

Jak číst poštu od nádorových buněk a jak na ni odpovědět?

Buňky v těle mezi sebou neustále komunikují – vyměňují si informace, reagují na změny ve svém okolí a podle nich upravují své chování. U nádorových buněk je tato komunikace obzvláště čilá, protože jim pomáhá přežít, růst a šířit se do dalších částí těla. Jedním z hlavních komunikačních nástrojů jsou extracelulární vezikuly (EVs) – malé nanoskopické membránové struktury v podobě „váčků“ s rozmanitým obsahem, uvolňované buňkami do okolí.

Velký přehledový článek věnovaný současněmu stavu poznání EVs a potenciálu jejich využití v diagnostice i léčbě onkologických onemocnění zveřejnil ve svém recentním vydání časopis *Molecular Cancer*. Autorsky jej připravili vědci z výzkumné skupiny Optické biosenzory při Ústavu fotoniky a elektroniky AV ČR, která je součástí Národního ústavu pro výzkum rakoviny (NÚVR), ve spolupráci s dalšími autory z Centra nanomateriálů a biotechnologií Přírodovědecké fakulty Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a IRCCS Istituto Giannina Gaslini v italském Janově.

Není vezikula jako vezikula

Autoři úvodem připomínají, že EVs se podle toho, jak a kde se v buňce vytvářejí, rozlišují na exozomy (endocytárního původu, uvolňují se fúzí s plazmatickou membránou buňky), ektozomy, též nazývané mikrovezikuly (vznikají přímo na povrchu buňky a oddělují se z její membrány), apoptotická tělíska (uvolňují se při programované buněčné smrti) a onkozomy (samostatný typ velkých váčků, které jsou produkovány výhradně nádorovými buňkami). Nově byly identifikovány také tzv. exomery a supermery, velmi malé váčky do 50 nm se specifickými vlastnostmi.

Biogeneze exozomů

Exozomy vznikají uvnitř buňky v tzv. endozomální dráze, primárně určené ke třídění a degradaci nepotřebného materiálu v buňce. Rakovinné buňky však tohoto procesu využívají jako „výrobní linky“ pro tvorbu EVs, které jim pomáhají v růstu, šíření a obraně proti léčbě.

V buňce se nejprve vytvoří tzv. multivesikulární tělíska obsahující intraluminální vezikuly, které jsou základem budoucích exozomů. O tom, které molekuly do nich budou „zabaleny“ a které naopak podlehnu degradaci, rozhodují proteiny endozomálního třídícího komplexu potřebného pro transport (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT). Ty hrají klíčovou roli při remodelaci membrán – zejména při procesech, kdy dochází k jejich „zaškrtnutí“ směrem ven z cytoplazmy. Nádorové buňky do exozomů ve svůj prospěch „balí“ například růstové faktory, molekuly potlačující imunitní reakci nebo signální RNA. Když se multivesikulární tělíska dostanou k buněčné membráně, fúzí s ní a vypustí připravené exozomy do okolí.

Biogeneze ektozomů

Ektozomy se na rozdíl od exozomů tvoří přímo na povrchu buněčné membrány z jejich výčnělků (tzv. filopodií nebo amelopodií). Do nich se dostávají molekuly, které podporují nádorové chování – metaloproteinázy, integriny umožňující přilnout k jiným buňkám nebo receptory pro růstové signály. Následně dojde k „zaškrtnutí“ výčnělku a k jeho oddělení od buňky ve formě samostatné EV. Tento krok řídí proteiny, které ovlivňují kostru buňky (aktinová vlák-

na) – například Rho, Rac1 a Cdc42. Tyto proteiny nejen pomáhají vytvářet výběžky, ale také usnadňují pohyb rakovinných buněk, a tím i jejich metastazování.

Ektozomy svým obsahem věrně odrážejí to, co se právě na povrchu buňky děje – a to je u nádorů klíčové, protože membránové proteiny se u rakoviny často v procesu růstu a šíření nádoru mění. Mohou tedy být využity jako zdroj biomarkerů vypovídajících o chování onemocnění.

Kdo je kdo? Funkční důsledky původu EVs

V článku se dále píše, že EVs hrají mnohostrannou roli v progresi nádoru, ovlivňují různé fáze jeho vývoje od růstu až po metastazování a přispívají také k jeho úniku před dohledem imunitního systému. Jejich rozmanité složení, které odráží jak mechanismus jejich biogeneze, tak dynamické prostředí v buňce, slouží jako molekulární otisk buňky, z níž pocházejí. Proto je důležité najít způsob, jak tyto zprávy číst, protože to pomáhá odhalit probíhající proces a předpovědět jeho průběh.

Původ subpopulací EVs u nádorových onemocnění určuje jejich specializaci. Exozomy vznikající uvnitř buňky nesou hlavně signální molekuly a genetický materiál (např. malé nekódující RNA). Vychytávání exozomů obvykle probíhá endocytózou nebo fúzí membrán, což aktivuje intracelulární signalizaci. Obsah exozomů tedy do velké míry mění chování jiných buněk zevnitř, například tím, že ovlivní jejich genovou expresi.

Ektozomy, které vznikají přímo z povrchu buňky, obalují cytosolické a membránové proteiny a obsahují více složek plazmatické membrány. V důsledku toho se přes aktivaci receptorů zapojují do povrchových signálních drah.

Liší se také interakce různých podtypů EVs s cílovými buňkami. Malé exozomy (do 100 nm) mohou díky své velikosti a povrchovým proteinům široce cirkulovat a překonávat bariéry, což jim umožňuje selektivně aktivovat i vzdálené buňky. Větší ektozomy a zejména velké onkozomy mají kratší dosah, protože jsou snazší obětí pro fagocyty. Snadno však interagují s blízkými buňkami, např. imunitními nebo endotelovými. *In vivo* přítomnost velkých onkozomů koreluje se stadiem a agresivitou nádoru, zatímco exozomy jsou hojně v časných stádiích rakoviny a přispívají k vyhýbání se imunitě a tvorbě premetastatických nik připravujících vzdálenou tkáň na přijetí nádorových buněk.

Příspěvek EVs k angiogenezi

Autoři připomínají, že růst solidních nádorů je limitován nedostatkem kyslíku a živin, což indukuje angiogenezi, klíčový proces zajišťující tvorbu nových cév. Hlavním proangiogenním faktorem je vaskulární endotelální růstový faktor (VEGF), který produkuje jak nádorové, tak endotelální buňky. EVs obsahující VEGF, včetně specifické formy



Foto: Marie Tůžáková

VEGF90K, se významně podílí na časné nádorové angiogenezi. Současně mohou nést i chaperonový protein Hsp90, který snižuje účinnost antiangiogenní léčby a přispívá ke vzniku rezistence vůči ní. Dalšími proangiogenními složkami v EVs jsou např. karbonátanhydráza 9, annexin II nebo WNT5, které mohou zároveň představovat cíle antiangiogenní terapie.

Podíl EVs na metastazování

Klíčovým krokem v přechodu nádorových buněk do metastatického stavu je epitel-mezenchymální transformace (EMT) charakterizovaná útlumem transmembránových adhezních proteinů, např. E-kadherinu, a expresí mezenchymálních proteinů, např. N-kadherinu či vimentinu. V důsledku toho se původně pevně přisedlé epitelální buňky stanou volně pohyblivými a schopnými migrace.

V článku se uvádí, že tyto změny fenotypu se odrážejí i na povrchu nádorových EVs, které si zachovávají znaky mateřských buněk. EVs vznikající za hypoxie, tedy stavu, který je u nádorových buněk častý, obsahují induktory EMT, a navíc zvyšují mobilitu nádorových buněk i remodelaci extracelulární matrix prostřednictvím zvýšené produkce metaloproteináz, fibronektinu a kolagenu. Hypoxické EVs rovněž zvyšují permeabilitu cév, což usnadňuje hematogenní diseminaci nádoru.

Organový tropismus metastáz zásadně ovlivňuje integriny nesené EVs, které zprostředkovávají jejich fúzi s cílovými buňkami specifických tkání a iniciují tvorbu premetastatických nik. Blokování integrinů se tedy ukazuje jako slibná strategie pro zabránění metastazování nádoru.

EVs při obcházení imunitního dohledu

Imunitní systém, včetně komplementové kaskády, představuje zásadní linii obrany proti rakovině. Nádorové buňky, které nedokážou kontrole uniknout, jsou obvykle eliminovány v raném stadiu. Nicméně např. buňky karcinomu prostaty využívají EVs k narušení komplementu dvěma hlavními mechanismy: fosforylací složky C3 pomocí kináz (PKA, PKC, CKII), čímž inhibují její aktivaci, a nadměrnou expresí CD59, která blokuje tvorbu komplexu atakujícího membránu.

Mnoho nádorů uniká imunitnímu dohledu také prostřednictvím aberantní exprese imunitních checkpointů, které přispívají k imunotoleranci nádoru a selhání imunoterapie. Kromě toho nádory masivně produkují EVs, které narušují funkci efektorových imunitních buněk a aktivují buňky s imunoregulačním potenciálem, čímž přispívají k tvorbě nádorově příznivého mikroprostředí a k úniku nádoru před imunitním systémem.

Autoři uvádějí, že z nádoru odvozené EVs například účinně oslabují NK buňky, klíčové prvky přirozené imunity schopné rozpoznat a eliminovat nádorové buňky bez předchozí aktivace, tím, že snižují expresi jejich aktivních receptorů, zejména NKG2D, ale i NKp30, často prostřednictvím přenosu TNF-β. Tento efekt je natolik zásadní, že i krátkodobá expozice EVs může sice počátku NK buňky aktivovat, ale dlouhodobě potlačuje jejich cytotoxickou kapacitu. Navíc bylo prokázáno, že EVs z různých typů nádorů v NK buňkách významně snižují sekreci cytokinů TNF-α a IFNγ, což oslabuje jejich schopnost iniciovat a řídit protinádorovou imunitní odpověď.

Dlouhodobá expozice nádorovým EVs může vést i k vyčerpání T buněk, jež se vyznačuje sníženou produkcí cytokinů, zvýšenou expresí inhibičních receptorů a celkově sníženou schopností kontrolovat nádorový růst. Tento stav může být zprostředkován jak přímým účinkem EVs, tak nepřímo prostřednictvím aktivace imunoregulačních M2 makrofágů. Nádorové EVs mohou také indukovat apoptózu T buněk, např. aktivací Fas-ligandu nebo signální dráhy p38 MAPK.

Celkově tak nádorové EVs představují významný nástroj imunitní modulace, který nádorovým buňkám umožňuje vyhnout se imunitní destrukci a podporuje vznik imunosupresivního mikroprostředí. Jejich pochopení a cílené ovlivnění může přinést nové možnosti v imunoterapii nádorových onemocnění.

EVs a léková rezistence nádorů

Autoři článku zdůrazňují, že léková rezistence představuje zásadní komplikaci protinádorové terapie a je spojena s 90 procenty úmrtí souvisejících s nádorem. Včasné rozpoznání rezistence k léčbě má proto klíčový význam. EVs nabízejí nový diagnostický přístup prostřednictvím tekuté biopsie a zároveň se

jeví jako terapeutický cíl v prevenci vzniku rezistence.

EVs přispívají k lékové rezistenci několika mechanismy – regulací exprese genů spojených s rezistencí, skrýváním signálních molekul, které by aktivovaly imunitní odpověď, nebo třeba horizontálním přenosem multimedikace rezistence mezi nádorovými buňkami, často cestou modulace P-glykoproteinu s ovlivněním transportu protinádorových léků a aktivním odstraňováním cytostatik z buněk. EVs vzniklé za hypoxie mohou uvolňovat miRNA (např. miR-21, miR-301a), které snižují citlivost buněk na cisplatinu a zvyšují odolnost vůči radioterapii.

Nádorové buňky také využívají EVs k exportu mitochondriální DNA, čímž se vyhýbají spuštění apoptózy a aktivaci imunitní odpovědi. Některé EVs navíc přenášejí kompletní mitochondriální genom a obnovují metabolismickou aktivitu v buňkách s poškozenou funkcí mitochondrií, což může podporovat obnovu nádorových kmenových buněk a vést k rezistenci vůči hormonální terapii.

Také v tomto případě EVs představují zdroj cenných informací o chování nádoru. Jejich analýza může umožnit včasné terapeutické zásahy a posunout onkologickou léčbu od reaktivního přístupu k cílené, personalizované strategii.

Potenciál EVs v diagnostice rakoviny

V další části svého pojednání autoři uvádějí, že extracelulární vezikuly, respektive jejich obsah, představují významný nástroj pro neinvazivní sledování nádorové progresy – jsou přítomny ve všech tělních tekutinách a odrážejí biologii původních buněk, včetně jejich maligní transformace, vztahu k nádorovému mikroprostředí a interakce s imunitním systémem. Díky tomu poskytují EVs informace nejen o primárním nádoru, ale i o metastatickém šíření, organovém tropismu či vývoji lékové rezistence. V některých případech lze z EVs predikovat i odpověď na imunoterapii nebo cílenou léčbu, například na základě přítomnosti PD-L1 nebo uPAR. Navzdory přetrvávajícím technickým výzvám v izolaci a analýze EVs přináší pokroky v bioafinitních metodách, mikrofluidních zařízeních a ultrasenzitivních detekčních technologiích nové možnosti pro jejich využití v rámci tekuté biopsie.

Specifika přesčasové práce ve zdravotnictví

Jistě mnoho čtenářů zaznamenalo protestní kampaň pořádanou zejména mladými lékaři s názvem „Nebud Mýval“, která otrásla českým zdravotnictvím v druhé polovině roku 2023. Tato kampaň reagovala na kontroverzní a nyní již zrušené ustanovení § 93a zákoníku práce, které umožňovalo výkon tzv. super-přesčasů ve zdravotnictví, jež mohly čítat ročně navíc přes 800 hodin ke standardní pracovní době. Iniciativa byla úspěšná, napadené ustanovení zrušeno a situace ve zdravotnictví vyřešena tzv. „supersměnami“, o nichž jsme vás informovali v článku Supersměny bez vyčerpání: jak mají být kompenzovány dobou odpočinku? (MT 5/2025, str. A4). Vyjma těchto supersměn se nyní přesčasová práce lékařů řídí standardní úpravou v zákoníku práce, která dopadá i na všechny ostatní zaměstnance. Jaký je tedy současný režim přesčasové práce ve zdravotnictví?

Práci přesčas se rozumí práce konaná nad stanovenou týdenní pracovní dobu mimo rámec rozvrhu pracovních směn. Osobu oprávněnou nařizovat práci přesčas lze stanovit např. v pracovním řádu, zpravidla se však bude jednat o bezprostředně nadřazeného zaměstnance. Platí, že práci přesčas lze konat jen výjimečně v případě váž-

ných provozních důvodů. Z toho vyplývá závěr, že práce přesčas nemůže být zaměstnavatelem předem rozvržena v rámci písemného rozvrhu týdenní pracovní doby.

Zákoník práce obecně zaměstnavatelům umožňuje nařizovat zaměstnancům nejvýše 150 hodin práce přesčas ročně. Přesčasová práce však může v jednot-

livých týdnech činit maximálně osm hodin, nelze například nařizovat zaměstnanci v jednom týdnu 12 hodin přesčasů a v tom dalším pouze čtyři hodiny. Na druhou stranu může zaměstnavatel práci přesčas za určitých podmínek nařizovat i na dobu nepřetržitého denního odpočinku a na dny pracovního klidu.

Pokud se zaměstnavatel se zaměstnancem dohodnou, lze sjednat výkon práce přesčas i nad zmiňovaných 150 hodin ročně. I v takovém případě však nesmí celkový rozsah práce přesčas přesáhnout v průměru více než osm hodin týdně, a to nejdéle po dobu 26 týdnů po sobě jdoucích. Pouze kolektivní smlouva, tj. dohoda mezi odborovou organizací a zaměstnavatelem, může toto období prodloužit na dobu nejvýše 52 týdnů po sobě jdoucích.

Vzhledem ke skutečnosti, že v běžném roce je právě 52 týdnů, maximální sjednaná doba výkonu práce přesčas může za rok činit až 416 hodin (základních 150 hodin přesčasů plus 266 hodin přesčasů dohodnutých nad rámec mezi zaměstnavatelem a zaměstnancem za předpokladu existence kolektivní smlouvy, resp. 8 hodin × 52 týdnů). Platí, že celkový rozsah dohodnuté práce přesčas je vázán na průměr za vyrovnávací období, což znamená, že zaměstnanec může v případě existence dohody o další práci přesčas v prvních čtyřech týdnech odpracovat celkem 64 hodin práce přesčas a v dalších čtyřech týdnech neodpracuje přesčas žádný, stále mu však vychází průměrně osm hodin přesčasové práce na týden.

Práce přesčas samozřejmě představuje pro zaměstnance významné omezení jeho soukromého života a odpočinku, je tedy třeba ji zaměstnancům řádně kompenzovat. Za dobu práce přesčas tak přísluší zaměstnanci kromě mzdy i příplatek ve výši minimálně 25 procent jeho průměrného výdělku (v případě zaměstnanců zaměstnaných ve veřejném sektoru a odměňovaných platem činí odměna za práci přesčas kombinací příplatku ve výši 25 procent průměrného hodinového výdělku a dalších příplatků).

Zaměstnavatel se však může se zaměstnancem domluvit i na tom, že mu nebude práci přesčas kompenzovat v podobě finančního ohodnocení, nýbrž že mu poskytne náhradní volno v rozsahu práce konané přesčas. Pokud ale zaměstnavatel neposkytne zaměstnanci předemtné náhradní volno obecně do tří kalendářních měsíců po výkonu práce přesčas, případně do jiné dohodnuté doby,

musí přistoupit k výplatě již zmiňovaného příplatku.

Nejčastější dotazy v souvislosti s prací přesčas

V souvislosti s výkonem práce přesčas vyvstává v praxi mnoho otázek, s nimiž se musejí zaměstnavatelé a zaměstnanci vypořádat. Mezi nejběžnější dotazy z této oblasti patří například následující:

I Nechci pracovat přesčas, kolik hodin nad stanovenou týdenní pracovní dobu mi tedy může zaměstnavatel maximálně nařizovat? Může mě zaměstnavatel nutit k uzavření dohody o další práci přesčas, případně z toho vyvodit nějaké důsledky, když ji neuzavřu? Zaměstnavatel Vám může dle zákoníku práce nařizovat nejvýše 150 hodin práce přesčas ročně, přičemž by tak měl činit pouze výjimečně v případě vážných provozních důvodů (např. mimořádná nemocnost ostatních zaměstnanců, nikoli dlouhodobý personální podstat u zaměstnavatele).

Pokud máte zájem odpracovat více přesčasových hodin, musíte se zaměstnavatelem uzavřít tzv. dohodu o další práci přesčas, na jejímž základě můžete odpracovat až 208 hodin práce přesčas během období cca půl roku (v případě existence kolektivní smlouvy maximálně 416 hodin přesčasů za období cca 1 roku).

Uzavření dohody je plně dobrovolné, zaměstnavatel Vás k tomu tedy nesmí nutit, případně z jejího neuzavření vyvozovat jakékoli důsledky, jelikož v takovém případě by jeho jednání mohlo naplnit např. definici tzv. bossingu, tj. šikany na pracovišti, které se dopouští nadřízený na svém podřízeném.

Musí být dohoda o další práci přesčas písemná?

Dohoda o další práci přesčas nemusí mít písemnou podobu, souhlas zaměstnance s další prací přesčas může být udělen i ústně či konkludentně (např. faktickým výkonem další práce přesčas). Zaměstnavatelům však doporučujeme uzavřít písemnou dohodu, a to pro případ, že by její existenci museli prokazovat např. před inspektorem práce.

Může být dohoda o další práci přesčas vtělena do pracovní smlouvy?

Ano, může, a často se tomu tak děje např. prostým prohlášením, že „zaměstnavatel a zaměstnanec sjednávají, že zaměstnanec bude vykonávat práci přesčas nad rozsah uvedený v ustanovení § 93 odst. 2 zákoníku práce, tj. nad 150 hodin ročně“. Ta-

O AUTORECH...



Mgr. Marek Němeček,
advokát, AK Valíček & Valíčková



Mgr. Štěpánka Frimlová,
právní koncipientka,
AK Valíček & Valíčková

Foto: AK Valíček & Valíčková

kovýto souhlas může být i součástí dodatku k pracovní smlouvě.

Co když pro enormní množství práce konám práci přesčas a zaměstnavatel mi odmítá proplácet příplatek za její výkon?

Obecně platí, že práce přesčas musí být zaměstnavatelem předem nařízena nebo dodatečně schválena. Pokud tedy zaměstnavatel o Vaší práci přesčas prokazatelně ví a její výkon toleruje, můžete se v mnoha případech příplatku za práci přesčas domáhat, a to i zpětně. V takovém případě však doporučujeme si práci přesčas pečlivě evidovat, např. prostřednictvím elektronického docházkového systému.

V příštím článku se zaměříme na problematiku překážek v práci na straně zaměstnanců, a to konkrétně na situace, kdy zaměstnanec potřebuje v průběhu pracovní doby navštívit lékaře např. z důvodu odběru krve či pravidelné prohlídky. Shrňme, v jakém případě má tento zaměstnanec právo na náhradu mzdy a v jaké výši. Zaměříme se i na otázku, zda zaměstnavatel může návštěvy lékaře ze strany svých zaměstnanců nějakým způsobem omezit a jak je celá problematika upravena v zákoníku práce.

K VĚCI...

Advokátní kancelář Valíček & Valíčková

Kancelář poskytuje komplexní právní služby s důrazem na profesionalitu a individuální přístup ke každému klientovi. Na trhu je bezmála 10 let a neustále roste. V současné době tvoří její tým téměř 30 zkušených odborníků s rozmanitými specializacemi. Díky tomu nabízí klientům široké spektrum právních služeb napříč různými odvětvími. Advokátní kancelář úzce spolupracuje také s daňovými poradci, notáři, bankovními poradci či realitními kancelářemi, pokrývá tedy i právní služby s přesahem do daňové a finanční oblasti či záležitosti týkající se nemovitostí. Mezi její klienty patří nejen nadnárodní obchodní korporace s tisíci zaměstnanci, ale i středně velcí zaměstnavatelé, drobní živnostníci či jednotlivci. Osobně je možné kancelář navštívit v Brně, Praze, Ivančicích a Vyškově. Tým hovoří anglicky a německy. Advokátní kancelář Valíček & Valíčková je kancelář, na kterou se klient může kdykoli spolehnout při řešení svých záležitostí.

INZERTNÍ SERVIS

Ředitel Nemocnice Jablonec nad Nisou, p.o.,
vypisuje VÝBĚROVÉ ŘÍZENÍ na vedoucí pozici

PRIMÁŘ – ODDĚLENÍ URGENTNÍHO PŘÍJMU

Oddělení urgentního příjmu je zcela nově vznikající oddělení v moderních prostorách nemocnice, zahrnující jak urgentní příjem interních, tak chirurgických oborů.

POŽADAVKY NA UCHAZEČE:

- specializovaná způsobilost minimálně v jednom z těchto oborů: chirurgie, vnitřní lékařství, anesteziologie a intenzivní medicína, kardiologie, urgentní medicína, intenzivní medicína,
- min. 5 let praxe (praxe na JIP nebo urgentním příjmu výhodou),
- organizační, komunikační a řídicí schopnosti.

NABÍZÍME:

- nadstandardní platové ohodnocení,
- možnost seberealizace ve vedení pracoviště,
- perfektní meziprofesní spolupráci,
- podmínky pro osobní a profesní rozvoj,
- maximální podporu a plně hrazené další vzdělávání,
- zájem velmi stabilní organizace v krásném regionu Jizerských hor,
- podporu relaxace,
- širší spektrum zaměstnaneckých benefitů (Cafeterie – 8700 Kč/rok, 5 týdnů dovolené, Multisport karta, zvýhodněné mobilní volání pro celou rodinu, mateřská školka apod.)

Zájemci o bližší informace se mohou kdykoli obracet přímo na personální oddělení, e-mail: pavel.kures@nemjbc.cz, telefon: 776 666 349.



NEMOCNICE
JABLONEC NAD NISOU, p.o.

Kontakty:

Lenka Rysová, tel.: 724 911 472
e-mail: rysova@tribune.cz nebo kariera@tribune.cz

Jak číst poštu od nádorových buněk...

Využití EVs v protinádorové léčbě

Velkou pozornost autoři v závěru své publikace věnují možnému terapeutickému využití EVs, které se ukazují být perspektivními nosiči léčiv při cílené onkologické terapii. Díky své přirozené biokompatibilitě, nízké imunogenicitě a schopnosti pronikat nádorovým mikroprostředím představují atraktivní alternativu k buněčným terapiím. Klinické využití EVs však naráží na otázky spojené s jejich čistotou, bezpečností, standardizací a kontrolou biologické aktivity.

V rámci terapeutického využití se mohou uplatnit jak přirozené, tak geneticky nebo fyzikálně upravené (tzv. engineered) EVs. Přirozené EVs pocházející zejména z mezenchymálních nebo dendritických buněk mohou sloužit k přenosu protinádorových léčiv, RNA nebo

signálních proteinů. Výzkum se aktuálně soustředí na zlepšení jejich biodistribuce, stability a trvání účinku. Bylo mj. prokázáno, že intravenózně podané EVs se akumulují především v játrech, slezině a plicích, avšak některé typy se selektivně hromadí i v nádorové tkáni.

Moderní molekulární inženýrství umožňuje cílenou modifikaci EVs jak během jejich vzniku, tak po jejich izolaci. Endogenní přístup zahrnuje genetickou úpravu mateřských buněk, zatímco exogenní přístup vkládá terapeutika do EVs zvenčí, popř. upravuje jejich povrch. Pomocí těchto technologií lze dosáhnout selektivního doručení cytostatik, siRNA, miRNA nebo imunomodulačních molekul přímo do nádoru, čímž se minimalizují systémové nežádoucí účinky.

Současný výzkum využívá EVs mimo jiné i pro transport komponent CRISPR/Cas9, fototerminálních léčiv či

imunoterapeutik. Specifická povrchová modifikace, např. pomocí protilátek (HER2, CXCR4) nebo fúze s bioaktivními proteiny, umožňuje cílenou vazbu na nádorové buňky nebo ovlivnění buněk v nádorovém mikroprostředí. Preklinické studie ukázaly mj. účinnost EVs s doxorubicinem nebo paklitaxelem, a to často s nižší systémovou toxicitou, než mají samotná léčiva.

Kromě přímého protinádorového účinku lze EVs využít i jako vakcíny schopné prezentovat nádorové antigeny a aktivovat specifickou imunitní odpověď. První klinické studie s EVs ovlivněnými od dendritických buněk již potvrdily jejich bezpečnost a potenciál v imunoterapii.

red

Semeradova A, Liegertova M, Herma R, et al. Extracellular vesicles in cancer's communication: messages we can read and how to answer. Mol Cancer. 2025;24(1):86. doi: 10.1186/s12943-025-02282-1.