

Nádorové mikroprostředí: klíčový faktor agresivity tumoru

RNDr. Pavol Szabo, Ph.D.

Anatomický ústav 1.LF UK

Nádorové mikroprostředí – stroma představuje heterogenní populaci různých buněčných typů a extracelulárních struktur, které obklopují samotné buňky tumoru. Organizace stromální komponenty je variabilní u různých novotvarů a není celkem jasný proces aktivace lokálního mezenchymu nadto i vzájemná komunikace mezi nádorovou a podpůrnou jednotkou. Nádorově asociované fibroblasty (CAF) v obecném měřítku tvoří nejpočetnější buněčnou populaci nádorového mikroprostředí. CAF se výrazně podílejí na remodelaci ECM, produkují cytokiny, chemokiny a růstové faktory. Aktivně podporují progresi tumoru stimulací proliferace nádorových buněk, napomáhají migraci a metastazování. Potlačují imunitní odpověď a přispívají k lékové rezistenci, proto jsou považovány za klíčový terapeutický cíl v protinádorové léčbě.

1) Vysoké zastoupení stromálních buněk v nádorové tkáni duktálního adenokarcinomu pankreatu (PDAC) nabízí otázku jeho důležité role v procesu agresivity a tumorigeneze. Z maligní tkáně od pacientů s PDAC jsme izolovali CAF a sledovali jejich biologický účinek na 4 linie nádorových buněk z PDAC v podmínkách *in vitro*. Solubilní molekuly produkované CAF a přítomné v obohaceném kondicionovaném médiu měly heterogenní účinek na fenotyp nádorových linií. Odráží to různou citlivost zavedených linií na signální molekuly syntetizovanými CAF a výsledky jsou ve shodě s dříve publikovanými experimentálními a klinickými studiemi. Srovnávací analýza transkriptomu kontrolních dermálních fibroblastů a CAF odhalila kriticky rozdílnou expresi genů na úrovni mRNA pro IL-6, IL-8, MFGE-8, VEGFA a periostin. Studie prokázala vyšší biologickou stabilitu CAF v konfrontaci s nádorovými buňkami a potenciál možné terapie zaměřené na mikroprostředí tumoru.

2) Studie se zaměřila na hodnocení biologického účinku CAF na EM-G3 buňky infiltrujícího duktálního karcinomu prsu, které byli schopné exprimovat společné znaky progenitorů luminálních a myoepiteliálních buněk keratiny - 8 a -14. Srovnání transkriptomu populací CAF s kontrolními dermálními fibroblasty vyselektovalo kandidátní molekuly IL-6, VEGF-A a MFGE8 hrající důležitou roli v regulaci mikroprostředí u nádoru prsu. Nezávisle na svém původu, CAF formují prozánětlivé prostředí napomáhající šíření tumoru. Použití kombinovaných neutralizačních protilátek s tlumícím modulačním efektem na aktivitu CAF může ovlivnit interakci mezi nádorovými buňkami prsu a stromatem s potenciálem uplatnit se v klinických léčebných postupech.

3) Parakrinní produkce signálních molekul je klíčovým komunikačním systémem mezi nádorovou buňkou a stromatem s cílem stimulovat formování maligního ekosystému. Exosomy nesoucí malé nekódující miRNA a bioaktivní proteiny se podílejí na mnoha regulačních procesech ve zdravé a maligní tkáni PDAC. Hypoxické podmínky často přítomné v tumorech a hojící se rání podněcují syntézu miR-21 a miR-210, které ve studii vykazovaly vysokou expresi ve srovnání s parafin fixovanými řezy zdravého pankreatu. Snížená exprese miR-21 a miR-210 je spojená s inhibicí buněčné migrace. Přítomnost miR-217 byla popsána ve zdravém pankreatu a ve studii zaznamenala výrazný pokles hlavně u CAF a nádorových linií. Sledované miR-21, miR-210, miR-217 se podílejí na utváření reaktivního mikroprostředí jak zvýšením exprese genů pro vaskularizaci, síťování kolagenových vláken, tak potlačením transkripce mRNA pro některé matrix metaloproteinázy.

- 1) Novák, Š., Kolář, M., Szabó, A., Vernerová, Z., Lacina, L., Strnad, H., Šáchová, J., Hradilová, M., Havránek, J., Španko, M., Čoma, M., Urban, L., Kaňuchová, M., Melegová, N., Gürlich, R., Dvořák, J., Smetana, K, Jr., Gál, P., **Szabo, P.:** Desmoplastic Crosstalk in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Is Reflected by Different Responses of Panc-1, MIAPaCa-2, PaTu-8902, and CAPAN-2 Cell Lines to Cancer-associated/Normal Fibroblasts. *Cancer Genomics & Proteomics*. 18(3):221-243 doi:10.21873/cgp.20254 (2021) **IF: 2.69 Q2**

- 2) Urban, L., Novák, Š., Čoma, M., Dvořánková, B., Lacina, L., Šáchová, J., Hradilová, M., Svatoňová, P., Kolář, M., Strnad, H., Březinová, J., Smetana, K. Jr., Gál, P., **Szabo, P.:** Unravelling heterogeneous effects of cancer-associated fibroblasts on poor prognosis markers in breast cancer EM-G3 cell line: In vitro-targeted treatment (anti-IL-6, anti-VEGF-A, anti-MFGE8) based on transcriptomic profiling. *Oncology Reports*. 51(1) doi:10.3892/or.2023.8662 (2024) **IF 3.8 Q2**

- 3) Mandys, V., Popov, A., Gürlich, R., Havránek, J., Pfeiferová, L., Kolář, M., Vránová, J., Smetana, K., Jr., Lacina, L., **Szabo, P.:** Expression of Selected miRNAs in Normal and Cancer-Associated Fibroblasts and in BxPc3 and MIA PaCa-2 Cell Lines of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(4):3617 doi:10.3390/ijms24043617 (2023) **IF: 4.9 Q1**