

Dopisy od rakovinných buněk nepodléhají listovnímu tajemství

Buňky si mezi sebou vyměňují zprávy – podobně jako si lidé posílají dopisy nebo e-maily. V těle tuto komunikační úlohu často plní tzv. extracelulární vezikuly (EV). Jsou to drobné váčky, membránové struktury o velikosti v řádu nanometrů, které buňka uvolňuje do svého okolí a které nesou různé informace v podobě proteinů, tuků nebo genetického materiálu.

JAN KULHAVÝ

VELKÝ přehledový článek věnovaný současnému stavu poznání EV a potenciálu jejich využití v diagnostice i léčbě onkologických onemocnění zveřejnil v časopise *Molecular Cancer* česko-italský tým složený z odborníků ze skupiny Optické biosenzory při Ústavu fotoniky a elektroniky AV ČR (je součástí Národního ústavu

pro výzkum rakoviny - NÚVR), z Centra nanomateriálů a biotechnologií PFF Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a IRCCS Istituto Giannina Gaslini v Janově.

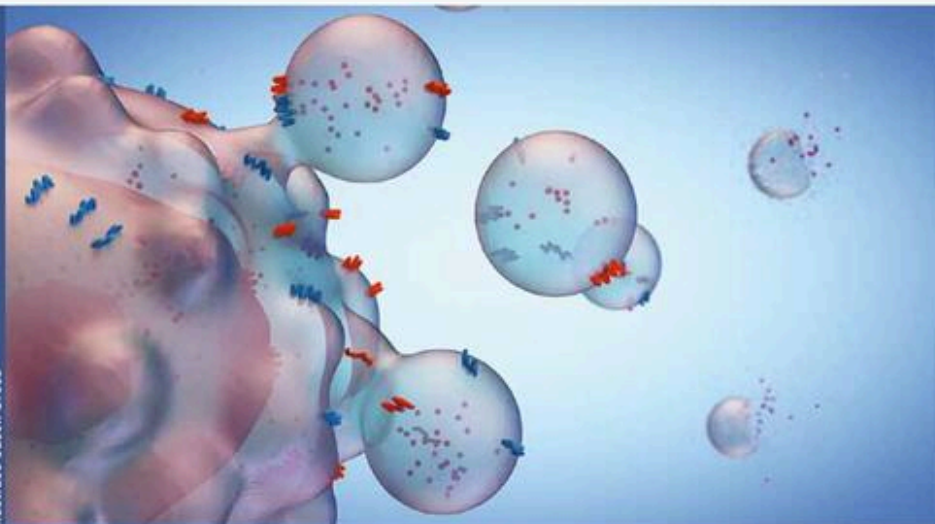
Článek připomíná, že extracelulární vezikuly vznikají různými způsoby a podle toho se i rozlišují. Tzv. exozomy jsou velmi malé (40-150 nm), tvoří se uvnitř buňky

v multivezikulárních tělískách a uvolňují se fúzí s buněčnou membránou. Tím, že vznikají uvnitř buňky, nesou v sobě hlavně signální molekuly a genetický materiál. Exozomy tedy často mění chování jiných buněk zevnitř, například tím, že ovlivní jejich genovou expresi prostřednictvím obsažených krátkých nekódujících molekul RNA. Naproti tomu ektozomy, nazývané též mikrovezikuly, vznikají přímo na povrchu buňky jako výběžky, které se po zaškrcení oddělí. Jsou o něco větší a jejich složení odráží, co se aktuálně odehrává na povrchu nádorové buňky. Často tedy působí na ostatní buňky zvenčí, například tím, že se naváží na jejich receptory, a aktivují tím příslušnou signální dráhu.

Vedle toho existují i další typy extracelulárních vezikulů – například apoptotická tělíška, která se uvolňují při zániku buňky (tzv. programované buněčné smrti) a mohou nést zbytky buněčných struktur, dále onkozomy (samostatný typ velkých vezikulů, které produkují výhradně nádorové buňky) či exomery a supermery (nedávno objevené velmi malé vezikuly do 50 nm se specifickými vlastnostmi).

POŠTA PLNÁ INFORMACÍ I DEZINFORMACÍ

Extracelulární vezikuly jsou ve své podstatě informační balíčky, do nichž buňky balí pečlivě vybraný obsah, který posílají dále. Nádorové buňky využívají EV jako nástroj k ovlivňování svého okolí, tzv. nádorového mikroprostředí, i k šíření onemocnění do vzdálenějších míst organismu.



POMOCÍ extracelulárních vezikulů nesoucích různé typy informací spolu buňky komunikují.

EV mohou nést např. vaskulární endotelový růstový faktor, který stimuluje tvorbu nových cév (angiogenezi) pro zajištění výživy nádoru. V balíčku ale mohou být zabaleny i proteiny, které tlumí aktivitu imunitních buněk, např. T-lymfocytů nebo „přirozených zabijáků“, tedy NK buněk, a umožňují nádoru uniknout pozornosti imunitního systému. Obsah EV může napomáhat i metastazování nádoru zprostředkováním tzv. epitel-mezenchymálního přechodu, při kterém se buňky epiteliálního typu, tedy pevně spojené a uspořádané v souvislé vrstvě, přeměňují na buňky mezenchymálního typu, které jsou volně pohyblivé, schopné migrovat a poté se jinde v organismu opět usadit. V neposlední řadě mohou EV z buněk, které se staly odolnými

vůči léčbě, přenášet rezistentní faktory i do dalších nádorových buněk. S trochou nadsázky lze říci, že EV fungují jako nástroje obratné „nádorové diplomacie“, s jejichž pomocí rakovinné buňky vyjednávají, často bohužel velmi úspěšně, o svém přežití a dalším růstu.

JAK NA ZPRÁVY ODPOVĚDĚT?

Přestože EV slouží nádoru v jeho prospěch, mají určitou, nikoli nepodstatnou slabinu – rakovina po sobě díky nim zanechává stopu. Současná věda se úspěšně učí vzkazy, které si buňky posílají, číst a odpovídat na ně.

Extracelulární vezikuly lze získávat minimálně invazivně odběrem tělních tekutin – krve, moči, slz nebo mozkomíšního moku – a využít je diagnosticky jako tzv. tekutou

biopsii, bez potřeby klasického odběru tkáně. Z obsahu EV lze například usuzovat nejen na přítomnost nádoru v těle, ale i vyčíst, z kterého orgánu pochází, jak moc je agresivní nebo zda již vytváří metastázy, a také posoudit, zda reaguje na léčbu, nebo zda si proti ní již vytváří obranu.

Výzkum jde ale ještě dál a zaměřuje se na to, jak EV využít jako kurýry pro cílené doručení léků (např. genových terapií, imunoterapie nebo chemoterapie) přímo do rakovinných buněk s minimem nežádoucích účinků na zdravé tkáně. Lze toho dosáhnout v zásadě dvěma způsoby – endogenně, kdy se buňky, ze kterých EV pocházejí, geneticky upraví tak, aby produkovaly požadovaný obsah, nebo exogenně, kdy se vezikuly nejprve vyrobí, požadovaná účinná látka se do nich vloží a poté se vpraví do organismu. Tak jsou například již testovány vakcíny z EV, které by mohly pomoci imunitnímu systému rozpoznat a zničit nádorové buňky.

Studium EV má tedy mimořádně velký potenciál pro přesnější diagnostiku rakoviny, sledování jejího průběhu včetně predikce návratu onemocnění a individualizaci léčby podle charakteru nádoru tak, jak o něm vypovídá obsah EV a jejich původ. Diagnostické a terapeutické využití EV tak v současnosti představuje jeden z nejperspektivnějších směrů personalizované medicíny a onkologie. ●