

Trends in Cell Biology

CellPress

Special Issue: Cell Cycle

Review

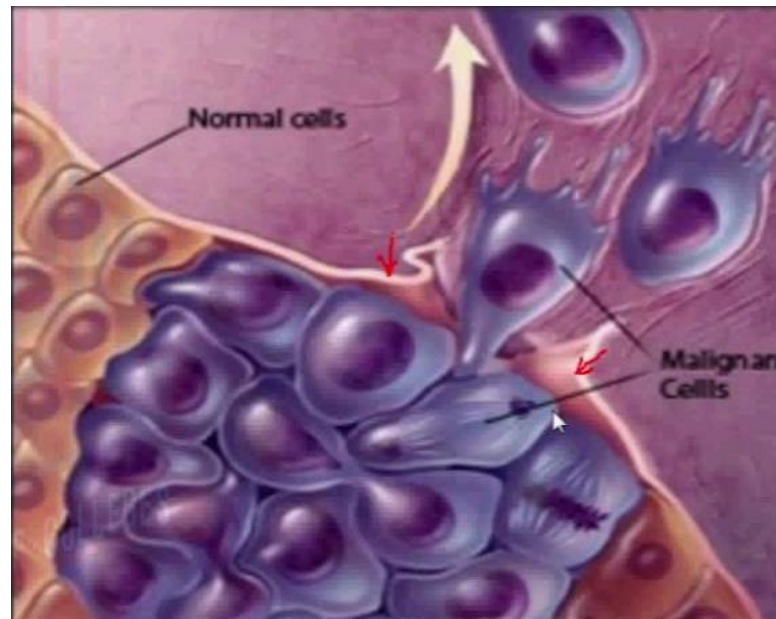
Divide or Conquer: Cell Cycle Regulation of Invasive Behavior

Abraham Q. Kohrman¹ and David Q. Matus^{1,*,@}

2017. 03 .28

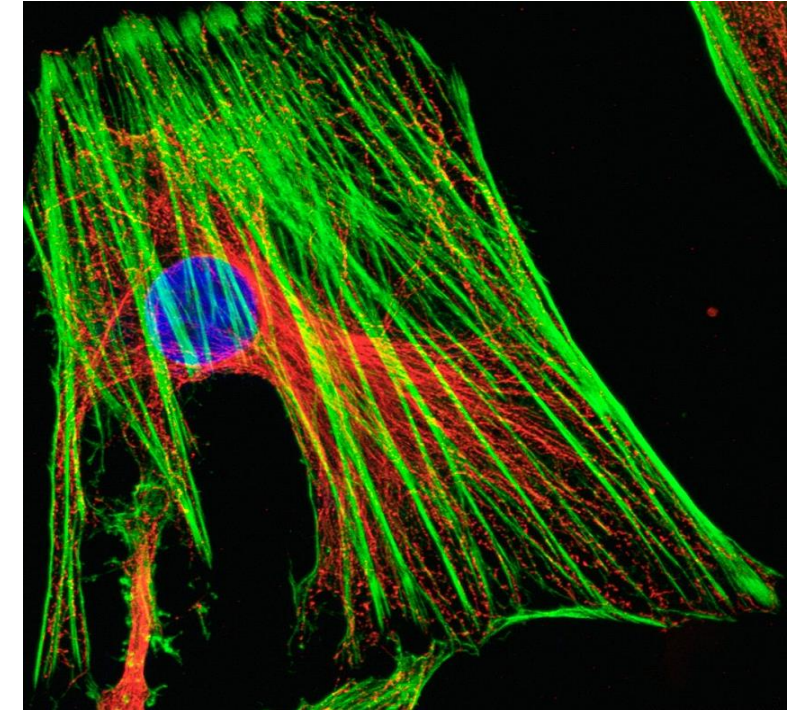
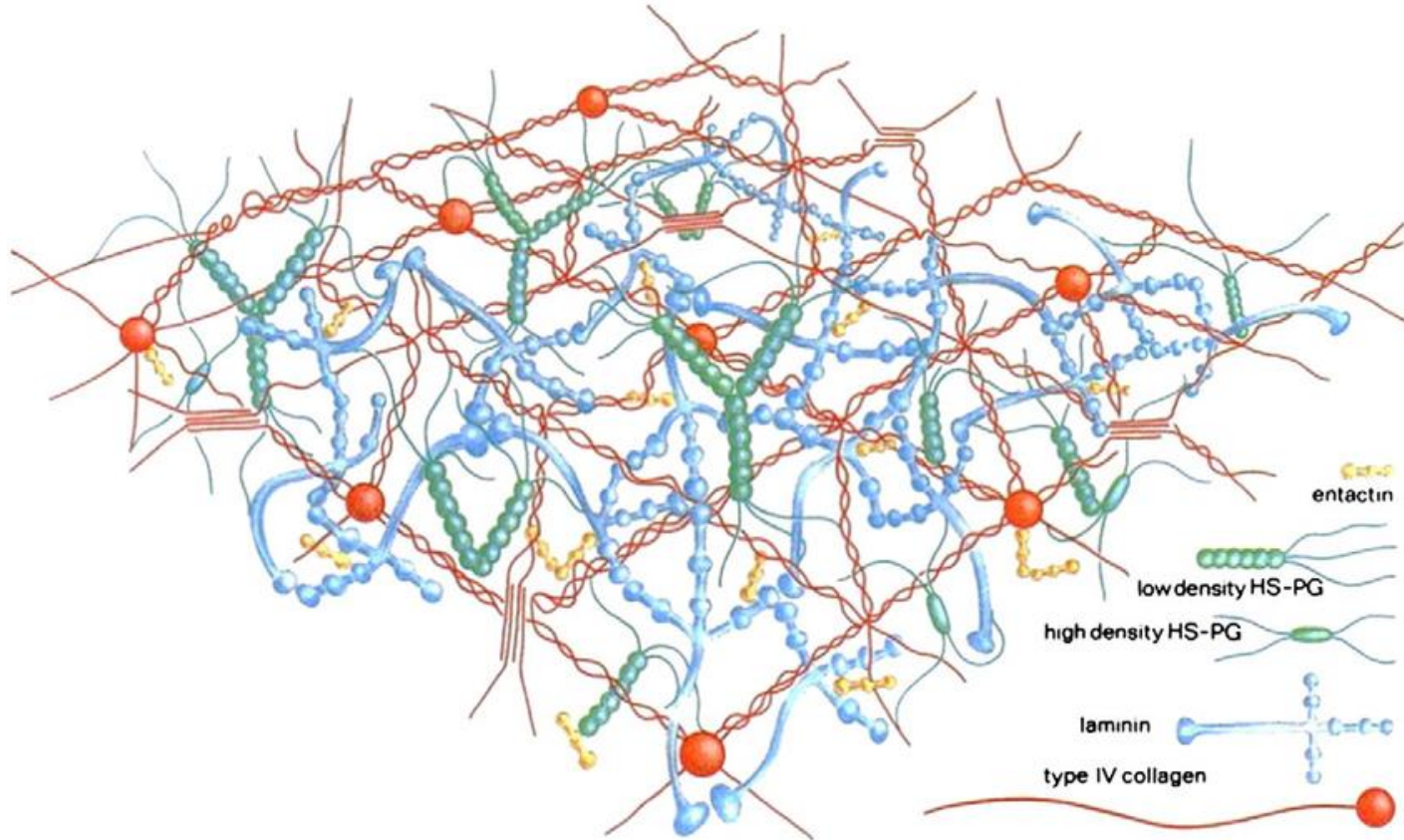
SEJTCIKLUS

- Sejtciklus leállása G1/G0 fázisban és az invazív aktivitás közötti funkcionális kapcsolat
- Az alaphártyán keresztüli invázió feltételezi a sejtciklus leállítását
- A sejt a proliferációs állapotból átlép inváziós állapotba metasztázis kapcsán



Alaphártya – membrana basalis

ECM specializált formája → 3D test szerkezet evolúciójában valószínűsíthető kitüntetett szerepe

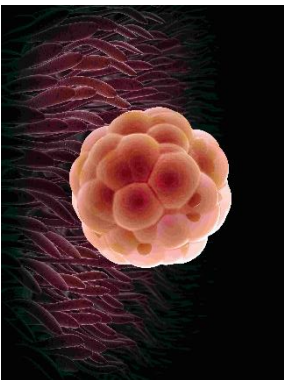


Invazív fenotípusú sejt = aktívan áttöri az alaphártya által megszabott határokat

Endovascularis trophoblast
Embrionális kor
Extravillosus trophoblast
Carcinogenezis és metasztázis

Sejtciklus szabályozása

EMBRIONÁLIS ÉLETKOR



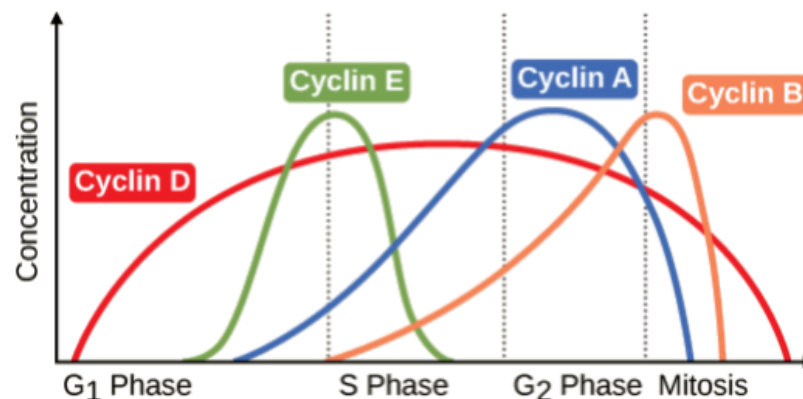
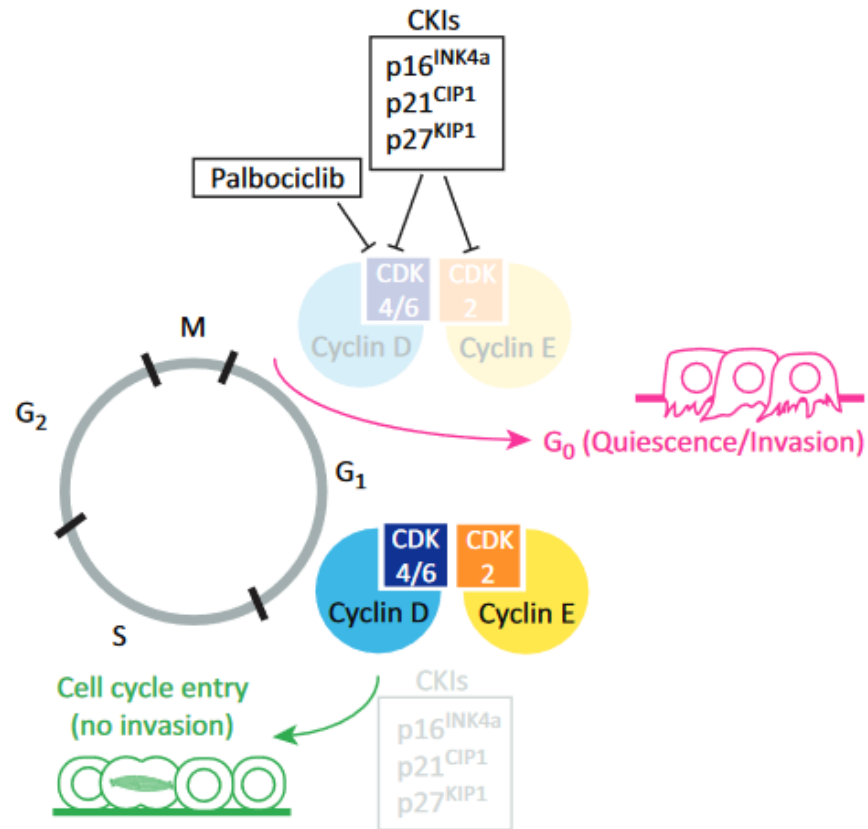
Throphoblast
↓
Cytotrophoblast
↓
EVT

G1 fázisban – kilép a sejtciklusból

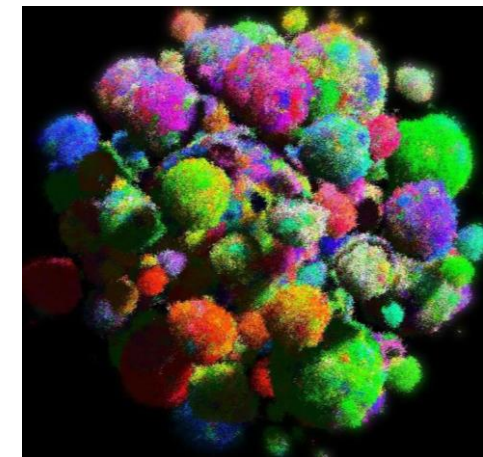
CKI: p16, p21, p27



EVT invazív sejtek

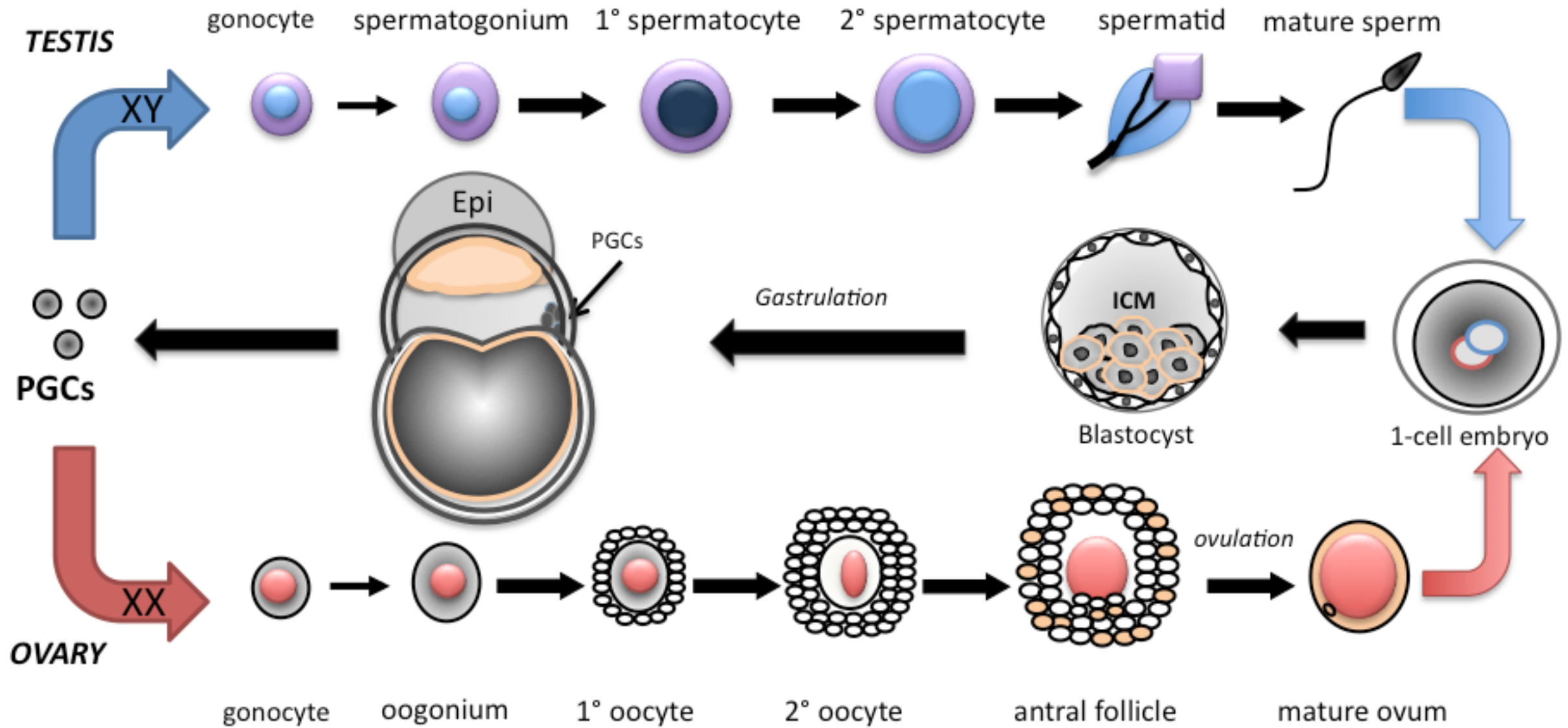


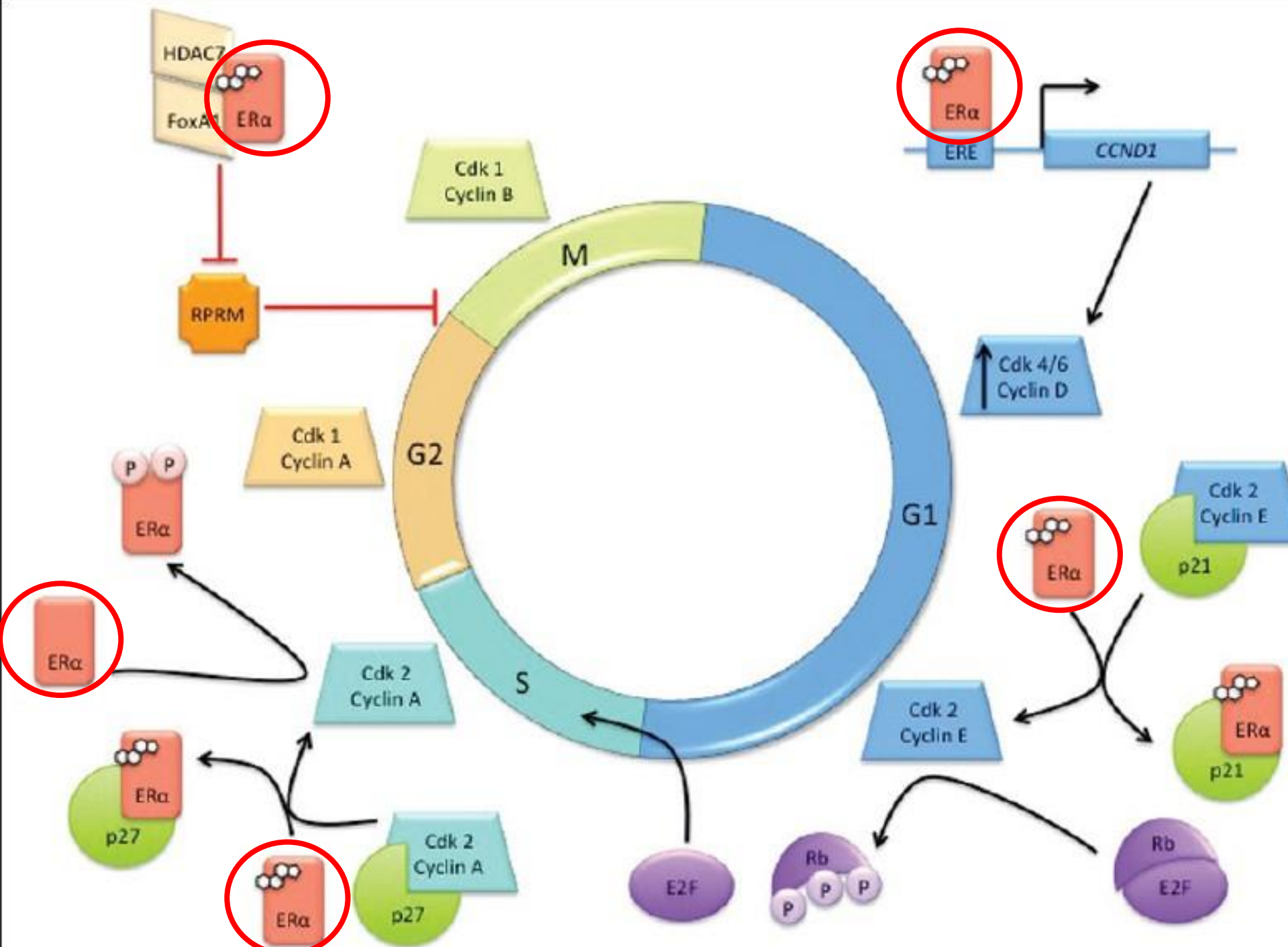
CARCINOGENÉZIS



Invazív rákos sejtek kilépnek a sejtciklusból

Melanoma, epidermoid cc,
gyomor adenoccc,
hepatocelluláris cc,
mellrák, colorectalis cc,
pancreas cc



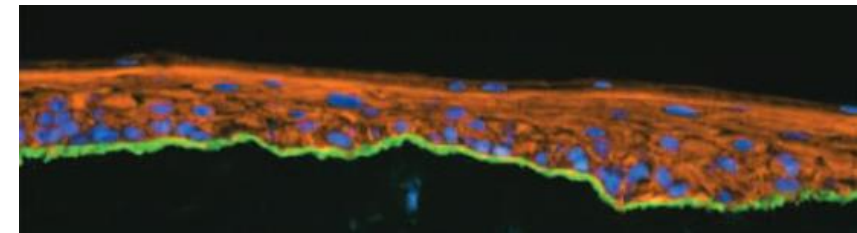


Breaking the cycle: An insight into the role of ERα in eukaryotic cell cycles.

Journal of Carcinogenesis.
2011;10:25. doi:10.4103/1477-3163.90440.

Sejtinvázió

Az alaphártya áttörésével járó morfogenetikus folyamat



Feltételei:

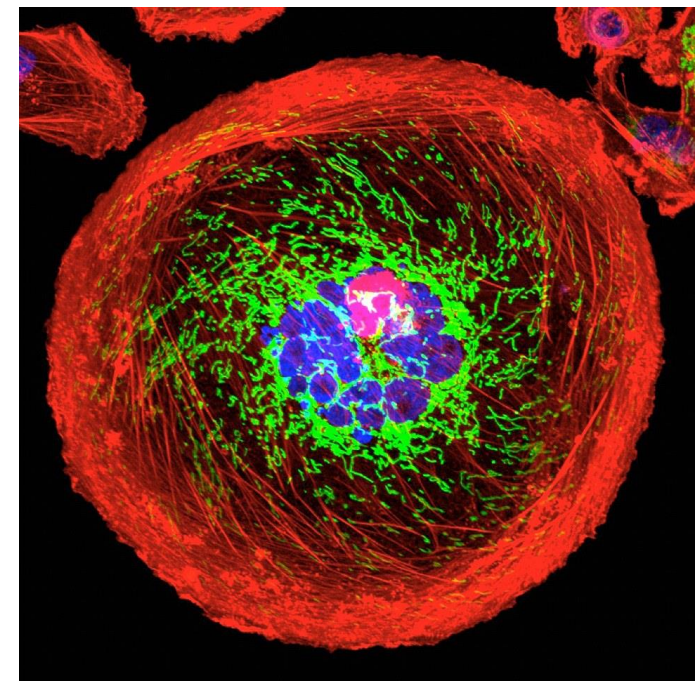
1. Transzkripcionális változások: proinvazív gének expressziója \uparrow -----> EMT
2. Kromatin epigenetikai változásai
3. Dinamikus aktin és mikrotubulus citoszelektális elemek átrendeződése ---> F-aktin átrendeződés

Típusok:

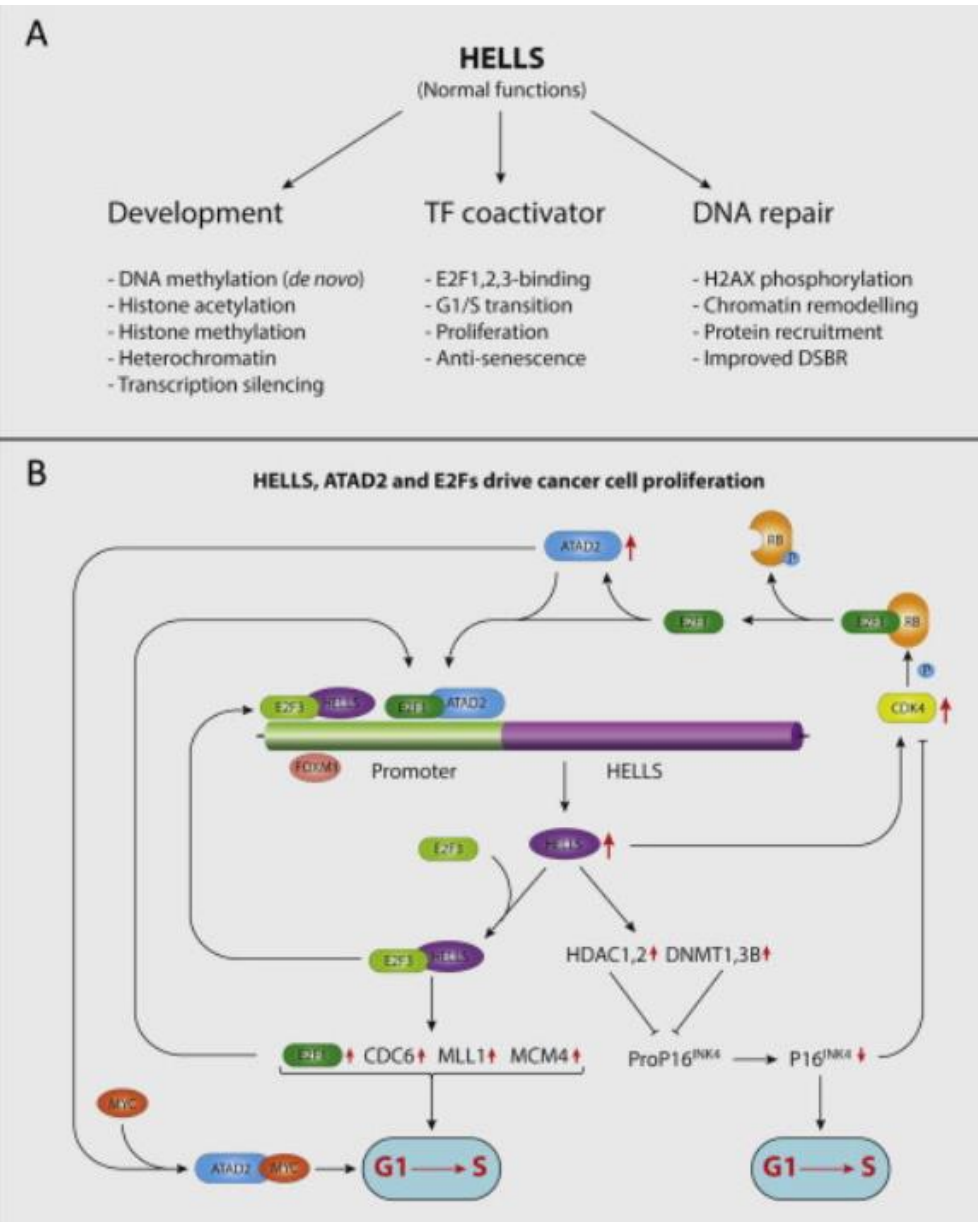
- Egyéni
- Kollektív

Molekuláris

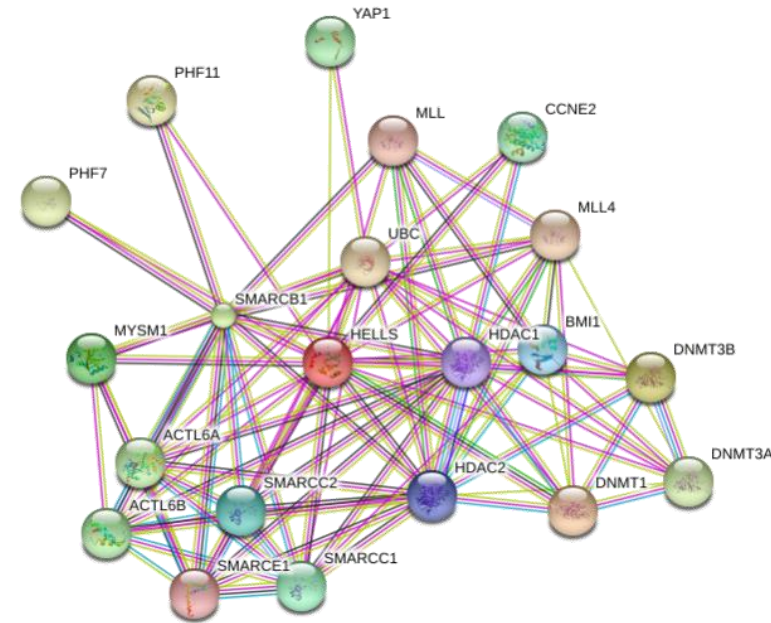
- Mezenchimális
- Amóbboid



I. TRANSZKRIPCIONÁLIS VÁLTOZÁSOK



HELLS: helicase, lymphoid-specific (10q23.33)



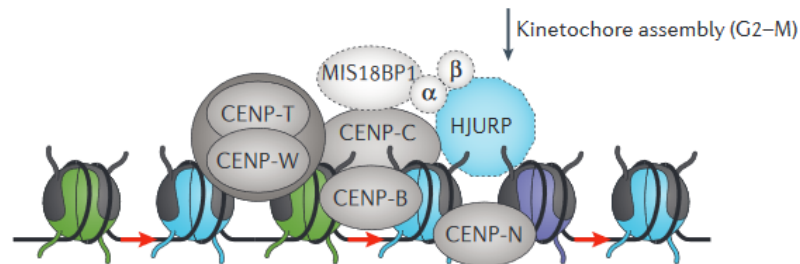
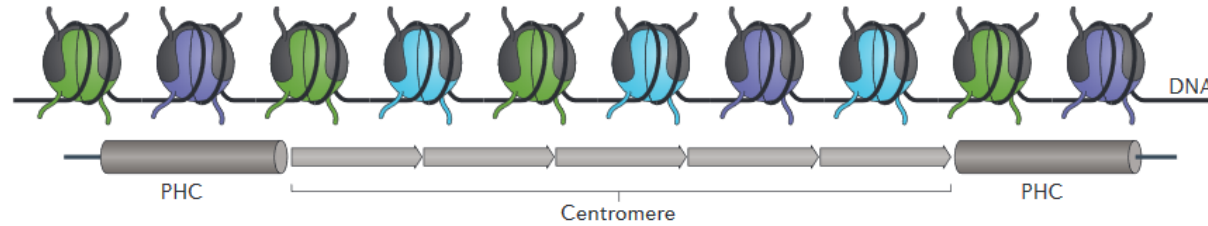
Cell cycle regulation of human DNA repair and chromatin remodeling genes

DNA Repair 2015 Jun;30:53-67. doi:
10.1016/j.dnarep.2015.03.007

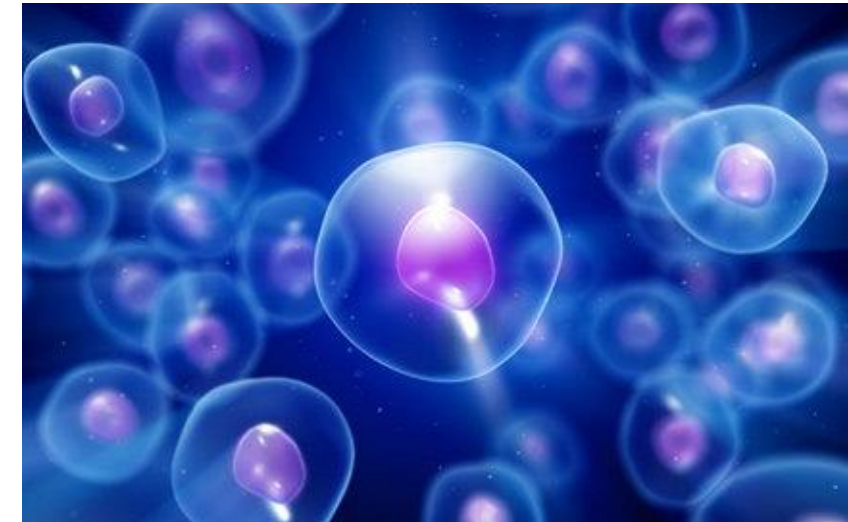
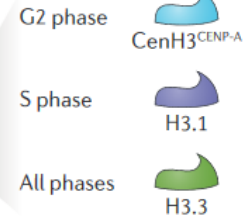
[Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 4 \(ICF4\)](#)

II. EPIGENETIKAI VÁLTOZÁSOK (1)

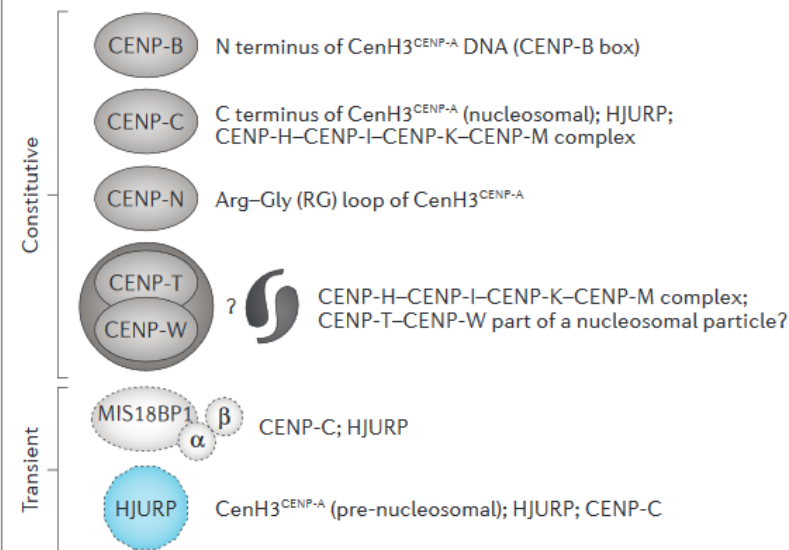
Homo sapiens centromere



Protein expression during the cell cycle



Molecular interactions at centromeres



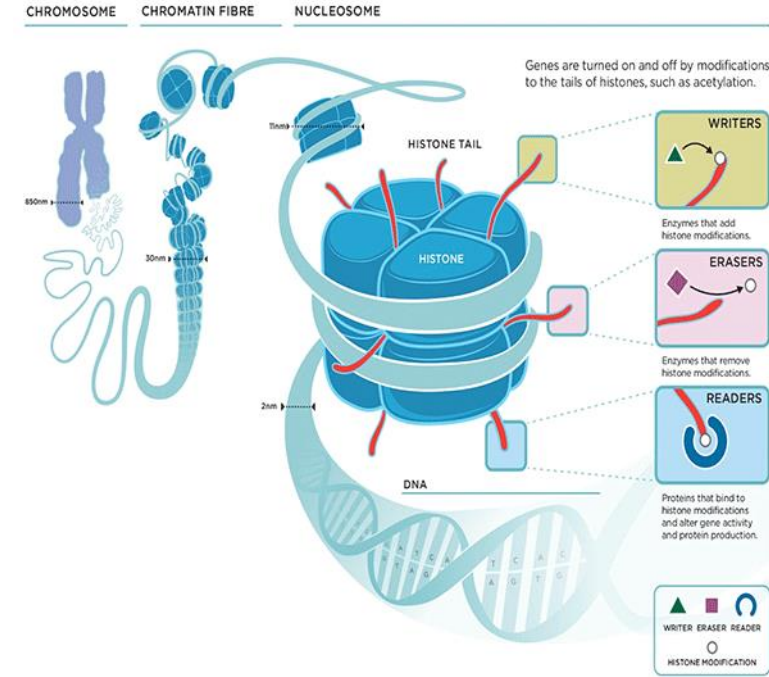
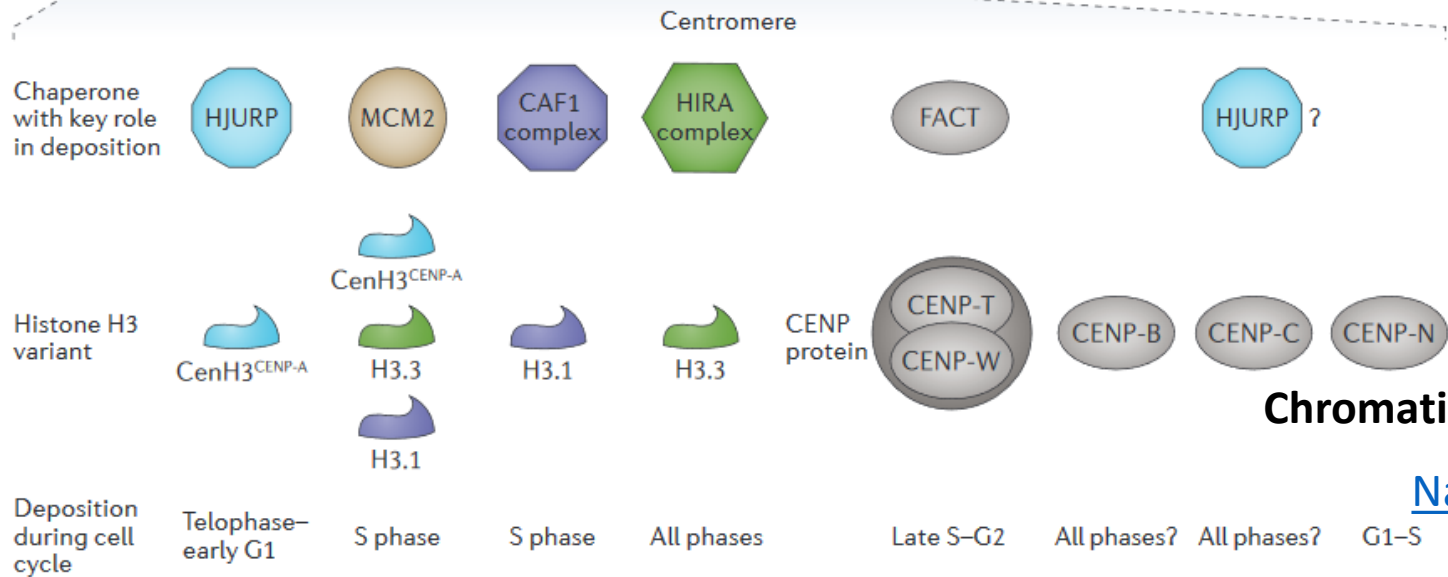
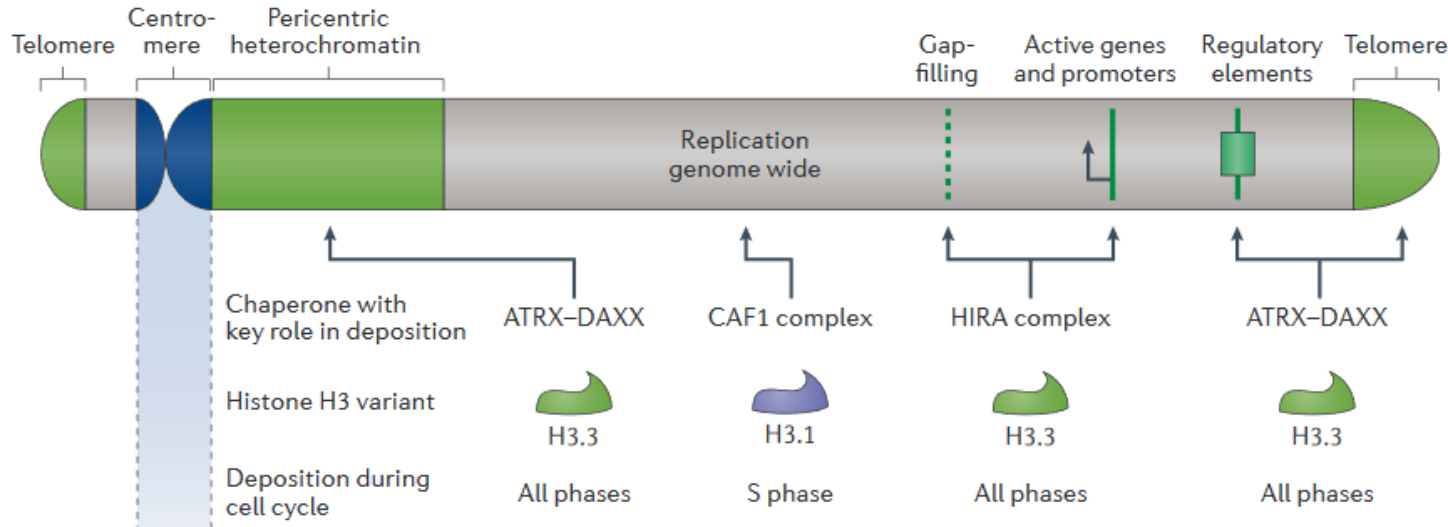
G2-M
G2, mitosis, G1 (highest)
All phases with a peak in S phase
Late S-G2
Peak in G2
Peak in G2

Chromatin dynamics during the cell cycle at centromeres

[Nat Rev Genet.](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.157) 2017 Mar;18(3):192-208.

doi: 10.1038/nrg.2016.157

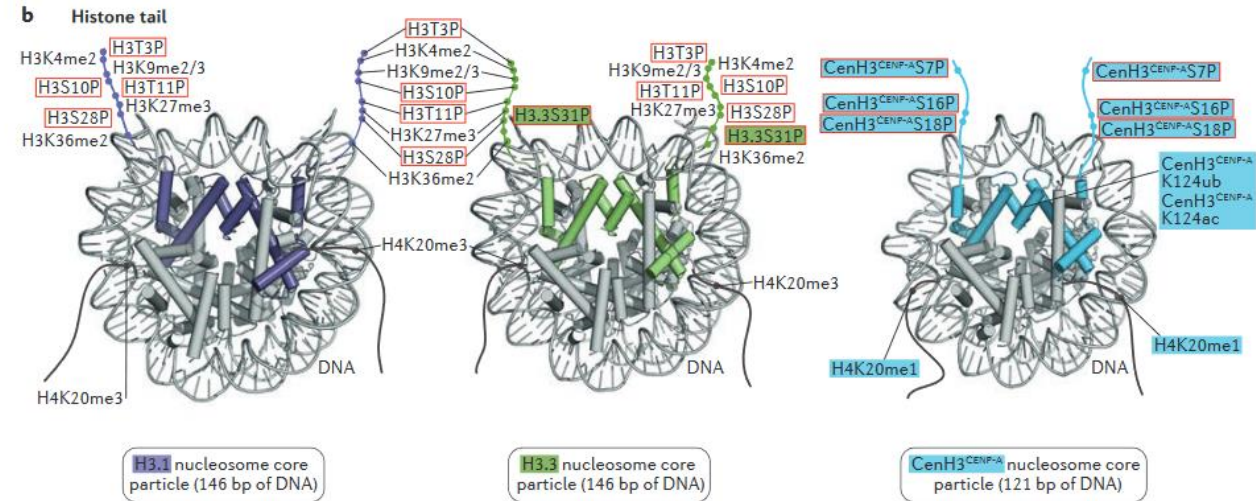
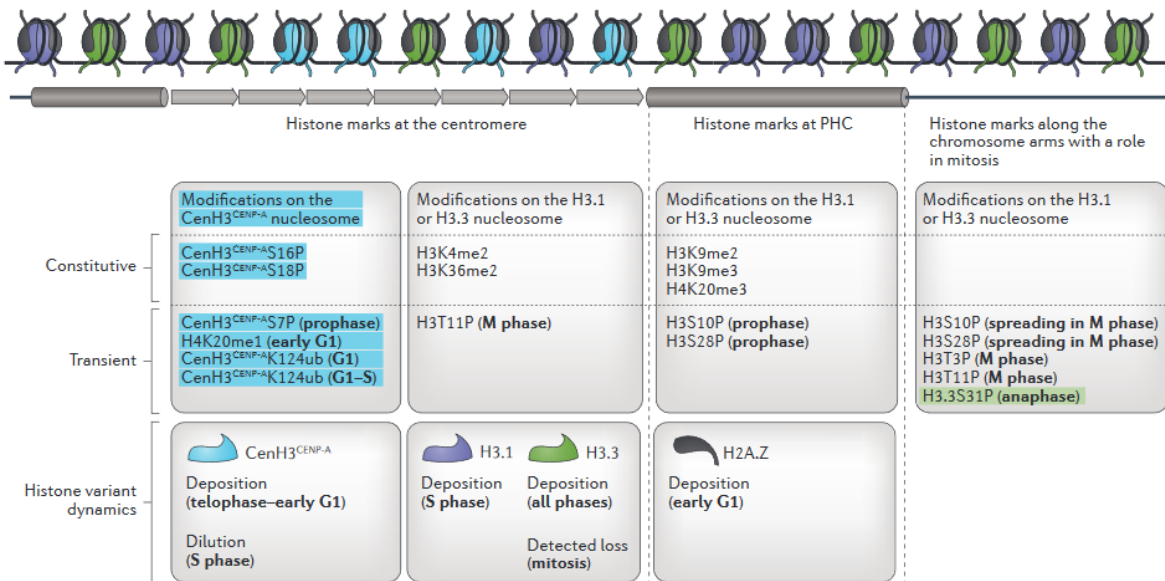
II. EPIGENETIKAI VÁLTOZÁSOK (2)



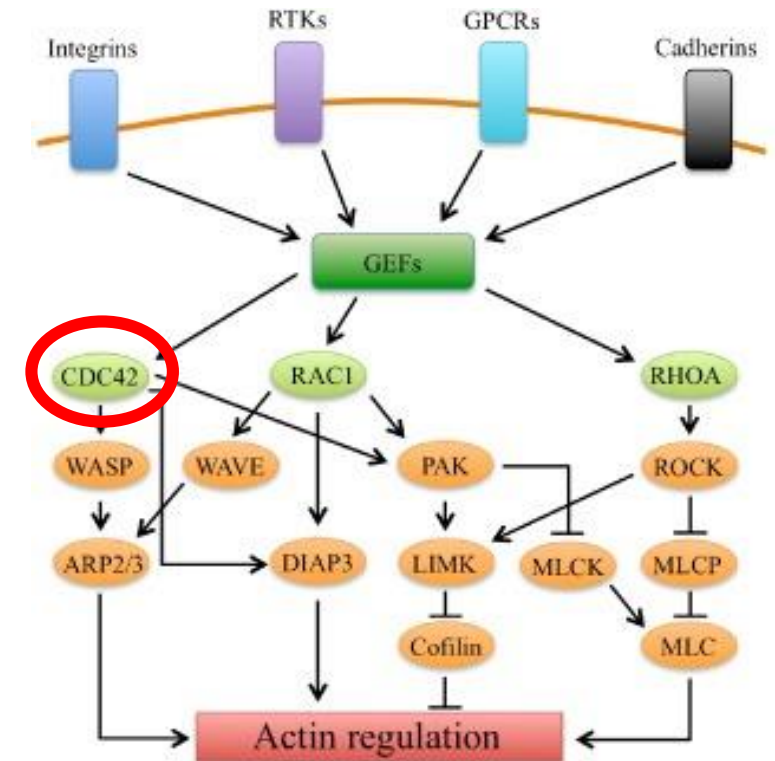
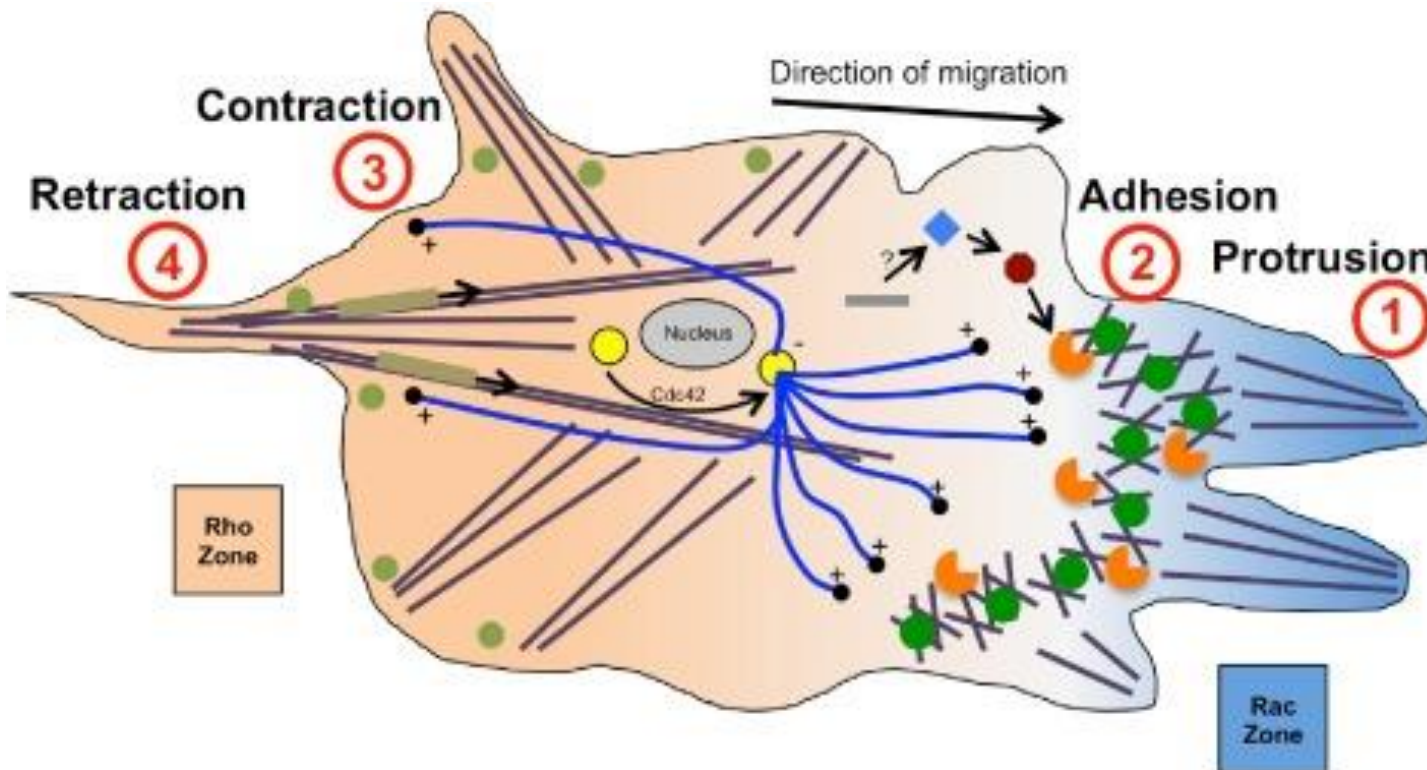
Chromatin dynamics during the cell cycle at centromeres

[Nat Rev Genet.](https://doi.org/10.1038/nrg.2016.157) 2017 Mar;18(3):192-208.
doi: 10.1038/nrg.2016.157

II. EPIGENETIKAI VÁLTOZÁSOK (3)



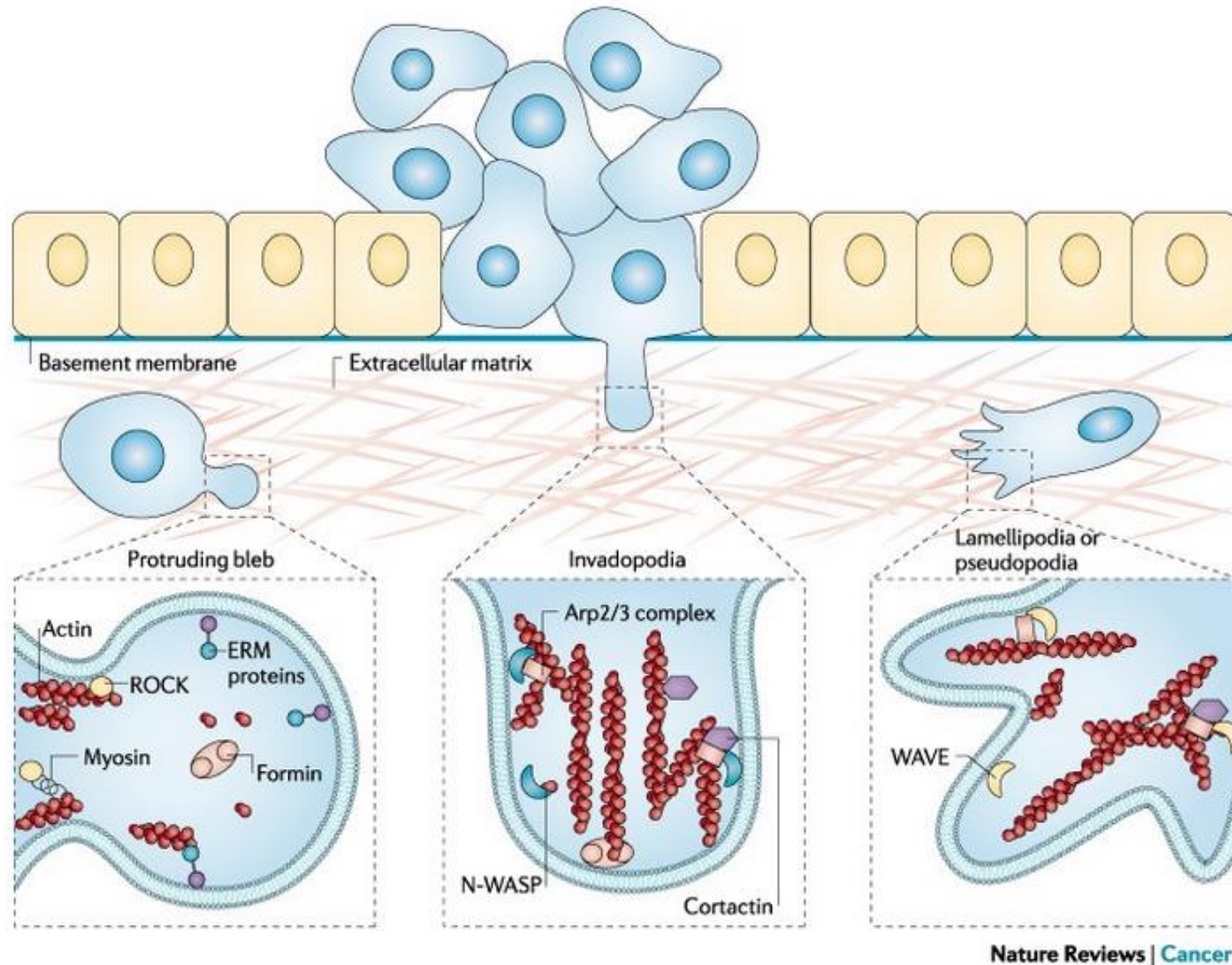
III. CITOSZKELETÁLIS ÁTRENDEZŐDÉS (1)



Movers and shakers: Cell cytoskeleton in cancer metastasis

Br J Pharmacol. 2014 Dec;171(24):5507-23. doi: 10.1111/bph.12704

III. CITOSZKELETÁLIS ÁTRENDEZŐDÉS (2)



Sejtinvázió szabályozása

EMBRIONÁLIS ÉLETKOR

Trophoblast invázió

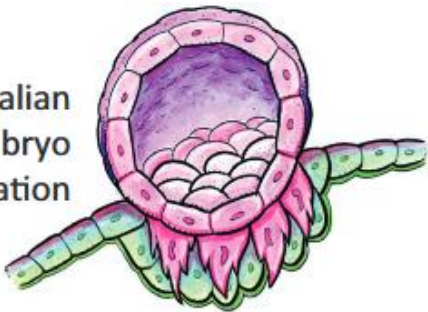
CARCINOGENÉZIS

Malignus sejt invázió

Trends in Cell Biology

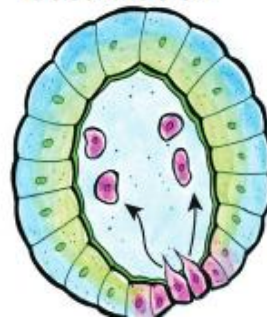
(A)

Mammalian
embryo
placentation



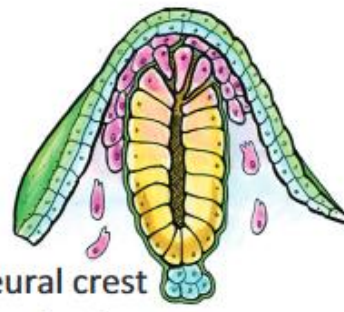
(B)

Gastrulation

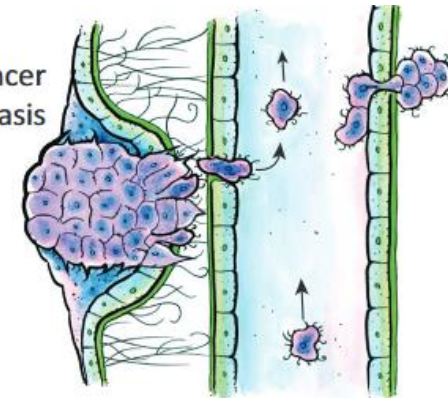


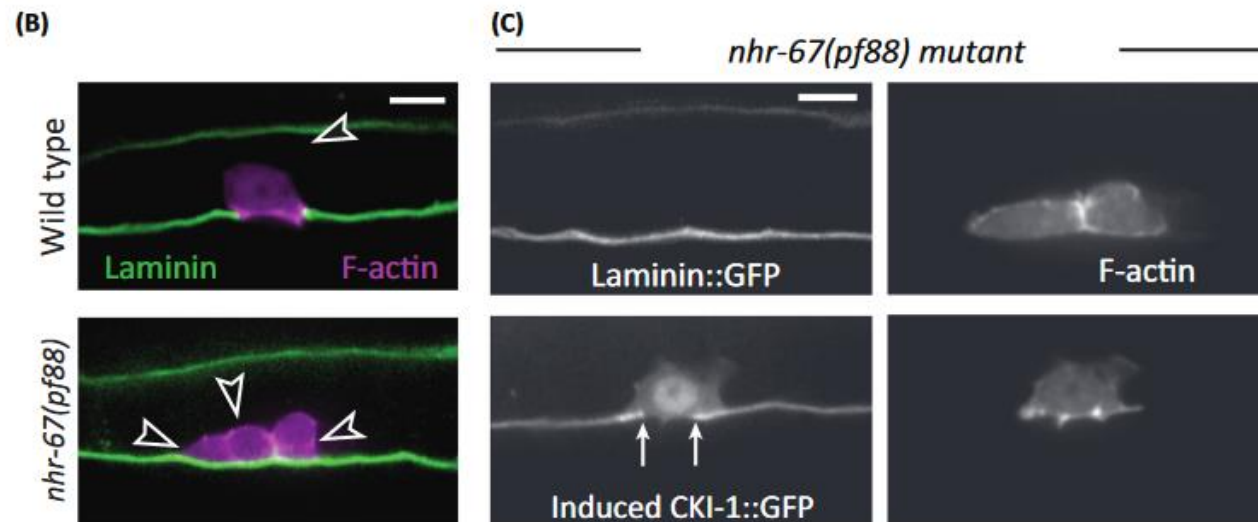
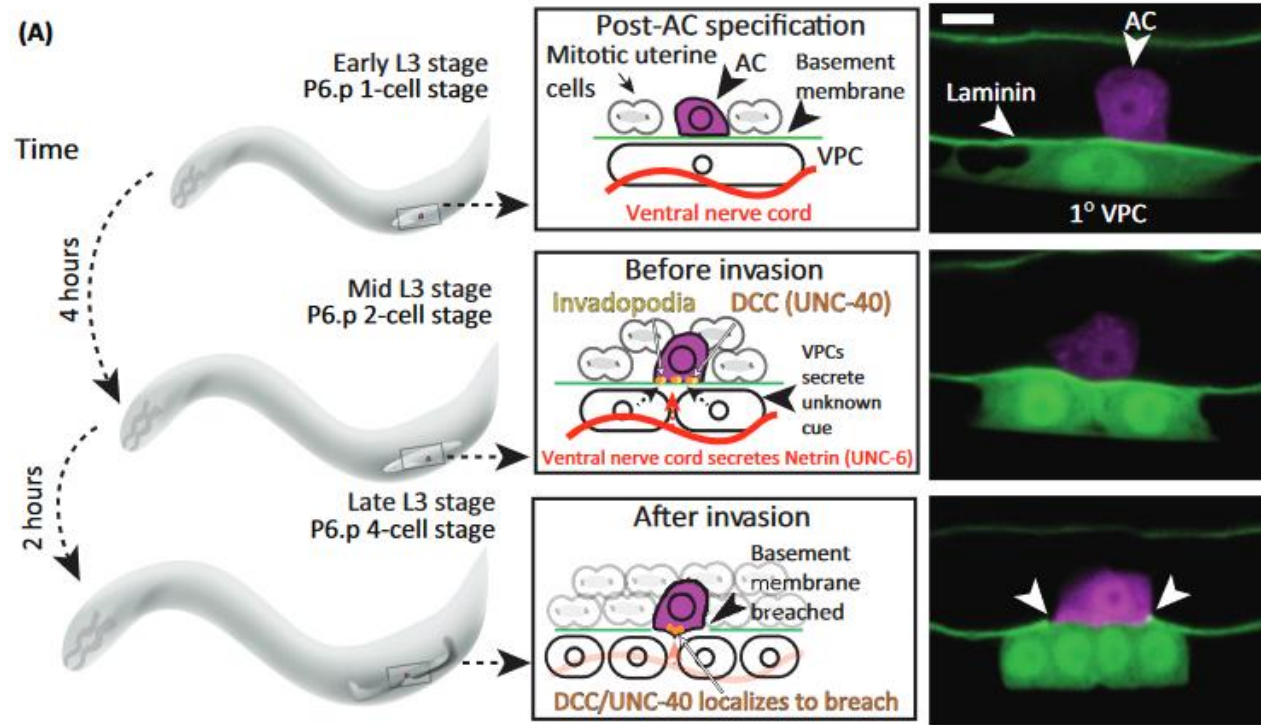
(C)

Neural crest

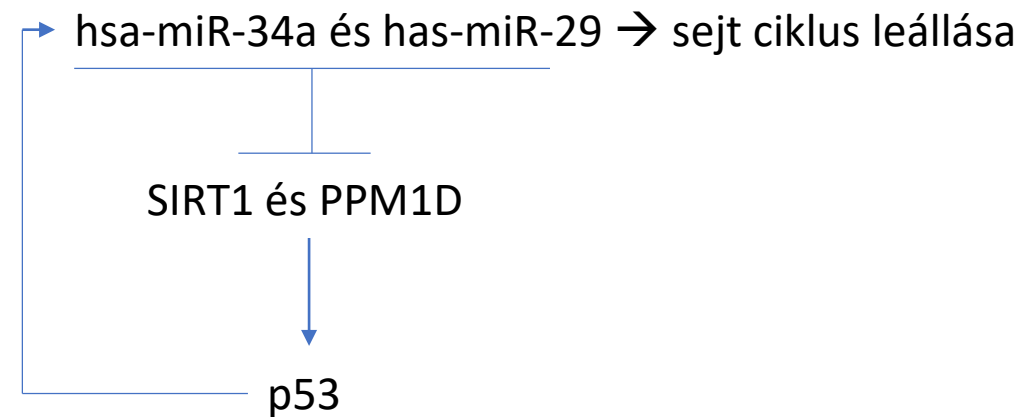
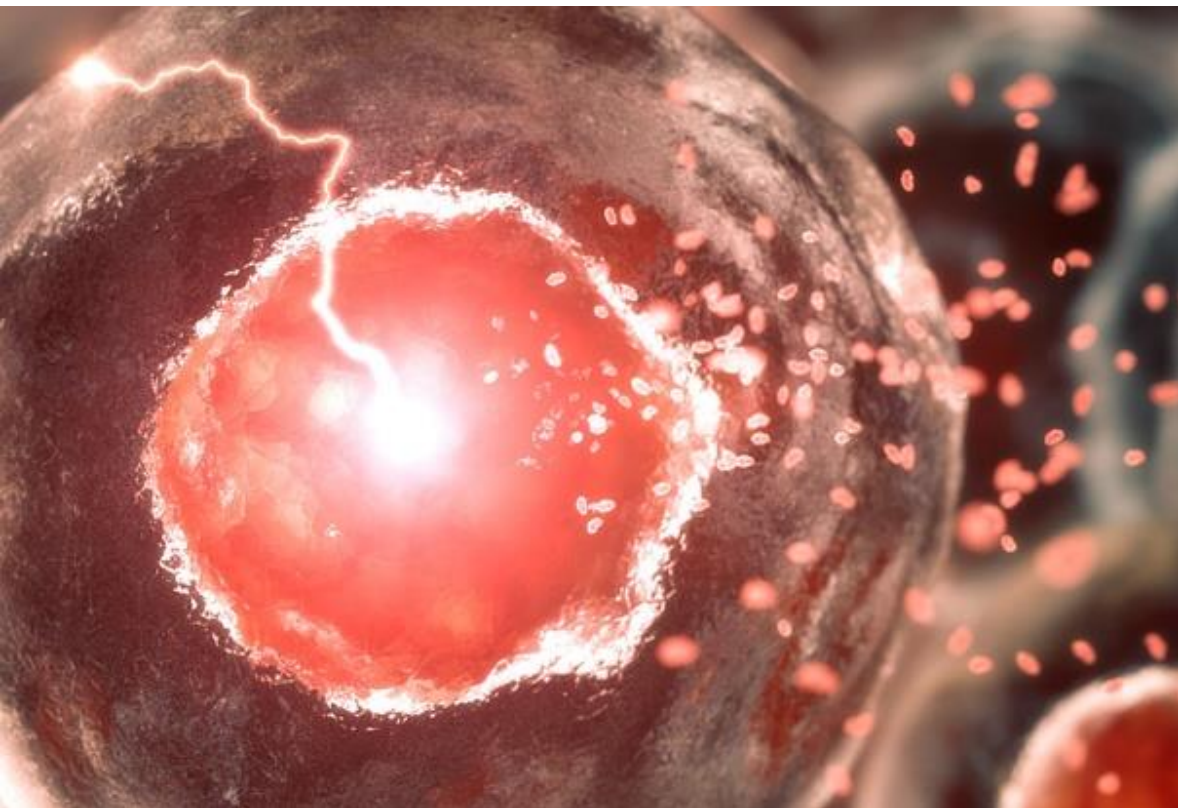


Cancer
metastasis



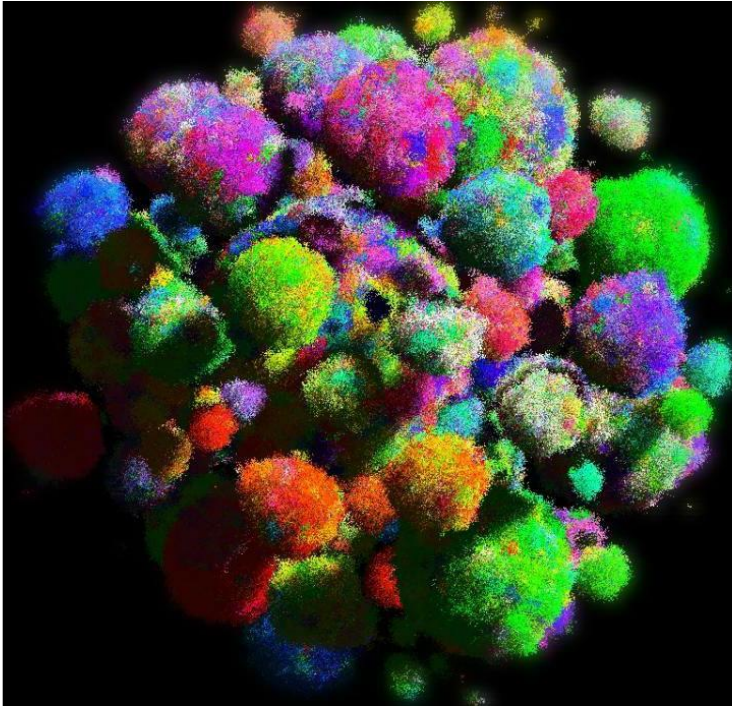


Sejtciklus és EV

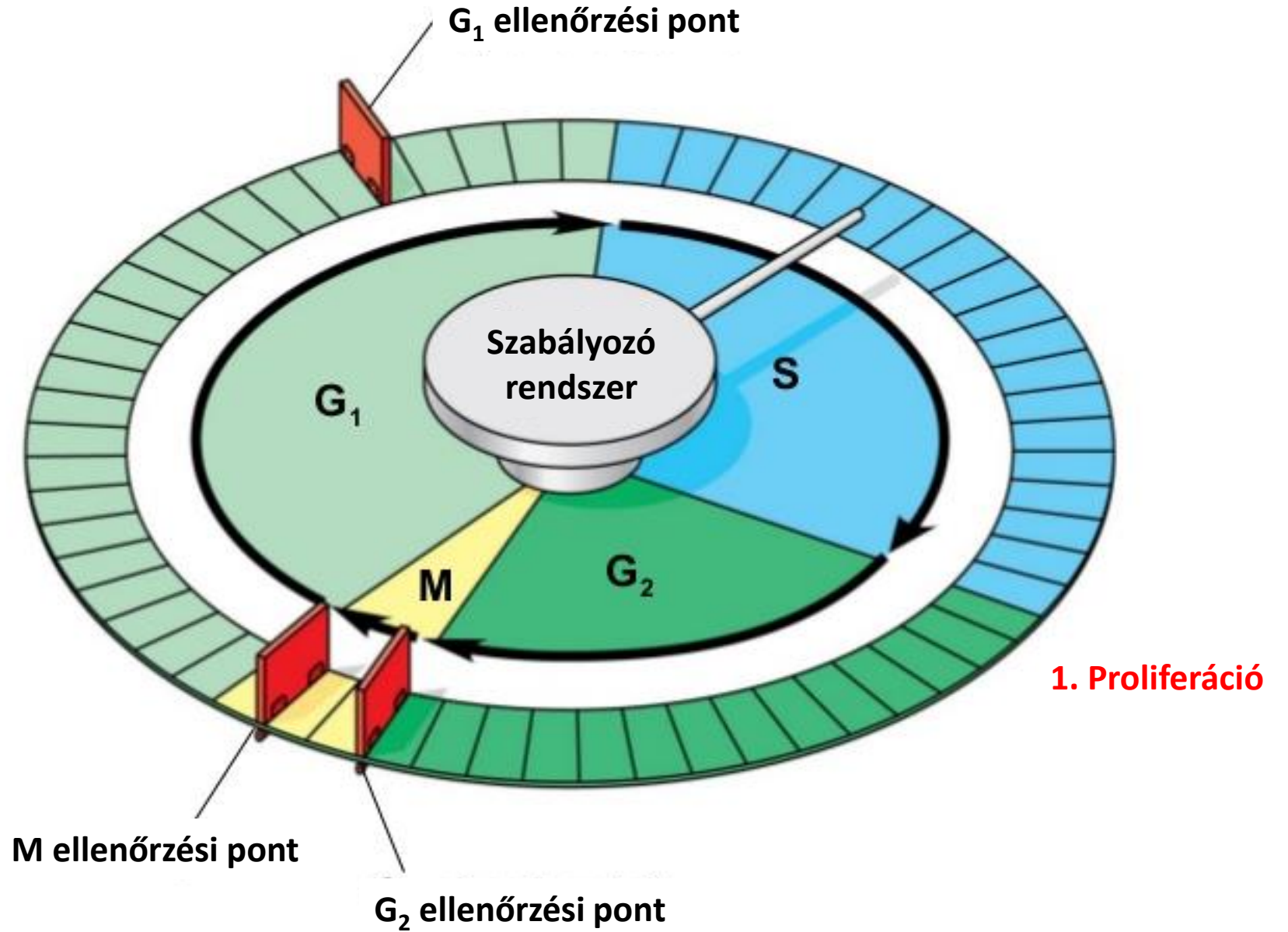


Extracellular Vesicles as New Players in Cellular Senescence.

International Journal of Molecular Sciences.
2016;17(9):1408. doi:10.3390/ijms17091408.



2. Metasztázis





Köszönöm szépen a figyelmet!

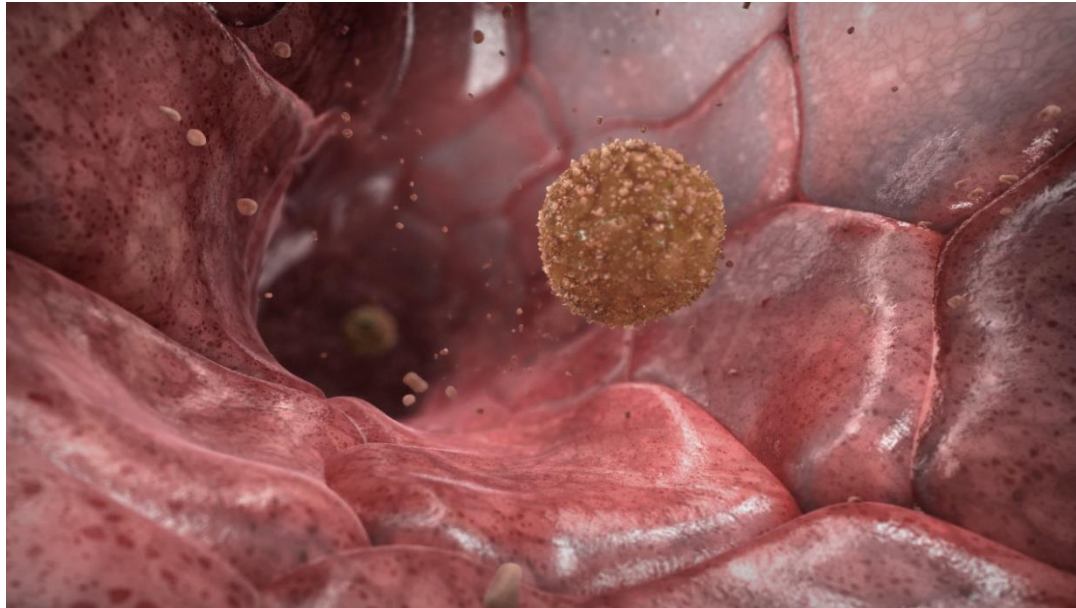
ÖSSZEFOGLALÓ DIA

1. A sejt inváziós képességének kialakulása szoros összefüggést mutat a sejtciklussal: a sejt vagy G1 fázisban restriktív hatás alatt áll vagy kilép a sejtciklusból a G₀ fázisba.
2. A tumoros sejtek ahhoz hogy az alaphártyát sikeresen áttörjék az invázióra jellegzetes G1/G₀ fázisban kell lenniük.
3. Metasztázis kapcsán a metasztázist kialakító sejtek az intenzív proliferációs állapotból inváziós fenotípusba lépnek általában.

INVAZÍV FENOTÍPUS ↑

INVAZIVITÁS

↓ NEM INVAZÍV FENOTÍPUS



↓ G₀/G₁ SEJTCIKLUS LEÁLLÁS

↓ PROLIFERÁCIÓS AKTIVITÁS

↓ M FÁZIS INTENZÍV PROLIFERÁCIÓ

