

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Endoplasmic reticulum stress disrupts signaling via altered processing of transmembrane receptors

Bosakova M, Abraham SP..., Krejci P.

Cell Commun Signal 2025; 23(1): 209. doi: 10.1186/s12964-025-02208-w.



Systémy buněčné komunikace založené na polypeptidových ligandech (např. růstové faktory) využívají k přenosu signálů přes plazmatickou membránu transmembránových receptorů. Ty jsou během své biogeneze závislé na systému endoplazmatického retikula (ER) a Golgiho aparátu, který zajišťuje jejich správné skládání (folding), modifikaci, transport a lokalizaci na buněčném povrchu. Stres ER, způsobený nadprodukcí a nesprávným skládáním proteinů, je známou patologií u neurodegenerativních, nádorových a řady dalších onemocnění. Dopad stresu ER na buněčnou komunikaci prostřednictvím transmembránových receptorů však nebyl dosud dostatečně prozkoumán. Autoři publikace na modelech mnohočetného myelomu, chronické lymfocytární leukemie a osteogenesis imperfecta demonstrovali, že stres ER vede ke ztrátě funkčních receptorů FGFR3, ROR1, FGFR1, LRP6, FZD5 a PTH1R z buněčného povrchu, což má za následek narušení buněčné komunikace. Redukce stresu ER pomocí chemických chaperonů nebo zvýšením exprese chaperonového proteinu BiP vedla k obnovení maturace receptorů, a tím i k obnově signalizace. Identifikace narušené buněčné komunikace vlivem změněného zpracování receptorů má význam pro pochopení patogeneze onemocnění souvisejících se stresem ER, jako jsou neurodegenerativní choroby a některé nádory.

Extracellular vesicles in cancer's communication: messages we can read and how to answer

Semeradtova A, Liegertova M, Herma R et al.

Mol Cancer 2025; 24(1): 86. doi: 10.1186/s12943-025-02282-1.



Extracelulární vezikuly (EV) jsou zkoumány jako důležité mediátory mezibuněčné komunikace v nádorovém mikroprostředí a mají zásadní vliv na progresi onemocnění. Tyto vezikuly o velikosti v řádu nanometrů jsou uvolňovány nádorovými i stromálními buňkami a nesou rozmanitý obsah proteinů, nukleových kyselin a lipidů, který je odrazem dynamického buněčného prostředí a který zprostředkovává komplexní mezibuněčné interakce.

Recentně publikovaná přehledová práce podává komplexní souhrn biogeneze, složení a funkční role EV v nádorových onemocněních a zdůrazňuje jejich význam jak pro základní výzkum, tak pro klinické aplikace. Autoři diskutují mechanismy, kterými nádorové buňky manipulují s drahami biogeneze EV tak, aby produkovaly vezikuly obohacené o protumorigenní molekuly, a popisují, čím EV přispívají k naplnění hlavních charakteristických znaků nádorů, jako jsou angiogeneze, metastazování a únik před imunitním dohledem, s obzvláštním zřetelem na jejich úlohu při formování nádorového mikroprostředí a vzniku rezistence vůči léčbě. Autoři v článku shrnují i poznatky o tom, jak může obsah EV sloužit jako cenný zdroj biomarkerů pro minimálně invazivní tekuté biopsie, diskutují možnosti jejich terapeutického využití zejména jako systému pro cílené doručení léčiv a imunomodulačních látek, a demonstrují jejich slibný potenciál pro zvýšení účinnosti a bezpečnosti onkologické léčby. Rozluštění komplexních zpráv nesených EV může přinést hlubší porozumění biologii nádorových onemocnění, umožnit vývoj efektivnějších strategií pro jejich časnou detekci, cílenou terapii a imunoterapii, a otevřít tak cestu k nové éře personalizované a precizní onkologické léčby.

Plectin-mediated cytoskeletal crosstalk as a target for inhibition of hepatocellular carcinoma growth and metastasis

Outla Z, Oyman-Eyrlimez G..., Gregor M.

Elife 2025; 13: RP102205. doi: 10.7554/eLife.102205.



Hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma – HCC), nejčastější primární zhoubný nádor jater, představuje heterogenní nádorovou jednotku s vysokým metastatickým potenciálem a složitou patofyziologií. Narůstající množství důkazů naznačuje, že kritickou roli při vzniku a progresi nádoru hraje mechanika tkání.

Již delší dobu je známo, že progresi a invazivita nádoru souvisí s patologickým zvýšením tuhosti tkáně, která je důsledkem nadměrného ukládání vláken v mezibuněčné hmotě (extracelulární matrix), jejich zasítování a abnormální organizací. Nádorové

i podpůrné stromální buňky na změnu mechanických vlastností prostředí reagují aktivací mechanosenzitivních signálních drah, přestavbou cytoskeletu a zvýšením cytoskeletálního napětí. Transkripce genů řídících produkci složek cytoskeletu a extracelulární matrix je řízena v závislosti na mechanickém napětí, čímž vzniká eskalující bludný kruh zpětných vazeb, který podporuje další tuhnutí tkáně a agresivní, proliferativní a invazivní chování nádorových buněk.

Autoři publikace identifikovali zásadní úlohu plektinu, významného cytoskeletálního proteinu propojujícího buněčné struktury, v udržování mechanické homeostázy a aktivaci mechanosenzitivní onkogenní signalizace podporující hepatokarcinogenezi. Expresními analýzami odhalili zvýšené hladiny plektinu v nádorech HCC, což korelovalo s horší prognózou pacientů. Pomocí autochtonních a ortotopických myších modelů prokázali, že jak genetická, tak i farmakologická inaktivace plektinu významně potlačuje vznik a růst HCC. Cílení na plektin zároveň výrazně snížilo invazivní potenciál lidských HCC buněk a omezilo jejich metastatické šíření do plic. Proteomické a fosfoproteomické analýzy spojily plektin-dependentní narušení cytoskeletálních sítí s oslabením onkogenních signálních drah FAK, MAPK/Erk a PI3K/Akt.

Největším přínosem publikované práce je pak identifikace schopnosti plekstatinu-1 – malé organokovové molekuly na bázi ruthenia, která je vysoce afinitním ligandem plektinu – účinně tlumit hepatokarcinogenezi v myším modelu i u xenotransplantovaných lidských HCC buněk.

Informace z České onkologické společnosti

Zápisy ze schůzí výboru České onkologické společnosti konaných 15. 4. a 20. 5. 2025 naleznete na www.linkos.cz.