

İnvaziv Tümör Hücrelerinin Bazal Membranlar'la Anormal İlişkileri

Asuman H. GÜLER*

ÖZET

Bazal membran (BM), paransim hücrelerini intertisyel stromadan ayıran ince amorf bir matriks'tir. Kendi içinde 4 tabakaya ayrılır. Kollajen tip IV, laminin, heparin sülfat proteoglikanlar başlıca ve özgün bileşenleridir. BM'ların hücre adhezyonunda, selektif filtrasyon, morfogenezis ve mitogenezis'de önemli görevleri vardır.

Neoplazm'larda normal hücrelerle matriks arasındaki ilişkiler değişir ve bozulur. Tümör hücreleri bunu BM'in bütünlüğünü bozarak ve BM yapısında, bileşenlerinde disorganizasyona yol açarak gerçekleştirirler.

SUMMARY

Defective Interaction of Invasive Tumor Cells with Basement Membranes

Basal membrane (BM)s, are thin amorphous matrixes which separate the parenchymal cells from their underlying interstitial stroma. There can be seen 4 zones in BMs. A BM-specific collagen, type IV collagen, laminin and a specific heparin sulfate proteoglycan are the main components found in BMs. The BM plays an important role in cell adhesion, selective filtration, morphogenesis and mitogenesis.

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Interactions between normal cells and the matrix are altered and defective in neoplasia. Tumor cells cause these changes by breaking off the integrity of BM s. They disorganise the structure and components of it.

GİRİŞ

Organogenezis ve dokunun şekillenmesi esnasında, endotel, paransim, mezotel, miyositler, adipositler ve sinirler altlarında bulunan stromadan ince amorf bir matriks'le ayrılırlar. İşte bu amorf matriks bazal membrandır. BM'lar; değişik primer germ tabakalarından gelişen, histolojik olarak birbirine benzemeyen dokular arasında ortak bir yüzey görevi görürler¹.

BM'LARIN İŞLEVLERİ²:

- Hücre adhezyon'unda,
- Selektif filtrasyon'da,
- Morfogenezis ve
- Mitogenezis'de önemli rol oynarlar.

BM'LARIN YAPISI³:

E/M çalışmaları sonucu BM'da 4 tabaka olduğu saptanmıştır. Bunlar:

- 1- Bazal veya endotel hücrelerin plazma zarına bakan BM kısmı: Burada hücre zarları ya doğrudan reseptörler aracılığıyla ya da "hemidesmosom"lar aracılığıyla BM'la ilişki kurarlar.
- 2- "Lamina Lusida": Burası, plazma zarının 30-40 nm altında bulunan elektron parlak (lucent) bir bölgedir.
- 3- "Lamina densa": Burası amorf veya ince fibriller, elektron "dense" bir tabakadır. Lamina lusida altında bulunur. 50 nm veya daha geniş (dokuya göre değişir) kalınlıktadır.
- 4- BM retikulum'u: Lamina densa altında bulunan fibriller bir alandır. Alttaki dokuya bağlayıcı, fibriller, mikrofibril benzeri elemanlardan oluşan demetler ve kolajen lifler içerir. Her BM'da bu tabaka bulunmayabilir. Örneğin; böbrek glomerulus BM'ında retikulum tabakası yoktur. Bunun yerine burada "lamina densa"nın iki tarafından "lamina rara interna" ve "lamina rara eksterna" bulunmaktadır.

BM'İN BİLEŞENLERİ:

BM'lar kollajen, proteoglikan ve glikoprotein içerirler.

1- Kollajen⁴: Bazal membran'a özgü bir kollajen ve *tip IV kollajen* bulunur. Tip V ve tip VII kollajen'de BM yapısı içinde görülebilir. Bunlar genellikle intertisyel kısımdan lamina densa içine kadar uzanan kollajenlerdir. BM'ı alta bulunan stromaya bağlarlar.

İntertisyel stromada ise özgün olarak kollajen tip I ve tip III bulunur. Ayrıca stromanın kendisine özgü bir grup değişik proteoglikanları, glikoproteinleri ve elastinleri de vardır.

2- Laminin⁵: BM'da bulunan büyük ve karmaşık bir glikoproteindir.

3- Heparan sülfat proteoglikanlar⁶: Bunlar da BM'a özgü yapıda bileşiklerdir.

4- Entaktin, nidogen, büllöz pemfigoid antijen ve epidermolizis büllöz akusita antijen: Bunlar yeni bulunan ve henüz özellikleri belirlenmeye çalışılan BM bileşenleridir⁷.

5- Fibronektin⁸: Stromanın her tarafından bulunan bu molekül bazı BM'ların yapısında da yer almaktadır. Fibronektin plazmada da bulunduğu için basit filtrasyonla BM'da depolanabilir veya BM üzerindeki organ hücrelerinde sentezlenebilir.

İNVAZİV TÜMÖR HÜCRELERİNİN BM'LARLA ANORMAL İLİŞKİLERİ:

Hücre dışı matriks, kollajen ve elastinden oluşan yoğun bir ağ yapısındadır. Bu ağ yapısı proteoglikanlar ve glikoproteinlerden oluşan bir "viskoelastik" destek maddesi içine gömülmüştür. Bu matriks iskelet yapısı;

- doku bölümlerinin birbirinden ayrılmasında,
- hücrelerin birbirlerine tutunmasında,
- doku yapısının belirlenmesinde (mimarisinde),
- "seçici bir makromolekül filtresi" gibi hareket ederek mitogenezis ve diferansiyasyonda rol oynar.

Omurgalı organizmalarında doku bölümleri BM ve intertisyel stroma ile sınırlanmıştır. Dokuların çoğunda paranzim hücreleri hem sentezleyip hem de salgılayarak kendi BM'larını oluştururlar. Normal dokularda BM kesiksiz bir şekilde uzanır. Neoplazm'larda hücrelerle matriks arasındaki normal ilişkiler değişmektedir. Bu da tümör proliferasyon ve invazyonunu artırır⁹.

"Benign" den "malign" invaziv karsinomalara geçişte, epitelyal BM'ın miktar ve dağılımında genel ve yaygın değişiklikler olur. BM'ın bütünlüğü kaybolur. Stroma içindeki invazyon yapan tümör hücresine bitişik, hücre dışı BM yapısı daima bozulur. Lenf nodu ve organ metastazları içindeki tümör hücrelerinin etrafındaki BM yapısı da bozulmuştur¹⁰.

İyi differansiye olmuş karsinomaların bazı belli bölgelerinde bazı differansiye yapıların BM oluşturduğu görülebilir. Ama bu bölgelerde bile BM genellikle anormaldir. Ya *devamsızlık* gösterir veya fokal olarak *çift tabaka* (redublikasyon) halindedir.

Karsinoma in situ olgularında, E/M ile BM "lamina densa" sında devamlılığın bozulmuş olduğu saptanmıştır. BM'da görülen fokal bozukluklar, invaziv karsinomaya ilerleyen olgularda saptanan en erken bulgulardır. Çünkü gerçek mikroinvazyon olan kısımlarda BM belirgin olarak parçalı veya tamamen yok olmuştur¹¹.

Neoplazm'larda görülen BM organizasyon bozukluğu ve BM kaybının olması sebepleri olarak şunlar öne sürülmektedir¹²:

1- Sentez azalabilir veya salgılanan BM bileşenleri anormal bir şekilde toplanarak normal yapının bozulmasına yol açabilirler.

2- BM kaybı; tümör veya konak dokudan türeyen proteaz'larla yıkımın artması sonucu görülebilir.

BM'İN GEREKLİLİĞİ:

Normal epitel hücreleri ve "benign" proliferasyon yapan paraneoplastik hücrelerin bir yere yerleşmeleri ve büyümeleri için BM gereklidir. Oysa invaziv tümör hücrelerinin böyle bir gereksinimleri yoktur. Aksine varolan BM'ları yıkarlar. Örneğin:

a) İn situ'dan invaziv karsinomaya geçişte, tümör hücreleri epitelyal BM'ı penetre ederek, alttaki interstisyel stromaya girerler. Tümör hücreleri bir kere stromaya girince, lenfatiklere ve kan damarlarına kolayca ulaşırlar ve daha ileri yerlere yayılabilirler.

b) Fibrosarkom ve angiosarkom'lar (stroma hücrelerinden orijinlenen) çevrelerindeki kasların BM'ını invaze ederek miyositleri tahrip ederler.

Intravazasyon ve ekstrasvazasyon esnasında hangi histolojik orijinden gelirse gelsin, tümör hücrelerinin subendotelyal BM'ı penetre etmeleri zorunludur. Metastatik kolonilerin başladığı uzak organda, organ paraneoplastik hücrelerinin büyüme başlamasından önce, ekstrasvaze olan tümör hücrelerinin perivasküler stromadan geçmeleri gerekir. Sonra yerleşir ve çoğalmaya başlarlar.

Görüldüğü gibi metastatik durumlarda tümör hücrelerinin hücre dışı matrisle değişik dönemlerde ilişkisi olmaktadır. Özellikle BM'la olan ilişkisi yapıcı değil yıkıcıdır.

KAYNAKLAR

1. JUNQUEIRA, C.L., CARNEIRO, J., KELLEY, R.O. (eds.): Basic Histo-

- logy, 6th ed. Appleton and Lange, London, 1989, p. 66-70.
2. HAY, E.D. (ed.): Cell Biology of Extracellular Matrix. Plenum Press, New York, 1982, p. 150.
 3. KEFALIDES, M.A., ALPER, R., CLARK, C.C.: Biochemistry and metabolism of basement membranes. *Int. Rev. Cytol.*, 1979, 61: 167-228.
 4. BORNSTEIN, P., SAGE, H.: Structurally distinct collagen types. *Annu. Rev. Biochem.*, 1980, 49: 957.
 5. TIMPL, R., RHODE, H., ROBEY, P.G.: Laminin: A glycoprotein from basement membranes. *J. Biol. Chem.*, 1979, 254: 9933-37.
 6. HASSEL, J.R., ROBEY, P.G., BARAUCH, H.J., WILCZEK, J., REMNARD, S.I.: Isolation of a heparan sulfate containing proteoglycan from basement membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1980, 77: 4494-98.
 7. CARLIN, B., JAFFE, R.: Entactin: A novel basal lamina-associated sulfated glycoprotein. *J. Biol. Chem.*, 1981, 256: 5209-14.
 8. YAMADA, K.M., HAHN, L.H., OLDEN, K.: Structure and function of the fibronectins. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1980, 41: 797-803.
 9. MARTINEZ-HERNANDEZ, A., AMENTA, P.S.: The basement membrane in pathology. *Lab. Invest.*, 1983, 48: 656-77.
 10. LIOTTA, L.A., RAO, C.N., BARSKY, S.H.: Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab. Invest.* 1983, 49: 636-49.
 11. BARSKY, S.H., SIEGAL, G., JAUOTTA, F., LIOTTA, L.A.: Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. *Lab. Invest.* 1983, 49: 140-8.
 12. BARSKY, S.H., HANNAH, J.B.: Extracellular hyaline bodies are basement membrane accumulations. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1987, 87: 455-60.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER

U.Ü. Tıp Fakütesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Görükle / BURSA