

Jak odhalit pomocníky nádorů

Zhoubný nádor, to není jen shluk nekontrolovaně se dělících buněk. Rakovina si kolem sebe vytváří komplexní nádorové mikroprostředí složené z mnoha typů buněk, včetně takových, které nádoru slouží, chrání jej, podporují jeho růst, invazi do okolí, metastazování a také zodpovídají za vznik jeho odolnosti vůči léčbě.

text **JAN KULHAVÝ**

KLÍČOVOU ROLI v nádorovém mikroprostředí hrají tzv. fibroblasty asociované s nádorem. Jedná se o aktivované buňky pojivové tkáně, které jsou za normálních okolností důležité pro tvorbu nových tkání např. při hojení ran. Vlivem signálů, kterými mezi sebou nádorové mikroprostředí komunikuje, však radikálně mění své vlastnosti.

Fibroblasty asociované s nádorem se například významně podílejí na přestavbě hmoty vyplňující mezibuněčné prostory, tzv. extracelulární matrix, aby se usnadnila invaze a metastazování rakovinných buněk. Produkují také růstové faktory a další proteiny, které stimulují množení a přežití rakovinných buněk. Mohou jim poskytovat

i metabolickou podporu, např. dodáváním laktátu jako zdroje energie. Podporují také tvorbu nových cév, které zásobují nádor kyslíkem a živinami potřebnými k růstu, a přispívají k odolnosti nádoru vůči léčbě, včetně chemoterapie a imunoterapie.

„Fibroblasty v nádorovém stromatu jsou podobně rozmanité jako samotné nádory. Produkují molekuly mezibuněčné hmoty a širokou škálu biologicky aktivních růstových faktorů, chemokinů a cytokinů,“ vysvětluje Lukáš Lacina z výzkumné skupiny Nádorové mikroprostředí, která je součástí Národního ústavu pro výzkum rakoviny (NÚVR) a působí při Anatomickém ústavu 1. LF UK. Ve většině případů nádorové asociované fibroblasty růst nádoru podporují. Vzácně jej však mohou naopak omezovat. Porozumět jejich povaze a rozpoznat je v nádorové tkáni je proto důležité jak pro diagnostiku, tak pro vývoj cílených terapií.

NOVÝ MARKER

Fibroblasty asociované s nádorem tvoří heterogenní rodinu. Bohužel však chybí molekulární znak, který by umožnil jejich přesné rozpoznání. Zdá se, že hojně využívaná detekce α -hladkosvalového aktinu (α SMA) označuje pouze jednu z hlavních podskupin

FIBROBLAST z myšního embrya (ilustrační snímek). Aktinová vlákna svítí červeně, mitochondrie zeleně a buněčné jádro modře.

těchto buněk – tzv. myofibroblasty. Tento marker nedokáže zachytit všechny fibroblasty, které se v nádorech vyskytují.

Vědci z výzkumné skupiny Nádorové mikroprostředí s kolegy z Ústavu molekulární genetiky AV ČR, Ústavu patologie 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze identifikovali nový protein, který by mohl pomoci lépe rozpoznávat buňky významně ovlivňující chování zhoubných nádorů. [1]

„Podrobnou analýzou genové aktivity jsme zjistili, že fibroblasty z různých typů nádorů často exprimují i jinou izoformu aktinu, tzv. γ SMA, tedy gama-hladkosvalový aktin kódovaný genem ACTG2,“ říká hlavní autor studie Michal Španko.

Tento protein byl dříve znám především ze svalových buněk trávicí trubice, nyní se však ukazuje, že hraje roli i v nádorovém mikroprostředí. Pomocí imunohistochemie a dalších laboratorních metod čeští autoři potvrdili, že se γ SMA vyskytuje i v části fibroblastů přítomných u různých druhů nádorů – např. u karcinomů hlavy a krku, slinivky břišní či melanomu.

Zajímavé je, že některé fibroblasty obsahovaly oba typy aktinu, α SMA i γ SMA, jiné pouze jeden z nich. To naznačuje, že jde o různé subtypy buněk s odlišnou funkcí. Nyní se autoři studie snaží funkčně charakterizovat nádorově asociované fibroblasty obsahující γ SMA, zejména jejich význam pro metastazování nádorových buněk.

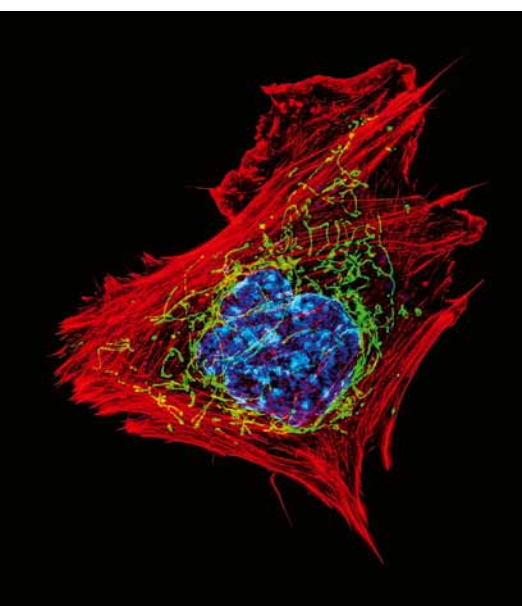
NA STOPĚ METASTAZOVÁNÍ

Dalším významným zjištěním totiž bylo, že přítomnost γ SMA může souviset s tzv. epiteliálně-mezenchymovým přechodem – procesem, při kterém se nádorové buňky mění tak, že se dokážou odpoutat od své původní tkáně, vycestovat do organismu a znovu se usadit v nějakém vzdáleném orgánu, což je zásadní mechanismus metastazování nádoru.

Analýzy ukázaly, že fibroblasty obsahující γ SMA mají aktivovaný nejen gen ACTG2, ale i další geny typické pro epiteliálně-mezenchymový přechod. Vědci se proto domnívají, že aspoň část těchto fibroblastů může vznikat právě z buněk, které tímto procesem prošly, a že by γ SMA mohl být i novým ukazatelem metastazování nádoru. Tuto hypotézu je však třeba potvrdit.

Objev γ SMA jako nového markeru nádorově asociovaných fibroblastů otevírá dveře k přesnějšímu mapování nádorového mikroprostředí. To může pomoci nejen v základním výzkumu, ale i při vývoji nových léčebných strategií. Pokud se totiž potvrdí, že γ SMA-pozitivní fibroblasty mají specifickou roli v růstu či metastazování nádorů, mohly by se stát cílem budoucích terapií, které by ovlivňovaly právě nádorové mikroprostředí, nikoli jen samotné nádorové buňky. ●

[1] Španko M. et al.: Histochem. Cell Biol., 2025, DOI: 10.1007/s00418-025-02419-9.



Snímek Dylan Burnette and Jennifer Lippincott-Schwartz, NICHD