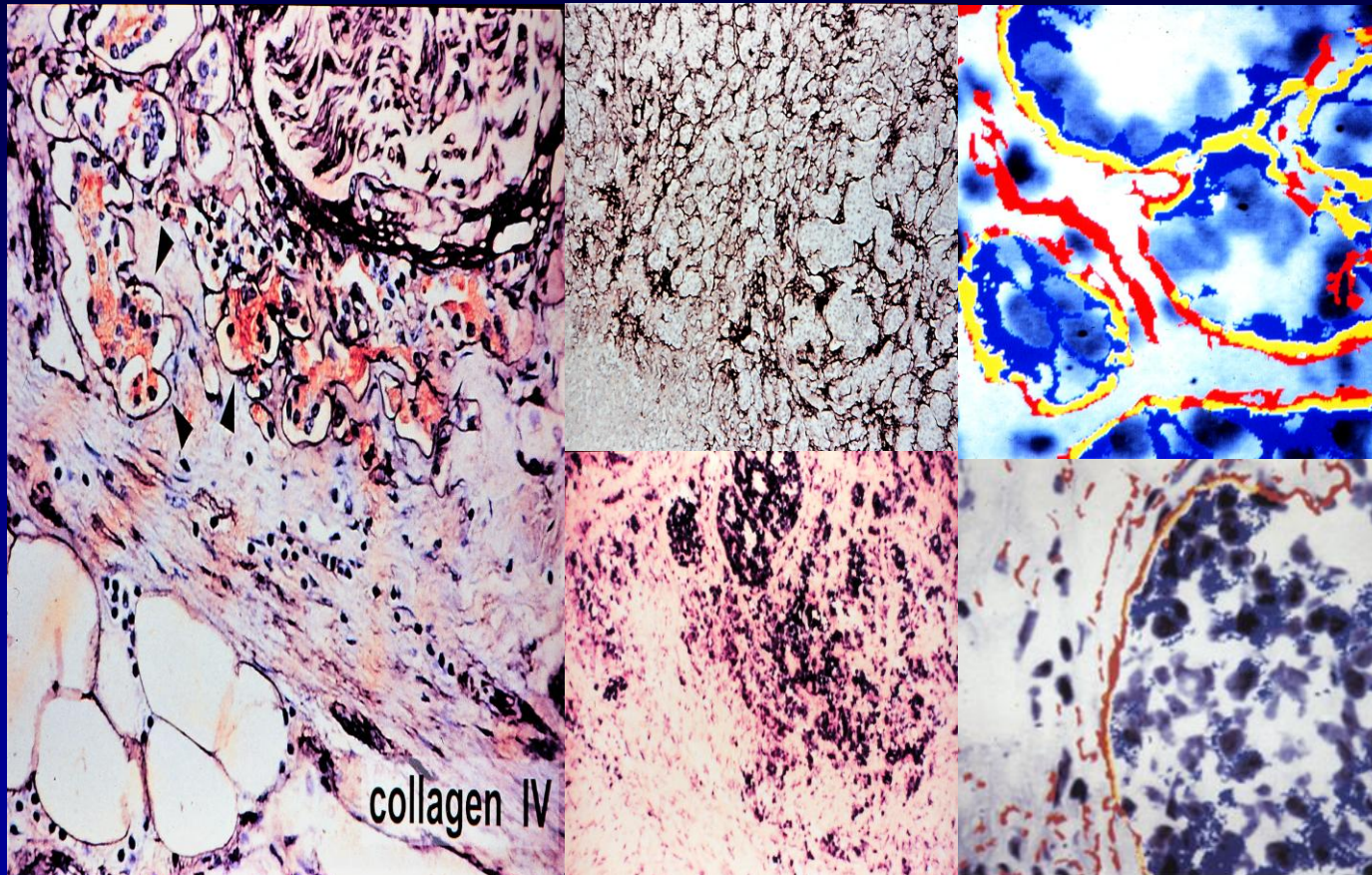




Bedeutung der Basalmembran für die Stromainvasion und Metastasierung des Prostatakarzinoms





Bedeutung der Basalmembran für die Stromainvasion und Metastasierung des Prostatakarzinoms

- Jedes Epithel wird von der extrazellulären Matrix (EZM) bzw. Stroma durch eine Basalmembran (BM) abgegrenzt, wobei die Epithelzellen mit transmembranösen Rezeptoren (sog. Integrine) an die verschiedenen Komponenten der BM binden
- Diese Adhäsionsvorgänge halten die Polarität des Epithels bzw. eine regelrechte Organarchitektur aufrecht und spielen bei verschiedenen biologischen Prozessen (Embryogenese, Wundheilung, Regeneration) eine zentrale Rolle.
- Im Rahmen der Kanzerogenese verändern sich diese Adhäsionsvorgänge grundlegend:
 - Zerstörung der BM am Übergang des Carcinoma in situ in ein invasives Karzinom
 - Progressiver Verlust der peritumoralen BM → Differenzierungsverlust
→ Direkter Kontakt zwischen Tumorzellen und Bestandteilen der EZM und des Stroma
- BM gelten allgemein als Barriere gegen die Stromainvasion

Dieses Konzept gilt für die meisten Karzinome (z. B. Mammaca. Kolonca. Urothelca), aber nicht für das Prostatakarzinom (PCa).



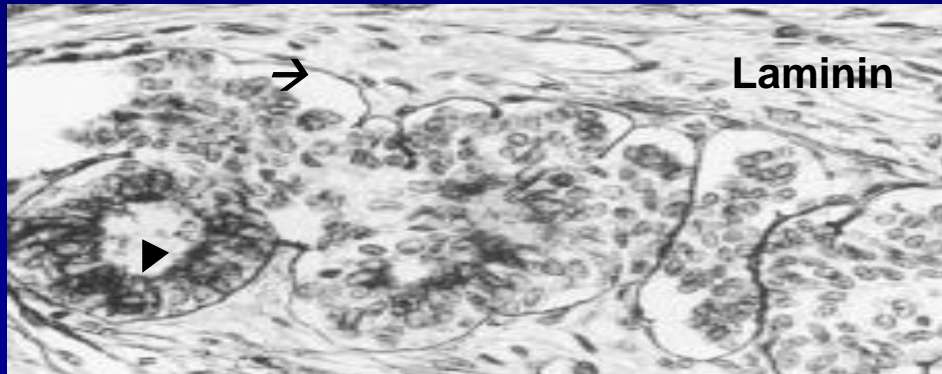
Hauptbestandteile der Basalmembran und assoziierte Integrine

Basalmembran

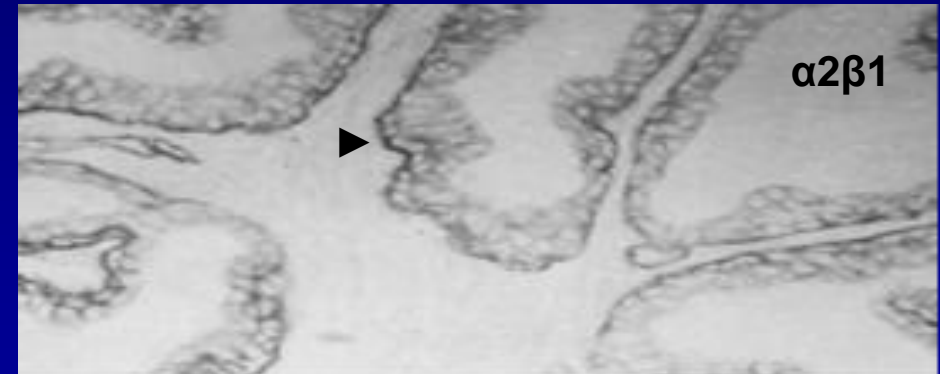
- Typ IV Kollagen
- Laminin

Integrine

$\alpha 2\beta 1$
 $\alpha 6\beta 1$



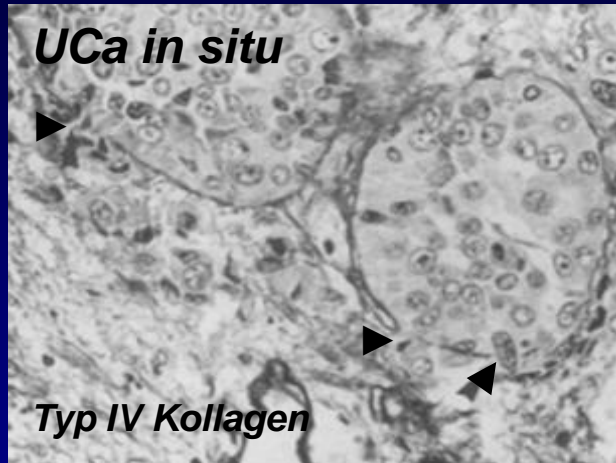
Fetale Prostata mit distinkter epithelialen BM (→) und Expression von Laminin im fetalen Epithel (▶) als Zeichen einer gesteigerten Lamininsynthese



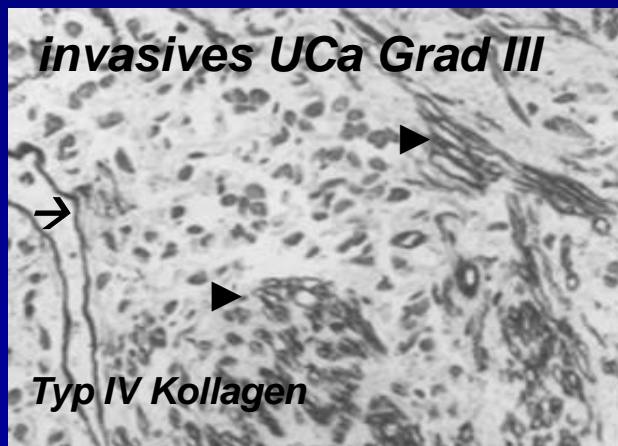
Expressionsmuster von $\alpha 2\beta 1$ in der Prostata. Die höchste Rezeptordichte findet sich im Kontakt mit der BM (▶)



Urothelkarzinom der Prostata



Das UCa der Prostata entsteht primär in der prostatichen Urethra und breitet sich zunächst in den Gangstrukturen der Prostata aus. Bei der Stromainvasion durchbrechen die Tumorzellen die BM der befallenen Prostatagänge (▶) und wachsen fortan invasiv. Das invasive UCa verliert mit zunehmender Dedifferenzierung die Fähigkeit BM auszubilden.

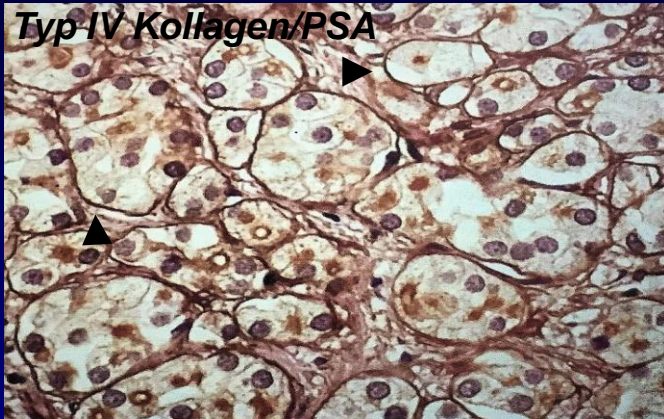


UCa Grad III mit vollständigem Verlust der BM.
Im Tumorstroma finden sich lediglich BM subendothelial (→) und um die Muskelzellen (▶)

Derartige Befunde konnten wir beim PCa nicht erheben



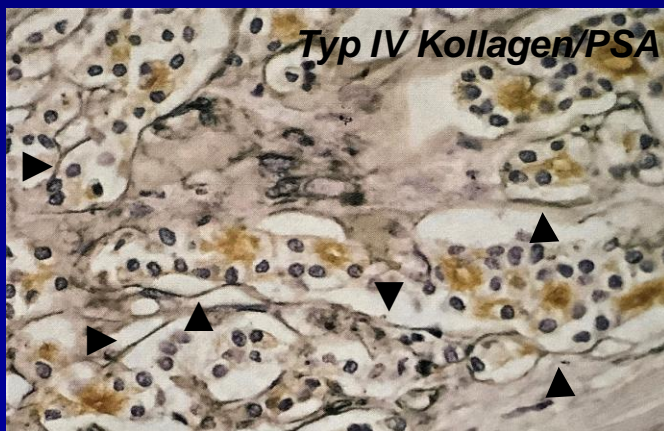
Tumor- assoziierte Basalmembranen (T- BM) des PCa



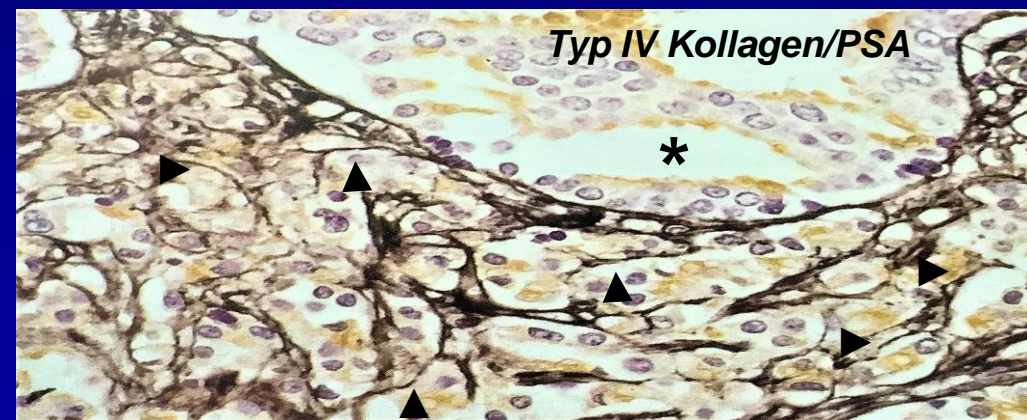
Im Gegensatz zu den meisten Karzinomen bilden die Tumorzellen des PCa im Kontakt mit dem Stroma eine T-BM (▶) aus, die den Kontakt zwischen Tumorzellen und der EZM herstellt und somit die Stromainvasion ermöglicht.

Dieser Vorgang ist unabhängig vom Malignitätsgrad und ist in allen Stadien der Erkrankung nachweisbar

PCa Gleason Grad 4



mit extraprostatischer Ausdehnung

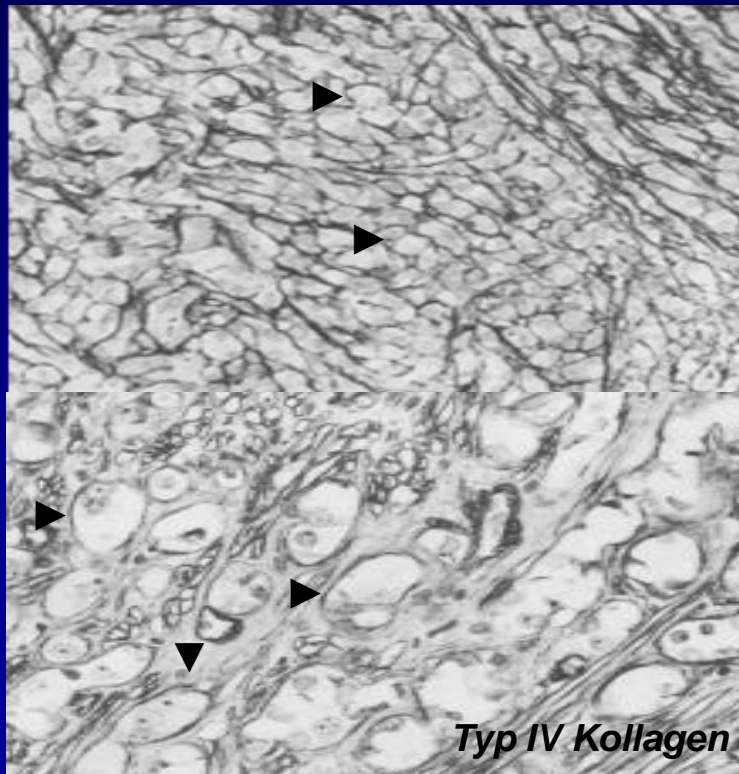


PCa Gleason Grad 4 mit intraduktaler Komponente *



Tumor- assoziierte Basalmembranen (T- BM) des PCa

PCa Gleason Grad 5



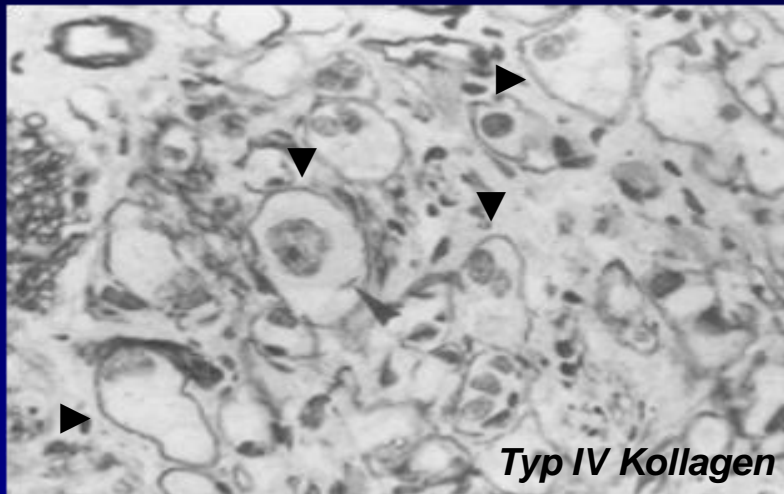
Komplette T-BM, teils um einzelne Tumorzellen (▶)

Die Abgrenzung der Tumorzellen vom Stroma durch T-BM mag eine Erklärung dafür sein, dass im PCa eine auffällige entzündliche Stromareaktion fehlt



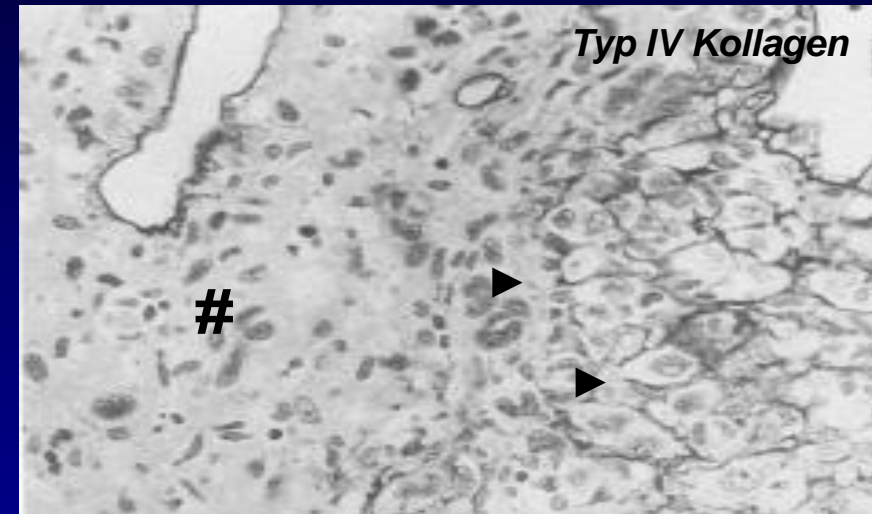
Tumor- assoziierte Basalmembranen (T- BM) des PCa

Großzelliges anaplastisches PCa



Rezidivtumor nach Bestrahlung mit
deutlichen T-BM (▶)

Karzinosarkom der Prostata

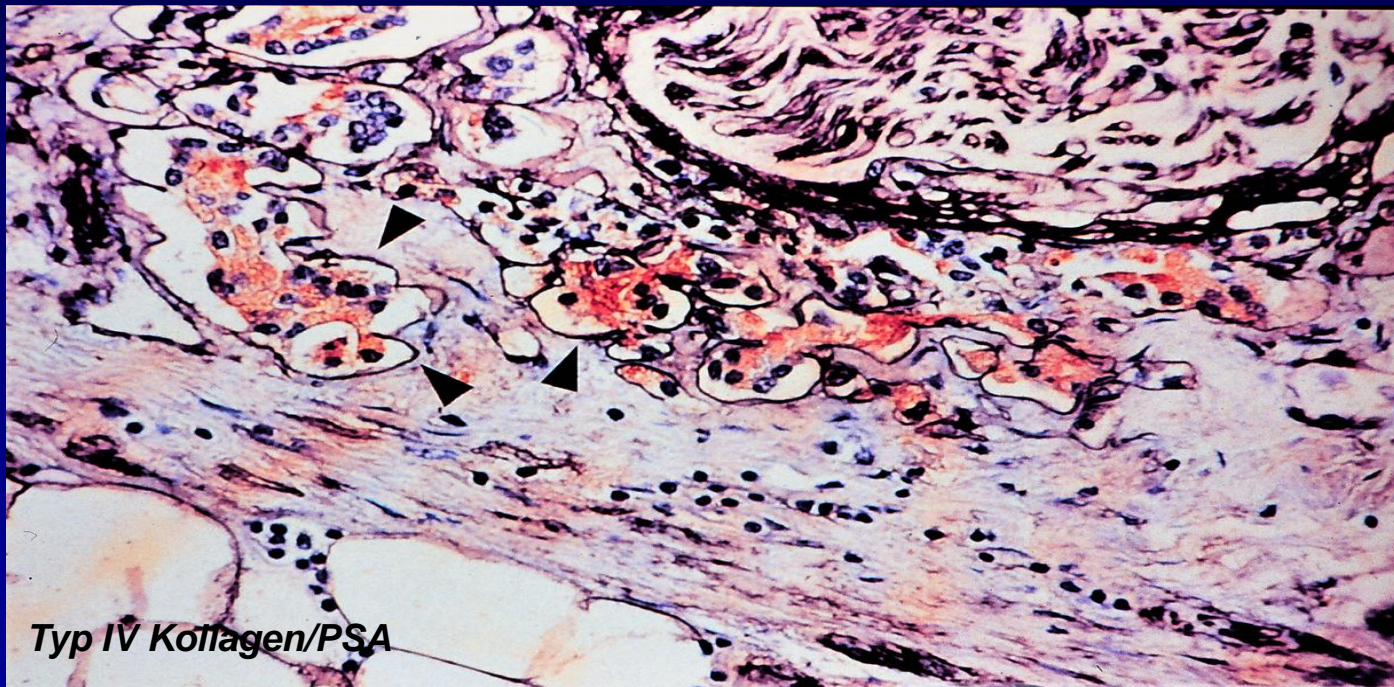


T-BM finden sich nur in der epithelialen
Tumorkomponente (▶). Die sarkomatöse
Komponente (#) enthält keine BM



Tumor- assoziierte Basalmembranen (T- BM) des PCa

PCa, Gleason 4+4, mit Durchbruch der Prostatakapsel



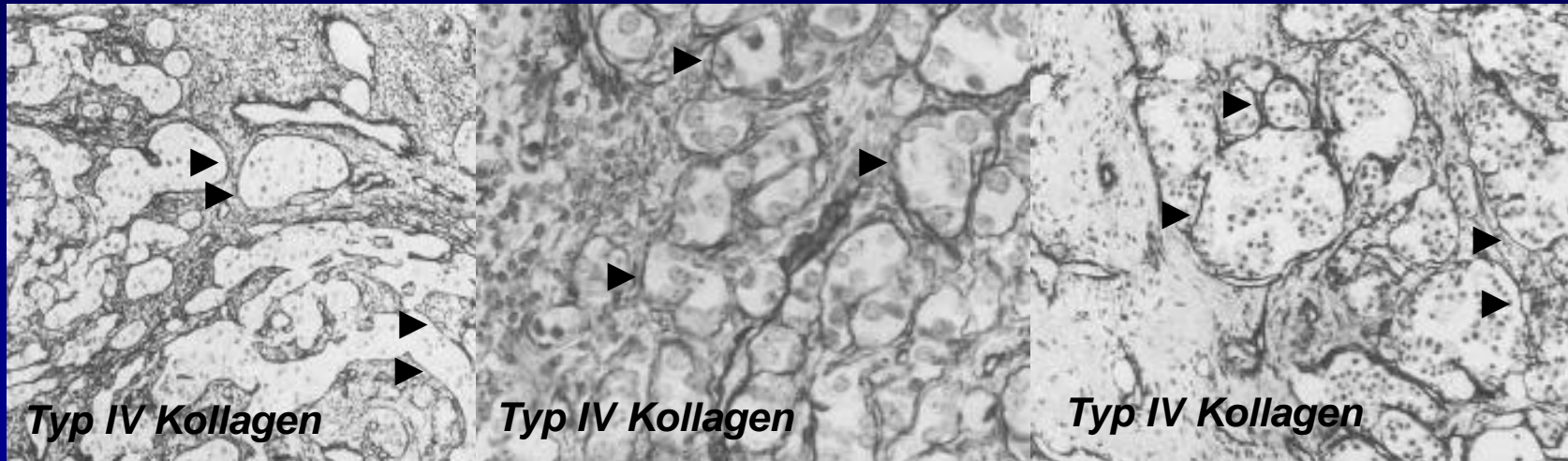
Alle Tumorzellen bilden im Kontakt mit dem Stroma eine T-BM aus (▶), die den Tumorzellen den Weg durch die EZM ebnet



Tumor- assoziierte Basalmembranen (T- BM) des PCa

Lymphknotenmetastasen (pN1)

Knochenmetastase

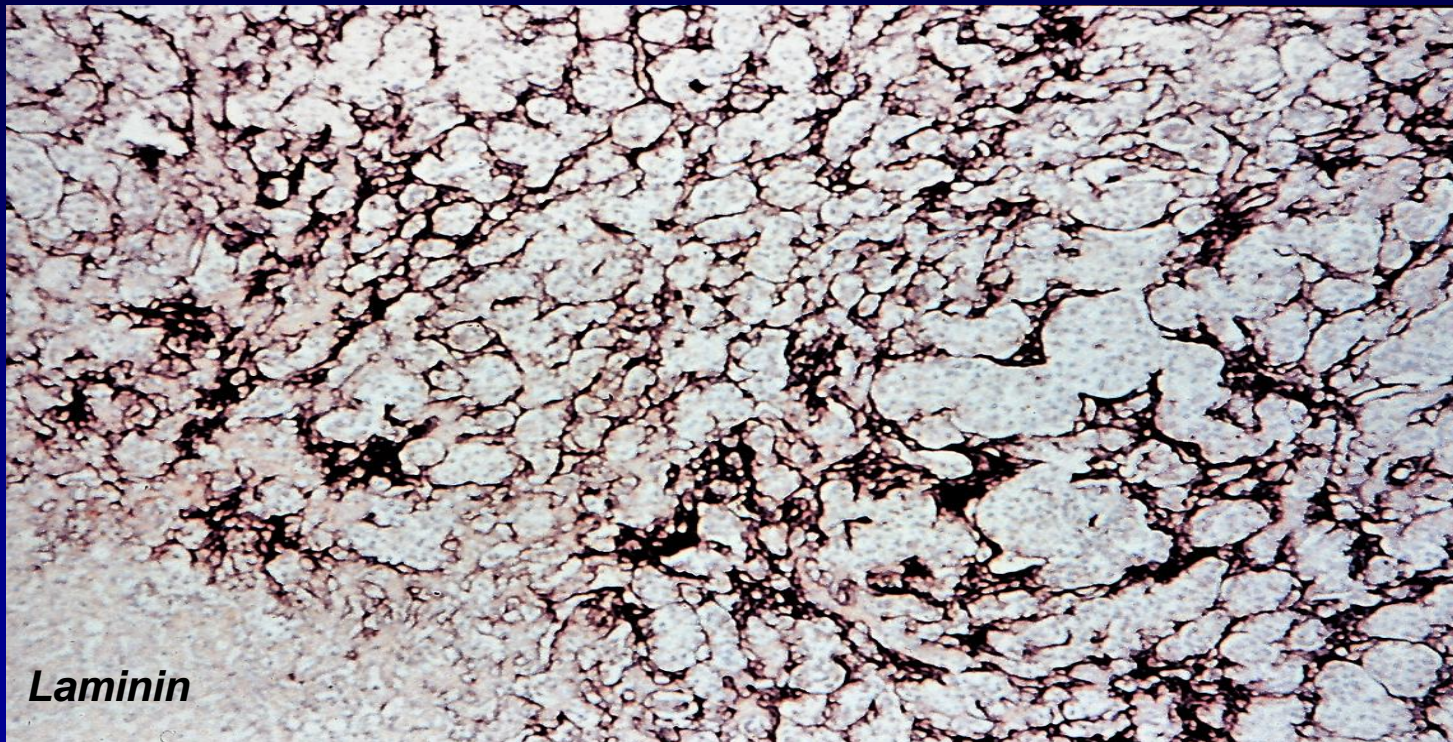


Auch in den Zielorganen des PCa bilden die Tumorzellen im Kontakt mit dem Stroma eine T- BM aus (▶)



Tumor- assoziierte Basalmembranen (T- BM) des PCa

Lebermetastase mit ausgedehnten T- BM Formationen



Laminin

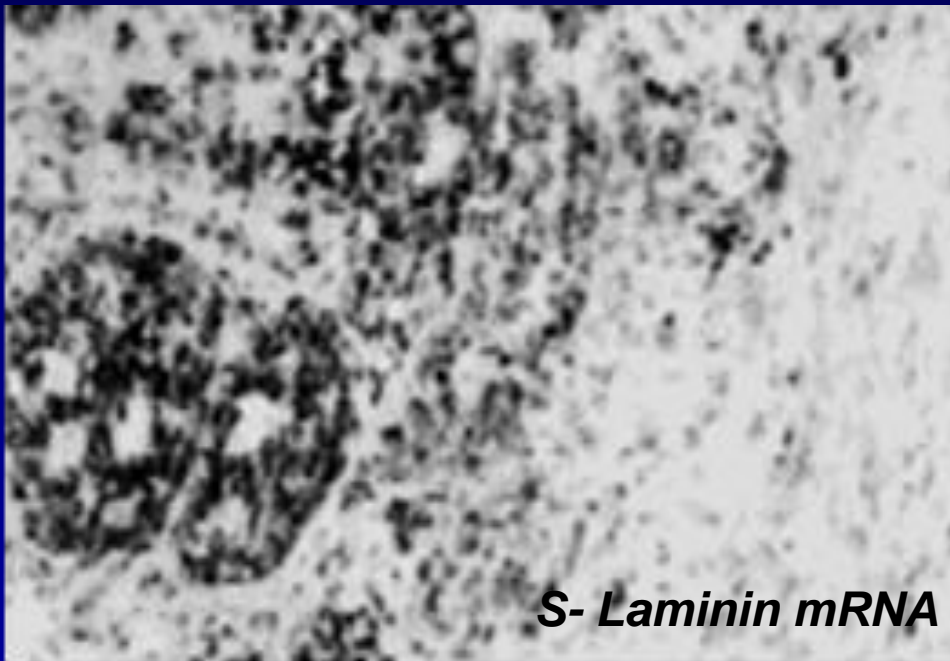
Im Gegensatz zur Metastase besitzt die tumorfreie Leber (links unten) keine Laminin haltige BM.



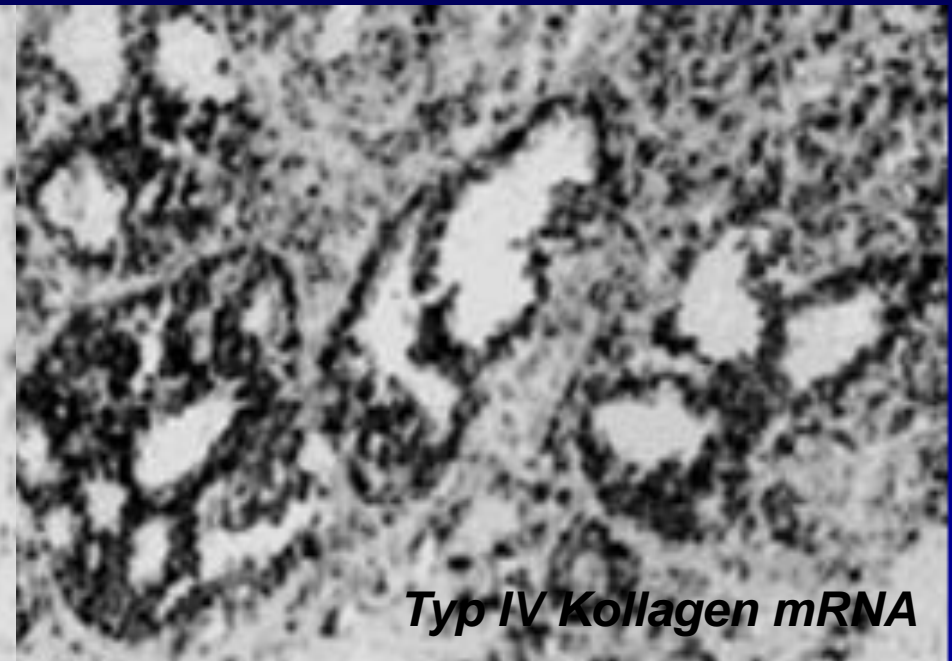
Biosynthese Tumor- assoziierter Basalmembranen im PCa (mRNA in situ Hybridisierung)

PCa Gleason 4+5

Lymphknotenmetastase



S- Laminin mRNA



Typ IV Kollagen mRNA

Die Expression von Laminin- und Typ IV Kollagen auf mRNA Ebene zeigt, dass diese BM Komponenten von den Tumorzellen selbst gebildet werden



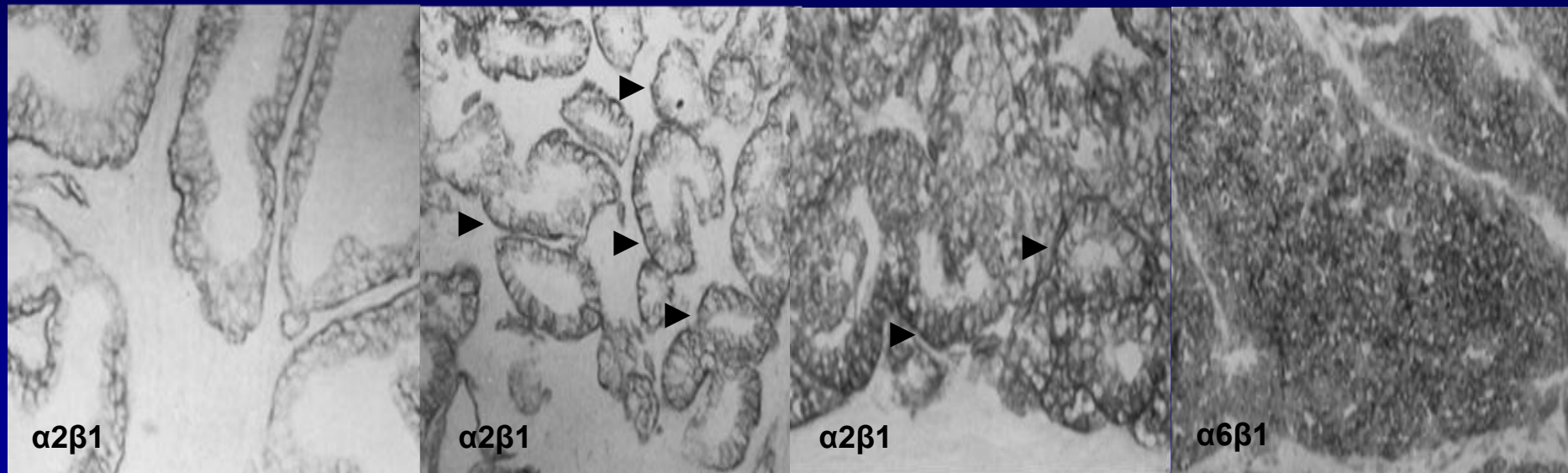
Expression der $\alpha 2\beta 1$ Kollagen IV- und $\alpha 6\beta 1$ Laminin- Rezeptoren in der Prostata und im PCa

Prostata

Gleason Grad 3

Gleason Grad 4

pN1



Die Expression dieser Rezeptoren nimmt im Laufe der Tumorprogression zu

Die Rezeptordichte an der T- BM (►) nimmt im Laufe der Tumorprogression ab, was dafür spricht, dass die Anhaftungsintensität an der T- BM abnimmt.

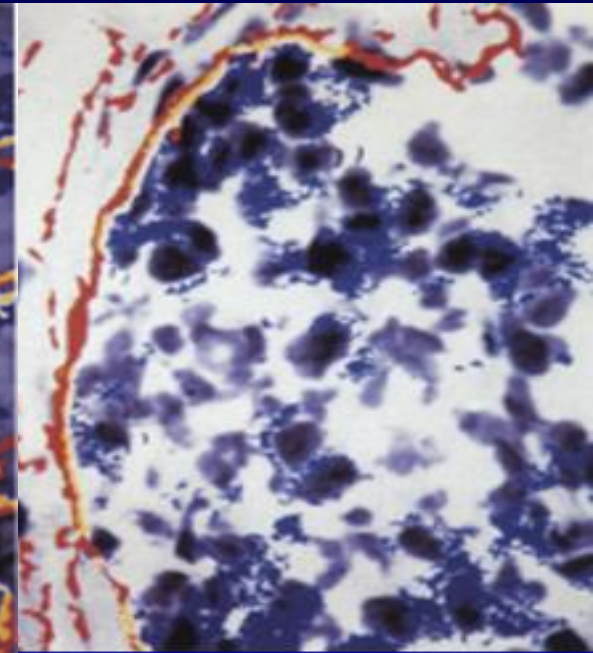
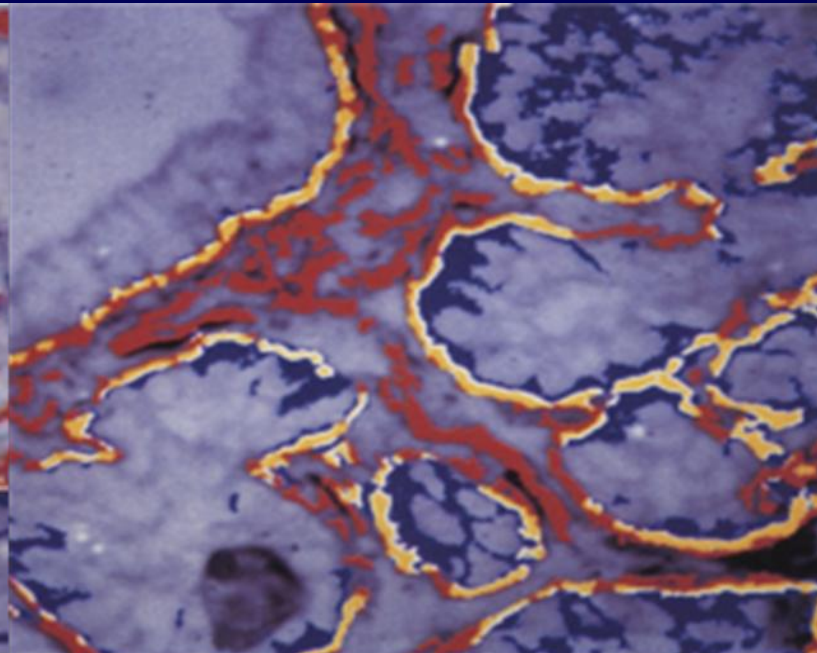
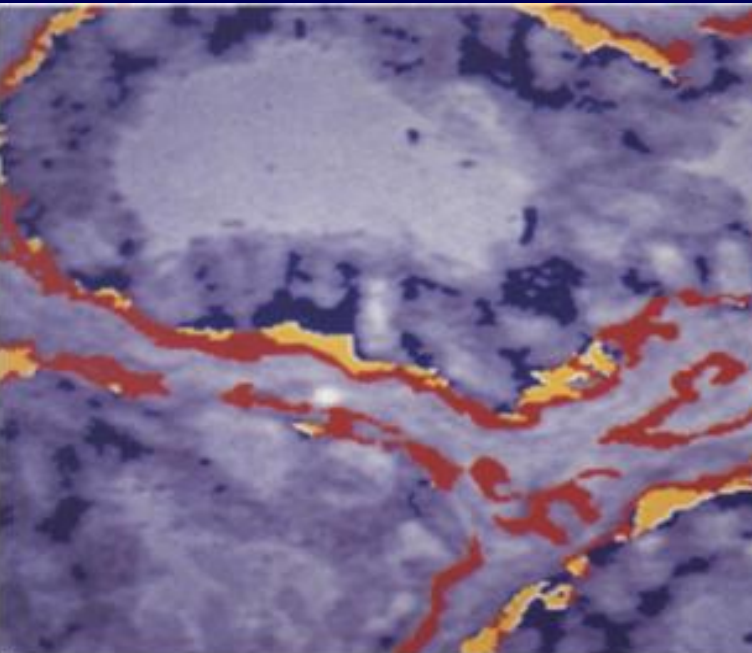


Computer- gestützte Doppelmarkierung von $\alpha 2\beta 1$ bzw. $\alpha 6\beta 1$ Rezeptoren und deren Liganden in der BM

Prostata

Gleason Grad 3

pN1



$\alpha 2\beta 1, \alpha 6\beta 1$ (blau)

Laminin, Kollagen IV (rot)

Koexpressionszone (gelb)

Die Koexpressionszone zeigt die Bindungstellen der extrazellulären Rezeptordomäne von $\alpha 2\beta 1$ und $\alpha 6\beta 1$ an ihre Liganden in der T- BM



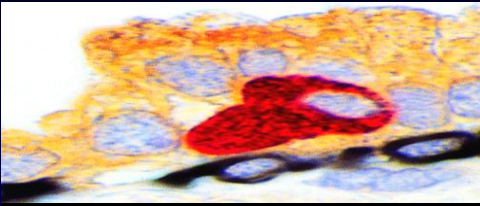
Pathogenese der Stromainvasion und Metastasierung des Prostatakarzinoms

- Die Tumorzellen des PCa synthetisieren Bestandteile einer neu gebildeten BM.
- Diese Tumor- assoziierten BM ermöglichen den Tumorzellen die Infiltration der EZM in der Prostata und in den Zielorganen des PCa und spielen somit eine zentrale Rolle bei der Stromainvasion und Metastasenbildung.
- Die Tumorzellen des PCa verfügen über spezifische $\alpha 2\beta 1$ und $\alpha 6\beta 1$ Rezeptoren, die an die entsprechende Liganden der Tumor- assoziierten BM binden
- Diese Adhäsionsvorgänge zwischen Tumorzellen und der BM bleiben in allen Stadien der Erkrankung erhalten
- Die Blockierung dieser Adhäsionsmechanismen bietet einen Ansatzpunkt zur Unterdrückung invasiven Wachstums und der Metastasierung des PCa
- Neuere experimentelle Daten unterstreichen die Bedeutung $\alpha 2\beta 1$ und $\alpha 6\beta 1$ Rezeptoren für die Progression des PCa



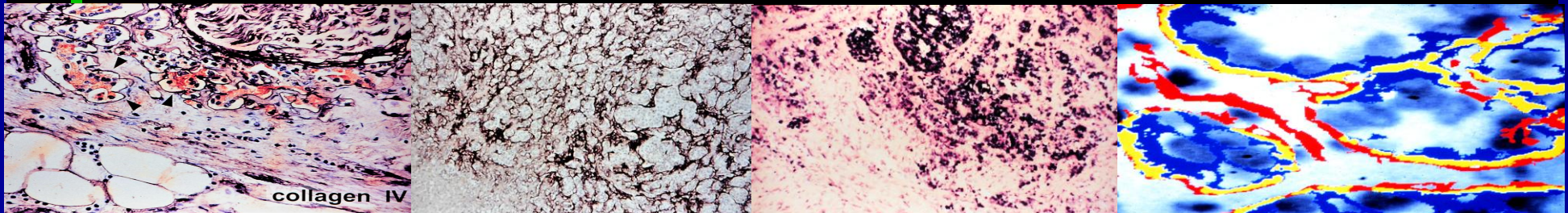
Neue Daten zu $\alpha 2\beta 1$ Kollagen IV- und $\alpha 6\beta 1$ Laminin Rezeptoren

- **Melatonin suppresses the metastatic potential of osteoblastic prostate cancers by inhibiting integrin $\alpha 2\beta 1$ expression**
Huai-Ching Tai H-C et al. J Pineal Res. 2022,72(3):e12793.
- **Integrin $\alpha 2\beta 1$ inhibition attenuates prostate cancer cell proliferation by cell cycle arrest, promoting apoptosis and reducing epithelial-mesenchymal transition**
Salemi Z et al. J Cell Physiol. 2021,236: 4954-4965
- **Integrin alpha2beta 1 ($\alpha 2\beta 1$) promotes prostate cancer skeletal metastasis**
Sottnik J et al. Clin Exp Metastasis. 2013, 30:569-578.
- **Androgen receptor-induced integrin $\alpha 6\beta 1$ and Bnip3 promote survival and resistance to PI3K inhibitors in castration-resistant prostate cancer**
Nollet E et al. Oncogene. 2020 Jul;39(31):5390-5404.
- **The androgen receptor induces integrin $\alpha 6\beta 1$ to promote prostate tumor cell survival via NF- κ B and Bcl-xL Independently of PI3K signaling**
Lamb LE et al. Cancer Res. 2011:2739-49.
- **Integrin Inhibitors in Prostate Cancer**
Juan-Rivera MC, Martínez-Ferrer M. Review Cancers (Basel). 2018, 10(2):44.



Literatur

- Bonkhoff H et al (1991) Basement membranes in fetal, adult normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 418:375-381
- Bonkhoff H et al (1992) Distribution of basement membranes in primary and metastatic carcinomas of the prostate. *Hum Pathol* 23:934-939
- Bonkhoff H et al (1993) Differential expression of α -6 and α -2 very late antigen integrins in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell surface receptors and their extracellular ligands. *Hum Pathol* 24:243-248
- Pföhler C, Fixemer T, Jung V, Dooley S, Remberger K, Bonkhoff H (1998) In situ analysis of genes coding collagen IV a1 chain, laminin b1 chain, and S-laminin in prostate tissue and prostate cancer. Increased basement membrane gene expression in high grade and metastatic lesions. *Prostate* 36(3):143-150
- Bonkhoff H (1998) Analytical molecular pathology of epithelial-stromal interactions in the normal and neoplastic prostate. *Anal Quant Cytol Histol* 20(5):437-442





Bedeutung der Basalmembran für die Stromainvasion und Metastasierung des Prostatakarzinoms

