever, O., Demetter, P., Mareel, M. és mtsai: Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. *Int. J. Cancer.*, 2008, 123, 2229–2238.
- [4] Kinzler, K. W., Vogelstein, B.: Landscaping the cancer terrain. *Science*, 1998, 280, 1036–1037.
- [5] Sanders, K. M., Ordog, T., Ward, S. M.: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside: IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002, 282, 747–756.
- [6] Eyden, B., Banerjee, S. S., Shenjere, P. és mtsai: The myofibroblast and its tumours: a review. *J. Clin. Pathol.*, 2008.
- [7] Powell, D. W., Adegboye, P. A., Di Mari, J. F. és mtsai: Epithelial cells and their neighbors I. Role of intestinal myofibroblasts in development, repair, and cancer. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2005, 289, 2–7.
- [8] McAnulty, R. J.: Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function and role in disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2007, 39, 666–671.
- [9] Ng, Y. Y., Huang, T. P., Yang, W. C. és mtsai: Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Kidney Int.*, 1998, 54, 864–876.
- [10] Eyden, B.: The myofibroblast: phenotypic characterization as a prerequisite to understanding its functions in translational medicine. *J. Cell Mol. Med.*, 2008, 12, 22–37.
- [11] Mücke, P., Ostman, A.: Tumour-stroma interaction: cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy? *Lung Cancer.*, 2004, 45, 163–175.
- [12] McKaig, B. C., Makh, S., Hawkey, C. J. és mtsai: Normal human colonic subepithelial myofibroblasts enhance epithelial migration (restitution) via TGF- $\beta$ 3. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 1999, 276, 1087–1093.
- [13] Adegboye, P. A., Mifflin, R. C., DiMari, J. F. és mtsai: Immunohistochemical study of myofibroblasts in normal colonic mucosa, hyperplastic polyps, and adenomatous colorectal polyps. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2002, 126, 829–836.
- [14] Mishra, P. J., Humeniuk, R., Medina, D. J. és mtsai: Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer Res.*, 2008, 68, 4331–4339.
- [15] McKaig, B. C., Hughes, K., Tighe, P. J. és mtsai: Differential expression of TGF-beta isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2002, 282, 172–182.
- [16] Powell, D. W., Mifflin, R. C., Valentich, J. D. és mtsai: Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, 1–9.
- [17] Andoh, A., Yasui, H., Inatomi, O. és mtsai: Interleukin-17 augments tumor necrosis factor-alpha-induced granulocyte and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor release from human colonic myofibroblasts. *J. Gastroenterol.*, 2005, 40, 802–810.
- [18] Fujino, S., Andoh, A., Bamba, S. és mtsai: Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2003, 52, 65–70.
- [19] Wang, T., Langley, K. E., Gourley, W. K. és mtsai: Stem cell factor (SCF) can regulate the activation and expansion of murine intraepithelial lymphocytes. *Cytokine*, 2000, 12, 272–280.
- [20] Chen, A. L., Soman, K. V., Rychabou, P. G. és mtsai: Proteomic analysis of colonic myofibroblasts and effect on colon cancer cell proliferation. *Surgery*, 2005, 138, 382–390.
- [21] Denys, H., Derycke, L., Hendrix, A. és mtsai: Differential impact of TGF-beta and EGF on fibroblast differentiation and invasion reciprocally promotes colon cancer cell invasion. *Cancer Lett.*, 2008, 266, 263–274.
- [22] Halttunen, T., Marttinen, A., Rantala, I. és mtsai: Fibroblasts and transforming growth factor beta induce organization and

- differentiation of T84 human epithelial cells. *Gastroenterology*, 1996, *111*, 1252–1262.
- [23] *Shao, J., Sheng, G. G., Mifflin, R. C. és mtsai*: Roles of myofibroblasts in prostaglandin E2-stimulated intestinal epithelial proliferation and angiogenesis. *Cancer Res.*, 2006, *66*, 846–855.
- [24] *Thun, M. J., Namboodiri, M. M., Heath, C. W.*: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1991, *325*, 1593–1596.
- [25] *Bresalier, R. S., Sandler, R. S., Quan, H. és mtsai*: Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N. Engl. J. Med.*, 2005, *352*, 1092–1102.
- [26] *Crosier, P. S., Clark, S. C.*: Basic biology of the hematopoietic growth factors. *Semin. Oncol.*, 1992, *19*, 349–361.
- [27] *Scott, A. M., Wiseman, G., Welt, S. és mtsai*: A phase I dose-escalation study of sibtrozumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2003, *9*, 1639–1647.
- [28] *McNeilage, J., Alexiadis, M., Susil, B. J. és mtsai*: Molecular characterization of sarcomatous change in a granulosa cell tumor. *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2007, *17*, 398–406.
- [29] *Park, E. Y., Wilder, E. T., Lane, M. A.*: Retinol inhibits the invasion of retinoic acid-resistant colon cancer cells in vitro and decreases matrix metalloproteinase mRNA, protein, and activity levels. *Nutr. Cancer.*, 2007, *57*, 66–77.
- [30] *Ishizaki, T., Katsumata, K., Tsuchida, A. és mtsai*: Etodolac, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, inhibits liver metastasis of colorectal cancer cells via the suppression of MMP-9 activity. *Int. J. Mol. Med.*, 2006, *17*, 357–362.

(Valcz Gábor,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: valczg@yahoo.com)

## A Szent Pantaleon Kórház Nonprofit Kft.

(2400 Dunaújváros, Korányi Sándor utca 4–6.)

ügyvezető főigazgató főorvosa, *dr. Máté-Kasza László* az alábbi állásokat hirdeti meg:

<b>Traumatológia</b>	– szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos,
<b>Fül-orr-gégész</b>	– szakorvos, szakvizsga előtt álló orvos,
<b>Neurológia</b>	– szakorvos,
<b>Bőr- és Nemibeteg gondozó</b>	– szakorvos,
<b>Sürgősségi Betegellátó Osztály</b>	– aneszteziológiai és intenzív terápia, oxyológia vagy sürgősségi szakvizsgával rendelkező orvos,
<b>Infektológiai Osztály</b>	– szakorvos,
<b>Csecsemő- és gyermekosztály</b>	– szakorvos,
<b>Belgyógyászati Osztály</b>	– szakorvos (szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek),
<b>Neurológiai Osztály</b>	– szakorvos részére.

Az állások mindegyike a pályázat benyújtása és elbírálása után azonnal betölthető.

Az állásokra közvetlenül szakvizsga előtt álló orvosok is jelentkezhetnek.

Kiemelt bérezést biztosítunk a *Traumatológia Osztályon*,  
a *Sürgősségi Betegellátó Osztályon* (műszakvezetői beosztásban Kjt. szerint + 100%)  
és a *Csecsemő- és gyermekosztályon*.

A lakhatási támogatás eseti megbeszélés tárgyát képezi.