

Aktuality z Národního ústavu pro výzkum rakoviny

Brain metastasis-associated fibroblasts shape the tumour microenvironment to enhance cancer cell invasion

Výmolová B, Pfeiferová L, Smetana TK, ... Bušek P & Šedo A.

Brain Pathol 2026. [In print]. doi: 10.1111/bpa.70129.



Mozkové metastázy představují častou a život ohrožující komplikaci solidních nádorů. Jejich nejčastějším zdrojem je karcinom plic. Fibroblasty asociované s nádorem (cancer-associated fibroblasts – CAFs) se významně podílejí na progresi řady extrakraniálních malignit, jejich přítomnost a funkce v mikroprostředí mozkových nádorů však dosud nejsou dostatečně objasněny.

Autoři studie izolovali a charakterizovali buňky podobné fibroblastům ze 13 lidských mozkových metastáz různého původu. Tyto fibroblasty asociované s mozkovými metastázami (brain metastases CAFs – BrM-CAFs) exprimovaly typické markery CAF a ve srovnání s normálními fibroblasty vykazovaly nižší proliferaci a vyšší míru senescence. Jejich transkriptom prokázal zvýšenou expresi genů souvisejících s extracelulární matrix (ECM), vč. genů kódujících různé typy kolagenu, fibronektinu a enzymy podílející se na remodelaci ECM. *In vitro* BrM-CAFs produkovaly fibrilární ECM a ve tkáních mozkových metastáz jejich množství korelovalo s ukládáním kolagenu I a fibronektinu. Transkriptomické, proteomické a sekretomové analýzy dále ukázaly, že BrM-CAFs produkují řadu cytokinů, chemokinů a růstových faktorů podporujících buněčnou motilitu. Kondicionované médium z BrM-CAFs podporovalo migraci monocytů, buněk nádorových linií a buněk primokultur odvozených z mozkových metastáz karcinomu plic získaných od pacientů. Migrace monocytů byla částečně omezena inhibicí signalizace CCL2/CCR2, zatímco blokáda CXCL12, CXCL16 nebo CX3CL1 tlumila migraci nádorových buněk indukovanou BrM-CAFs. Kromě těchto účinků na migraci vedla expozice BrM-CAFs ke zvýšení invazivity nádorových buněk, jak prokázaly transwell assay a testy využívající heterotypické 3D sféroidy. Naproti tomu byl jejich vliv na proliferaci nádorových buněk omezený a nesvědčil pro podporu jejich růstu. Zároveň však bylo působení BrM-CAFs spojeno se zvýšenou expresí genů stimulovaných interferony v nádorových buňkách.

Výsledky studie tak podporují roli BrM-CAFs při utváření mikroprostředí mozkových metastáz, a to prostřednictvím remodelace ECM a sekrece promigračních mediátorů, čímž přispívají k migraci monocytů a nádorových buněk a zvýšení jejich invazivity. Autoři uzavírají, že BrM-CAFs představují aktivní stromální složku ovlivňující biologii mozkových metastáz, což otevírá prostor pro další studium jejich biologického, diagnostického a terapeutického významu.

Spatial comparison and prognostic significance of macrophages in matched primary colorectal cancer and liver metastases: a retrospective study

Ali E, Ye W, Pavlov S, ..., Liška V, Hemminki K & Trailin A.

Sci Rep 2026. [In print]. doi: 10.1038/s41598-026-59458-y.



Analýza prostorového rozložení a prognostického významu makrofágů asociovaných s nádorem (tumor-associated macrophages – TAMs) v primárním kolorektálním karcinomu (primary colorectal cancer – pCRC) a odpovídajících jaterních metastázách (liver metastases – LM) může přispět k lepšímu porozumění imunologickým mechanismům nádorového onemocnění a k volbě terapeutických strategií. Vzorky pCRC a LM byly retrospektivně získány od pacientů, kteří podstoupili kurativní resekci obou nádorů, konkrétně od 55 pacientů se synchronními LM a 44 pacientů s metachronními LM. Provedeno bylo imunohistochemické barvení a následně byly v různých oblastech zájmu u pCRC i LM kvantifikovány pan-makrofágy (CD68⁺), M1 (CD80⁺) a M2 TAMs (CD163⁺ a CD206⁺). Hustoty TAMs a jejich vzájemné poměry byly hodnoceny ve vztahu k celkovému přežití v obou skupinách a k době do vzniku LM ve skupině s metachronními metastázami.

Ve skupinách se synchronními i metachronními metastázami vykazovaly nejvyšší hustotu buňky CD163⁺, zatímco buňky CD80⁺ byly ve všech sledovaných oblastech konzistentně nejméně zastoupené. Ve vnějším okraji a peritumorální zóně LM byla ve srovnání s odpovídajícími oblastmi pCRC zjištěna vyšší hustota buněk CD163⁺ a nižší hustota CD80⁺ (všechna $p < 0,05$). Zároveň se ukázalo, že CD163⁺ TAMs vykazovaly ve všech oblastech zájmu v obou skupinách vyšší hustotu než CD206⁺ TAMs (všechna $p < 0,001$). Ve skupině s metachronními metastázami korelovala vysoká hustota buněk CD80⁺ ve vnějším okraji pCRC s delším celkovým přežitím, avšak s kratší dobou do vzniku LM. Ve skupině se synchronními metastázami byl vysoký poměr

CD80/CD206 v peritumorální zóně pCRC spojen s kratším celkovým přežitím, zatímco vysoký poměr CD80/CD163 v odpovídající oblasti LM predikoval delší přežití.

Výsledky vykazují výraznou polarizaci TAMs směrem k fenotypu M2 ve skupině se synchronními i metachronními metastázami a rovněž u pCRC i LM, přičemž tento posun byl výraznější v LM. Vysoká hustota makrofágů CD80⁺ M1 ve vnějším okraji pCRC ve skupině s metachronními metastázami byla asociovaná s delším celkovým přežitím, ale kratší dobou do vzniku LM, což ukazuje na jejich dvojí prognostickou roli. Výsledky týkající se poměrů M1/M2 dále zdůrazňují, že prognostický význam TAMs je kriticky závislý na rovnováze mezi jednotlivými subpopulacemi makrofágů. Důležité je, že tato rovnováha se liší v závislosti na tom, zda jsou makrofágy M2 definovány expresí CD163, nebo CD206, a zda jsou makrofágy hodnoceny v primárním nádoru, nebo v mikroprostředí LM.

FAP⁺ pericyte-like cells promote monocyte differentiation into tumor-associated macrophages in glioblastoma

Houdova Megova M, Shard C, ... Busek P & Sedo A.

Exp Mol Med 2026. [In print]. doi: 10.1038/s12276-026-01827-8.



Glioblastom (GBM) je vysoce agresivní primární nádor mozku charakterizovaný výraznou lokální imunosupresí, která usnadňuje jeho progresi a podporuje rezistenci k léčbě. Fibroblastový aktivační protein (fibroblast activation protein – FAP), potenciální teranostický cíl u řady nádorových onemocnění, je u GBM upregulován a predominantně exprimován stromálními buňkami podobnými pericytům. Autoři studie se zaměřili na roli FAP⁺ buněk podobných pericytům při utváření imunitního mikroprostředí GBM prostřednictvím náboru a diferenciaci monocytů.

Analýza datových sad The Cancer Genome Atlas (TCGA), doplněná kvantitativní PCR s reverzní transkripcí a imunohistochemií, ukázala, že zvýšená exprese FAP – sloužící jako ukazatel zastoupení FAP⁺ buněk podobných pericytům – je asociovaná s imunitním nádorovým mikroprostředím, charakterizovaným vyšším množstvím makrofágů a jejich zvýšenou expresí polarizačních markerů M2. Prostorové analýzy zahrnující imunofluorescenci a prostorovou transkriptomiku prokázaly, že imunosupresivní makrofágy se přednostně nacházejí v blízkosti FAP⁺ pericytů.

Sekvenování RNA jednotlivých buněk identifikovalo FAP⁺ buňky jako specifickou subpopulaci perivaskulárních stromálních buněk s charakteristickým profilem exprese složek extracelulární matrix a cytokinů, vč. CCL2 a CSF1, jejichž odpovídající receptory byly exprimovány na myeloidních buňkách. Funkční testy s FAP⁺ buňkami podobnými pericytům, získanými od pacientů, potvrdily jejich schopnost atrahovat monocyty prostřednictvím solubilních mediátorů a podporovat jejich diferenciaci a polarizaci v nádorově asociované makrofágy s imunoregulačními vlastnostmi, částečně zprostředkované osou CSF1–CSF1R. Ortotopické koimplantační experimenty u myši dále potvrdily schopnost těchto buněk zvyšovat myeloidní infiltraci *in vivo*. V souladu s uvedenými biologickými účinky koreloval transkripční profil FAP⁺ pericytů s horším celkovým přežitím pacientů s GBM.

V souhrnu tedy výsledky ukazují, že populace FAP⁺ buněk podobných pericytům funguje jako modulátor imunitního prostředí GBM a podporuje vznik mikroprostředí příznivého pro nádor tím, že stimuluje diferenciaci cirkulujících monocytů v imunoregulační makrofágy. Zacílení na tuto populaci stromálních buněk by proto mohlo u GBM představovat nový terapeutický přístup k přeprogramování imunitní odpovědi asociované s nádorem.