

Dr. Schaff Zsuzsa
Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet
Budapest

A máj patológiája

I. Hepatikus őssejtek (progenitor-, őssejtek)

Az őssejtek a májban, mint egyéb szervekben is, igen fontosak a szerv fejlődésében, a pusztuló sejt-populáció pótlásában és a daganatképzésben egyaránt. A számos kísérletes modell ellenére, melyekben kimutatták és jellemezték az “őssejteket”, emberben máig is vitatott a szerepük, jellemzésük és egyesek szerint a létezésük is. Kimutatásuk mindenesetre igen nehéz. Érthető, hogy számos közlemény foglalkozik az őssejtek identifikálásával, egyértelmű markerei meghatározásával, mivel májelégtelenségben esetleges terápiás felhasználásuk is felmerül.

Ezen közlemények között igen érdekes egy amerikai munkacsoport közleménye (**Schmelzer és mtsai Stem Cells 2006; 24;1852-58 :The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors**), mely az emberi hepatikus progenitorokkal foglalkozik. A hepatikus stem sejtekből (HpSC) alakulnak ki a hepatoblastok (HB), melyek a fetális és neonatalis májban a domináló sejtek. Később ezen sejtek differenciálódnak hepatocytákká (HC), ill. cholangiocytákká (ductularis sejtekké). Ezen HpSC-k expressziós profilja csak részben ismert, fenti közlemény ezzel foglalkozott. A génexpressziós profil alapján két pluripotens human hepatikus progenitor volt elkülöníthető; a HpSC-k és a HB-k, melyek az érett HC-kal összehasonlítva, 3 jellegzetes fenotípust mutattak; HpSC, HC és kevert típus. A EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) a differenciáció minden fokán meglévő májsejtben kimutatható volt. A HpSC fenotípus a következő volt: EpCAM, NCAM, CK19, c-kit, CLDN-3, gyenge albumin, nincs AFP vagy “felöltt” típusú máj-specifikus proteinek (transzferrin, connexin, P450 stb). A HC fenotípus a következő volt; máj-specifikus gének, a HpSC markerek hiánya. A HB-k “intermedier” helyen voltak. A legjellemzőbb és új HpSC marker a claudin (CLDN)-3 volt.

Yovchev és mtsai (Hepatology 2007;45;139-149: Novel hepatic progenitor cell surface markers in the adult rat liver) kísérletes modellben vizsgálja a HpSC szerepét és jellegzetességeit. Szerzők az ismert patkánymodellt (2-acetylaminofluoren +parciális hepatectomia) használták és chip (Affymetrix), immunfluoreszcens analízist. Megállapították, hogy 21 sejtfelszíni markerből 9 mutatott fokozott expressziót a fetális progenitor sejtekben, 6 a felnőtt progenitorokban (köztük a CLDN-7). A HpSC (“oval cells”)-ben az Ep-CAM, CLDN7 és CD44 komplex coexpresszálódott, melynek a szerzők szerint szerepe lehet a sejtek proliferációjában és migrációjában.

Munkatársainkkal (**Halász és mtsai, Human Pathology 2006; 37; 555-561: Claudin-1 and claudin-2 differentiate fetal and embryonal components in human hepatoblastoma**) magunk elkülönítettük a HB-ban jelenlévő fetális és embryonalis komponenst a claudin mintázat alapján, melynek prognosztikai és differenciál diagnosztikai jelentősége van. Munkatársaimmal (**Lódi és mtsai, Modern Pathology 2006; 19; 460-469: Claudin-4 differentiates biliary tract cancers from hepatocellular carcinomas**) a claudin-4 alapján különítettük el az emberi májban a hepatocellularis és cholangiocellularis sejteket, ill. az ezekből kiinduló tumorokat (HCC, CCC). Mivel a claudin-4 a Clostridium perfringens enterotoxin receptora, ezen fehérjét fokozottan expresszáló daganatok feltehetően érzékenyek lehetnek a toxinra.

II. Májdaganatok

Bár az emberi májdaganatok szerkezete, jellemzői, differenciálása jól megalapozott, számos kérdés változatlanul tisztázatlan. Ugyancsak gyakran igen nehéz lehet a magasan differenciált daganatok esetében a dignitás megállapítása. Ezek között is kiemelendő patológiai szempontból az egyértelmű markerek hiánya, mivel a daganatok számos esetben “atípusos” képpen mutatkozhatnak. Ez magyarázza azon vizsgálatok nagy számát, mely újabb markerek identifikálására, új terápiás targetek keresésére irányul. Ezek közül emeltem ki néhányat, melyről a közelmúltban számoltak be.

Lei és mtsai (Am.J.Clin.Pathol. 2006;125; 519-525: Cytoplasmic staining of TTF-1 in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma vs cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma of the liver) a TTF-1 (thyroid transcription factor) megjelenését vizsgálták 86 rezekciós mintában (40 HCC, 4 metHCC, 20 CCC, 2 kombinált) több ismert markerrel együtt. Meglepően a HCC 93%-ban TTF-1 pozitívnak bizonyultak, míg a CCC-ban csak 10% volt a pozitivitás. Az adatok érdekesek, mivel a TTF-1 pajzsmirigy, tüdődaganatok metastázisainak elkülönítésében kiterjedten használt marker. Fentiek alapján nem alkalmazható a HCC differenciálásában, azaz egyéb, nem májeredetű tumortól való elkülönítésben.

Wang és mtsai (Human Pathology 2006;37; 1435-1441: Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas) a glypican-3 (GPC3), egy heparan sulfate proteoglycan diagnosztikus értékét vizsgálta 54 HCC-ben és preneoplastikus lézióban (szöveti microarray), 94 cirrhotikus macronodulusban, 14 adenomában. GPC3 pozitivitást észleltek a cirrhosisal asszociált HCC esetek 90%-ban, a nem cirrhotikus HCC esetek 64%-ban. Adenomákban csak a "malignus" fókuszok voltak pozitívak. A macronodulusok közül, 48%-ban észleltek pozitivitást, csak a high grade dysplasiákban vagy korai HCC-ben. Szerzők szerint a GPC3 jó marker a korai HCC esetek identifikálására. Hazánkban Kovalszky Ilona prof.asszony foglalkozik intenzíven a proteoglycanok kimutatásával a májban. Véleménye szerint (szóbeli közlés) a fenti cikkben is használt antitest nem egyértelműen megbízható. **Tátrai és mtsai (Lab.Invest;2006;86; 1149-1160: Agrin, a novel basement membrane component in human and rat liver, accumulates in cirrhosis and hepatocellular carcinoma)** egy alapvetően új proteoglycan, az agrin megjelenését írta le HCC-ban, mely viszont igen magasán specifikus markernek tekinthető.

Moon és mtsai (Human Pathol 2006;37; 1324-1332: Expression of betacellulin and epidermal growth factor receptor in hepatocellular carcinoma: implication for angiogenesis) munkájában az angiogenesis (új microér formáció) szerepével foglalkoznak HCC-ben, mely számos daganat növekedésében és progressziójában alapvető. A betacellulin (BTC) az epidermalis growth factor (EGF) család tagja és hatása az EGF receptorokon keresztül érvényesül. BTC mRNS fokozottan expresszálódott a vizsgált 51 HCC minta 61%-ban, elsősorban a tumorsejtekben. Az EGFR a HCC esetek 49%-ban, a sinusoidális endothel sejtekben volt detektálható. A microér denzitás szignifikánsan magasabb volt azon HCC-ben, melyek EGFR-re pozitívak voltak. Szerzők ezen összefüggés alapján paracrin összefüggést feltételeznek.

Zindy és mtsai (Hepatology 2006;44;1296-1307: Upregulation of the tumor suppressor gene Menin in hepatocellular carcinomas and its significance in fibrogenesis) a cirrhosis HCC irányába történő progressziójának molekuláris mechanizmusát vizsgálta DNS microarray módszerével, 15 HCC-s betegben. 74 gén hasonlóan expresszálódott HCC-ben, a környezetben és a normális májban. Az upregulált gének (39) az extracelluláris remodelling, sejt-kommunikáció, metabolizmus, valamint egy tumor szupresszor gén, a menin (multiple endocrine neoplasia type I; MEN1) köréből kerültek ki. A MEN1 mRNS upreguláció korrelált a cirrhotikus májokban a collagen alfa2 mRNS szinttel, valamint a csillagsejtek fibrosis során történő aktivációjával. Szerzők megállapítják, hogy a menin azon génhálózat kulcs regulátora, mely a HCC-vel asszociált fibrogenesis aktivációja során bekövetkezik, mint TGF β válasz.

Klinikailag időnként felmerülő, fontos gyakorlati probléma tárgylásával zárom a tumor részt. **Maturen és mtsai (AJR 2006; 187; 1184-1187: Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique)** 1,012 biopsziát végzett fokális májlézió miatt, melyből 128 bizonyult HCC-nek. 101 beteget több, mint 30 napig követtek klinikailag vagy képkotóval a biopszia után (átlag 410 nap, 33-1,989 nap). A "coaxial cutting needle" technika 17G-s introducer és 18G-s tűvel történt. Egy esetben sem észleltek tumor megjelenést a biopsziás csatornában. Az irodalomban általában 0,6-5,1% között adják meg a tumor implantációt a biopsziás alagútban, különböző technikákkal, elsősorban aspirációs biopsziával (FNAB). A "cutting needle" technikával 0,76-3,4%-ról számolnak be az irodalomban.

Irodalom:

1. Schmelzer E, Wauthier E, Reid LM: The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors. *Stem Cells* 24: 1852-1858, 2006.
2. Yovchev MI, Grozdanov PN, Joseph B, Gupta S, Dabeva MD: Novel hepatic progenitor cell surface markers in the adult rat liver. *Hepatology* 45: 139-149, 2007.
3. Halász J, Holczbauer Á, Páska Cs, Kovács M, Benyó G, Verebély T, Schaff Zs, Kiss A: Claudin-1 and claudin-2 differentiate fetal and embryonal components in human hepatoblastoma. *Hum Pathol* 37: 555-561, 2006.
4. Lódi Cs, Szabó E, Holczbauer Á, Batmunkh E, Szijártó A, Kupcsulik P, Kovalszky I, Paku S, Illyés Gy, Kiss A, Schaff Zs: Claudin-4 differentiates biliary tract cancers from hepatocellular carcinomas. *Mod Pathol* 19: 460-469, 2006.
5. Lei JY, Bourne PA, diSant'Agnese PA, Huang J: Cytoplasmic staining of TTF-1 in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma vs cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma of the liver. *Am J Clin Pathol* 125: 519-525, 2006.
6. Wang XY, Degos F, Dubois S, Tessiore S, Allegretta M, Guttman RD, Jothy S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V: Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 37: 1435-1441, 2006.
7. Tátrai P, Dudás J, Batmunkh E, Máthé M, Zalatnai A, Schaff Zs, Ramadori G, Kovalszky I: Agrin, a novel basement membrane component in human and rat liver, accumulates in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 86: 1149-1160, 2006.
8. Moon WS, Park HS, Yu KH, Park MY, Kim KR, Jang KY, Kim JS, Cho BH: Expression of betacellulin and epidermal growth factor receptor in hepatocellular carcinoma: implications for angiogenesis. *Hum Pathol* 37: 1324-1332, 2006.
9. Zindy PJ, L'Helgoualc'h A, Bonnier D, Le Béhec A, Bourd-Boitin K, Zhang CX, Musso O, Glaise D, Troadec MB, Loréal O, Turlin B, Léger J, Clément B, Théret N: Upregulation of the tumor suppressor gene Menin in hepatocellular carcinomas and its significance in fibrogenesis. *Hepatology* 44: 1296-1307, 2006.
10. Maturen KE, Nghiem HV, Marrero JA, Hussain HK, Higgins EG, Fox GA, Francis IR: Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique. *AJR* 187: 1184-1187, 2006.