

I nádor má svůj ekosystém

Výskyt nádorů celosvětově roste, což lze vidět i jako daň za prodloužení lidského věku. Tento fakt však představuje výzvu pro vývoj nových léčebných technologií. Jeden z moderních přístupů je založen na vnímání nádoru jako ekosystému různých buněčných typů. Platformou pro studium nádorového mikroprostředí se stalo i nově vzniklé Centrum nádorové ekologie při 1. lékařské fakultě UK.

text **KAREL SMETANA ml., ALEKSI ŠEDO, LUKÁŠ LACINA, MICHAL KOLÁŘ, JAN BRÁBEK**

RŮST VÝSKYTU zhoubných onemocnění se v současnosti projevuje celosvětově, nejvíce ve vyspělých zemích. V mnoha aspektech začínají zhoubné nádory konkurovat četnosti výskytu onemocněním srdečně-cévním. Není zcela jasné, co stojí za tímto neblahým trendem. Tradičně jsou podezřívány změny životního stylu včetně zvýšeného kalorického příjmu a znečištění životního prostředí. Jedním z hlavních viníků může být ale i prosté stárnutí populace. Díky široce dostupné zdravotní péči se věk, jehož se běžně dožíváme, pohybuje okolo 80 let. To je přibližně o 20 let více než věk, kterého se dožívali naši předkové v polovině 20. století. Přitom nejvyšší incidence zhoubných onemocnění je zaznamenávána právě u lidí nad šedesát.

Po padesátce u lidí spontánně klesá aktivita mechanismů opravujících získané genetické chyby - náhodně vzniklé mutace. Původ tohoto fenoménu je spojován s reprodukční strategií člověka jako živočišného druhu. Ve srovnání s dítětem může mít sedmdesátiletý i vcelku zdravý člověk ve svém genomu přítomné až desítky tisíc mutací. Většina jich může být funkčně zcela němých. Tato genetická nestabilita ale pravděpodobně přispívá ke vzniku některých komorbidit, které běžně považujeme za neuhý provázející stárnutí.

Jedním z hlavních témat globálního zdravotnictví v předchozích dekádách bylo podle WHO „přidat roky životu“. Zhoubná onemocnění můžeme v mnoha případech považovat

za jakousi daň za prodloužený život. S pokračujícím stárnutím populace bude nevyhnutelně přibývat onkologicky nemocných lidí včetně terapeuticky křehkých seniorů. Pro ně bude třeba zajistit adekvátní, účinnou a dostupnou onkologickou péči, která umožní dlouhodobé zachování kvality jejich života. Proto je velkou výzvou vývoj nových léčebných strategií, které by pomohly zvládnout zhoršující se epidemiologický trend v oblasti zhoubných nádorů. Současným tématem globálního zdravotnictví je tedy, jak „přidat zdravý získaným létům života“.

NÁDOR JAKO EKOSYSTÉM

Organismy žijící na naší planetě vytvářejí složitý a navzájem provázaný ekosystém. Ekosystém a rovnováha v něm nastolená jim musí umožnit dostatečný přísun potravy. Na vrcholu potravní pyramidy stojí tradičně predátoři. Jejich kořistí se stávají zejména nemocní a slabí jedinci a svou aktivitou se tak predátoři podílejí na udržení genetické kvality v nižších úrovních potravinové pyramidy. V klasickém evolučním pohledu mají zdroje ekosystému umožnit i reprodukci organismů, které jej obývají. Reprodukce je privilegium těch, kteří za daných podmínek osvědčili svou zdatnost (*fitness*).

Zákonitosti ekologie makrosvětva mohou být velkou inspirací při hledání pravidel a řádu mikrosvětva pozorovaného na buněčné úrovni. Matematicka Irina Kareva si povšimla, že i zhoubný nádor je složitým ekosystémem a chování zhoubných buněk lze částečně

popsat pomocí pravidel platných v ekologii a za použití jejich vědeckých nástrojů.

Již mnohem dříve si vědci všimli, že nádor zdaleka netvoří pouze maligně změněné buňky. Jeho nedílnou součástí jsou i buňky nenádorové, které vytvářejí takzvané nádorové stroma. Nejprve bylo stroma chápáno spíše mechanisticky jako podpůrná složka nádoru, nověji spíše jako mikroprostředí, které aktivně a významně ovlivňuje biologické chování zhoubné populace nádoru. U některých typů nádorů tyto nenádorové buňky dokonce početně převyšují buňky nádorové.

V nádorovém mikroprostředí jsou zastoupeny různé typy buněk. Jejich vzájemné vztahy vytvářejí složitý ekosystém, a proto se některé z nich mohou stát vhodným terapeutickým cílem. Mezi významné druhy buněk, které studujeme v rámci Centra nádorové ekologie, patří nádorově asociované fibroblasty a buňky imunitního systému.

SLEDOVANÉ CÍLE

Fibroblasty jsou typickými buňkami vaziva. Nádorově asociované fibroblasty často exprimují protein FAP, který je známkou jejich vysoké aktivity. Produkují i proteiny mezibuněčné hmoty (jako fibronectin, tenascin ap.) a zároveň i proteolytické enzymy, kterými mezibuněčnou hmotu štěpí. Z tohoto pohledu je tedy nádor v neustálé dynamické přestavbě. Produkci růstových faktorů, cytokinů a chemokinů (TGF, IL-6, IL-8 ap.), nádorově asociované fibroblasty podporují dělení a migraci nádorových buněk a podílejí se i na neovaskularizaci nádoru (**obr. 1**).

Hlavním úkolem imunitních buněk je rozpoznávat vlastní složky organismu od složek cizích, které se snaží likvidovat. Imunitní systém tímto predátorským zásahem chrání integritu organismu. Současně napomáhá udržet i genetickou normalnost buněk, kterou můžeme považovat za paralelu zdatnosti v kategoriích makrosvětva. Virem transformované buňky nádorových onemocnění (jako u karcinomu děložního čípku) by měly být

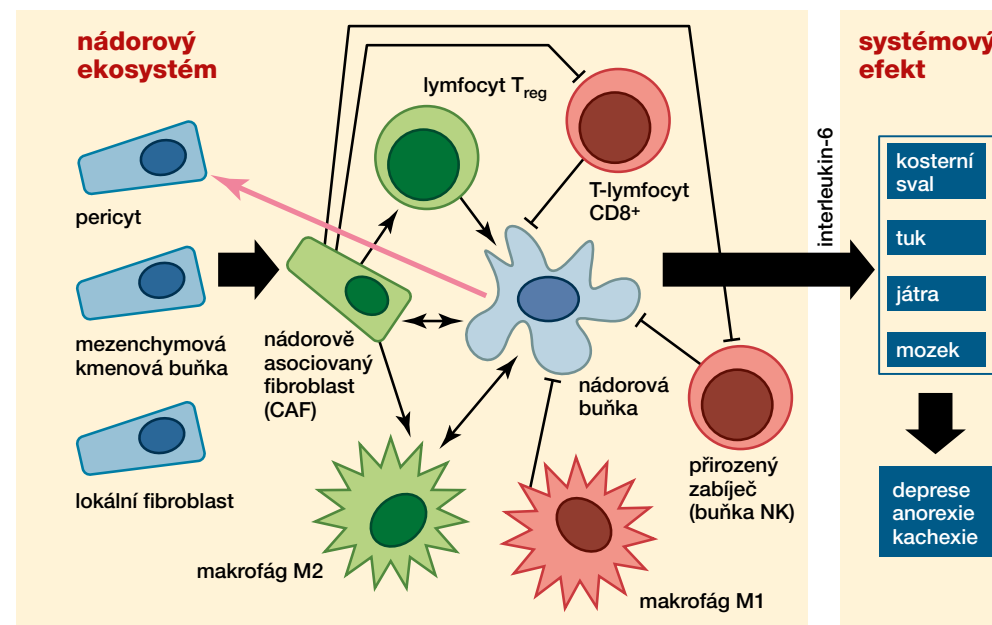
Prof. MUDr. KAREL SMETANA ml., DrSc., (*1958) působí v Anatomickém ústavu 1. LF UK a v BIOCEV.

Prof. MUDr. ALEKSI ŠEDO, DrSc., (*1961) působí v Ústavu biochemie a experimentální onkologie a je děkanem 1. LF UK.

MUDr. LUKÁŠ LACINA, Ph.D., (*1979) působí v Anatomickém ústavu 1. LF UK, v BIOCEV a na Dermatovenerologické klinice 1. LF a VFN.

RNDr. et Mgr. MICHAL KOLÁŘ, Ph.D., (*1977) působí v Ústavu molekulární genetiky AV ČR.

Doc. RNDr. JAN BRÁBEK, Ph.D., (*1973) působí na katedře buněčné biologie Přírodovědecké fakulty UK a v BIOCEV.



1. NÁDOROVÁ BUŇKA je součástí složitého ekosystému. Zeleně znázorněné buňky [nádorově asociované fibroblasty (CAF), makrofágy M2 a lymfocyty T_{reg}] podporují udržení nízkého stupně diferenciace nádorových buněk, jejich proliferaci a migraci. Červené buňky (T-lymfocyty CD8⁺, buňky NK a makrofágy M1) mají protinádorový účinek. Nádorové buňky stimulují transformaci lokálních fibroblastů, mezenchymových kmenových buněk a pericytů (modře) na nádorově asociované fibroblasty (CAF). Ty následně nejenom stimulují růst a migraci nádorových buněk, ale i inhibují aktivitu protinádorových buněk imunitního systému (T-lymfocytů CD8⁺, buněk NK a makrofágů M1), čímž dále podporují rozvoj nádoru. Produkty nádorového ekosystému, jako je například interleukin-6, mají systémový efekt a ovlivňují činnost mozku, jater, tukové tkáně a kosterního svalu. To se projevuje depresemi, odmítáním potravy a nádorovou kachexií.

takovýmto cizorodým prvkem a ideálním cílem pro imunitní systém. Bohužel, tak tomu často nebývá. U mnoha dalších zhoubných onemocnění jsou maligní buňky nádoru dokonce „jen vlastní“, byť geneticky pozměněné buňky pacienta. To významně snižuje schopnost imunitních buněk rozeznat a účinně likvidovat buňky nádoru. Na druhé straně jsou nádorové buňky těžce mutované a tvorbou změněných proteinů, tzv. neoantigenů, mohou být imunitním systémem přece jen rozpoznatelné.

Různé složky imunitního systému mají odlišný vliv na nádor: T-lymfocyty CD8⁺ jsou schopné ve spolupráci s profesionálními antigen-prezentujícími buňkami nádor

destruovat. Podobný protinádorový význam mohou mít i makrofágy M1 a buňky NK. Naopak lymfocyty T_{reg} a makrofágy M2 mohou nastolovat toleranci imunitního systému vůči nádorovým buňkám nebo přímo podporovat dělení nádorových buněk a jejich migraci.

Aktivitu imunitních buněk mohou významně modifikovat další složky nádorového ekosystému (například zmíněné nádorově asociované fibroblasty, **obr. 1**). Navozením určitého mutualismu může dojít až k jisté korrupci imunitního systému. I v případě buněk imunitního systému komunikují tyto buňky totiž s buňkami nádorovými přímou interakcí i řadou extracelulárně vylučovaných

Vznik Centra nádorové ekologie

NÁDOROVÝ EKOSYSTÉM a jeho mikroprostředí se na 1. lékařské fakultě UK studují již patnáct let. Tento výzkum vychází z předchozího studia ontogeneze zárodku a biologie dospělých tkáňových kmenových buněk. U embryonálního vývoje je totiž důležité, aby správná populace buněk (na přesném diferenciálním stupni) byla ve správný čas na správném místě, což velmi připomíná interakce v nádorovém ekosystému. V rámci 1. LF spolupracují na studiu nádorového ekosystému tři skupiny: Anatomický ústav (skupina prof. K. Smetany), Ústav biochemie a experimentální onkologie (skupina prof. A. Šeda) a skupina Medicinální chemie v BIOCEV (skupina prof. V. Krále). V rámci univerzity spolupracují tyto skupiny úže s Přírodovědeckou fakultou (skupiny doc. J. Brábka a doc. J. Tachezyho), mimo ni s Ústavem molekulární genetiky AV ČR (skupina dr. H. Strnada) a s Ústavem živočišné fyziologie a genetiky AV ČR (skupina Dr. H. Kupcové-Skalníkové). Na základě této spolupráce vzniklo na 1. LF UK Centrum nádorové ekologie (reg. č. CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000785).

bioaktivních molekul. Toto mikroprostředí ovlivňuje část populace nádorových buněk, které si následně uchovávají vlastnosti kmenových buněk důležité pro zakládání dceřiných nádorových ložisek. Zároveň podporuje i jejich migrační schopnosti.

VZNIK METASTÁZ

Více než primární nádory pacienta ohrožují sekundární (dceřině) nádory, tzv. metastázy. Ty vznikají z primárních nádorů migrací nádorových buněk. Jejich zhoubným cílem je invaze do nových ekologických nik, které umožní růst nádoru, což je jakási paralela reprodukce. Nádorové buňky při této snaze často procházejí tzv. epitel-mezenchymovým přechodem a mění se na fibroblastům podobné buňky. Jak je výše řečeno, ty produkují enzymy, jimiž rozrušují mezibuněčnou hmotu a invadují do okolní tkáně, někdy migrují až k cévě. Do ní aktivně vstupují a jejím řečištěm se dále transportují do příhodného místa, které umožní zmnožení buněk, tedy do místa vzniku metastázy. Další možností je tzv. améboidní způsob migrace, při němž nádorové buňky nerozrušují mezibuněčnou hmotu, ale protahují se úzkými štěrbinami mezi jejími vlákny.

Právě nádorový ekosystém a jím tvořené mikroprostředí významně ovlivňují migraci nádorových buněk. Bylo prokázáno, že u řady typů lidských zhoubných tumorů se cytokin IL-6 a chemokin IL-8 zásadně podílejí na stimulaci migrace nádorových buněk. Jejich cílená blokáce by tak vedle léčby zaměřené přímo na zničení nádorových buněk mohla být nadějným způsobem protinádorové terapie a příkladem nové strategie, zaměřené na potlačení generalizace nádoru pomocí „migrastatik“.

SYSTÉMOVÝ EFEKT NÁDORU NA PACIENTA

Pro pacienta je lokální růst primárního nádoru i metastáz velkou zátěží s často fatálními důsledky. Bylo ale prokázáno, že působky, které ovlivňují vznik metastáz a jsou součástí nádorového mikroprostředí, mají vliv i na celkové zdraví pacienta. Jednotlivé mediátory nádorového mikroprostředí mají systémové důsledky sahající mimo vlastní nádor a působící na celý organismus pacienta. Například IL-6 se dostává přes hematoencefalickou bariéru do mozku a působí na síť nervových buněk. Může se tak podílet na vyvolání depresivních nálad a podmiňuje i odmítání potravy onkologicky nemocnými. Interleukin-6 dále ovlivňuje funkci jater, tukové tkáně a kosterního svalu, a tím vyvolává metabolické změny, takzvanou kachexii, typickou pro konečné fáze nádorového onemocnění (**obr. 1**). Ovlivnění mediátorů nádorového mikroprostředí by tak mohlo zlepšit celkový stav pacienta a kvalitu jeho života. ●