

Molekulární mechanismy metastazování

Metastatická iniciace

Jednotlivé tkáně jsou mezi sebou odděleny dvěma typy extracelulární matrix (bazálními membránami, intersticiální pojivovou tkání). Zde se nachází kolageny, glykoproteiny (lamininy, fibronektiny) a proteoglykany. V této matrix se také nacházejí regulační proteiny a růstové faktory. Vazba epitelových buněk k laminu bazálních membrán a kolagenům polarizovaným k bazálním povrchům je zprostředkována pomocí **transmembránových integrinů**. Za normálních okolností jsou exprimovány geny, jejichž produkty jsou integriny podílející se na adhezi a klidovém diferenciovaném stavu buněk. Při vzniku nádorového onemocnění jsou tyto geny potlačeny a dochází k aktivaci jiných genů, které exprimují integriny podporující proliferaci a migraci. Kromě toho se také integriny *podílejí na signalizaci* směrem do buněk i z buněk do extracelulární matrix.

Invaze nádorových buněk

Aby mohlo dojít ke vzniku nádorového subklonu (metastázy), musí nádorové buňky překonat několik bariér. U nádorů epitelového původu dochází k rozrušení bazální membrány, průniku přes intersticiu, následnému rozrušení bazální membrány cév a průniku přes endotel do cirkulace. Tyto kroky ale v obráceném pořadí vykonávají nádorové buňky v místě počátečního metastatického rozsevu.

K invazi je třeba:

1) Uvolnění nádorových buněk ze vzájemných vazeb a odloučení se od bazální membrány

- Mutace genu pro kadherin, který zprostředkovává mezibuněčné spoje.
- Změna v expresi jiných integrinů (viz výše).

2) Degradace extracelulární matrix a vazba na nové složky extracelulární matrix

- Proteolytické složky (metaloproteinázy, katepsiny, urokináza) jsou produkovány přímo nádorovými buňkami, anebo dochází k jejich tvorbě v místě zánětu kolem nádoru po indukci od nádorových buněk (tvoří je zánětlivé buňky a fibroblasty).
- V extracelulární matrix se nacházejí růstové faktory, které jsou při degradaci ECM uvolňovány a podporují růst, chemotaxi a neovaskularizaci nádorových buněk. Stejnou funkci mají také štěpné produkty kolagenu a proteoglykanů.
- Na proteolýzu matrix mají vliv i molekuly s inhibičními mechanismy (inhibitory metaloproteináz, serpiny, cystatiny). Jejich hladina však není tak vysoká a fyziologická rovnováha je posunuta směrem k degradaci ECM.

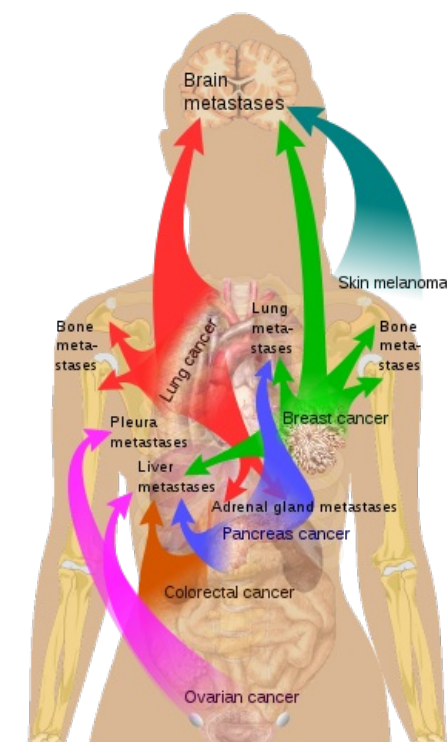
3) Migrace nádorových buněk

- Nejvýznamnější složkou nádorových buněk jsou jejich **cytoplazmatické výběžky - invadopodie**, které mají vliv na průchod extracelulární matrix. Mohou způsobit změnu adhezivních molekul, obsahují některé proteinázy a podílí se na migraci.
- K invazi nádorových buněk do ECM může dojít třemi způsoby:
 1. převzetím podoby mesenchymových buněk,
 2. pomocí pseudopodií (ameboidní migrace – stejná jako když prostupují leukocyty přes cévní řečiště),
 3. pokud si nádorové buňky zachovají své mezibuněčné spoje, přestupují ve svazcích.

Intravazace nádorových buněk a jejich pohyb v cévním řečišti

Při invazi nádorových buněk do cév (intravazace) se uplatňují stejné mechanismy jako při vstupu přes bazální membránu epitelu. Mnohem lépe pronikají nádorové buňky do cév, které se vytvoří v místě primárního nádoru de novo. Tyto cévy mají nedokonalé vytvořené endoteliální spoje. Do cévního řečiště mohou vstoupit nádorové buňky jednotlivě nebo i ve skupinách. Jejich pohyb je pasivní, mohou se pohybovat i povalováním po stěnách endotelu. Na odklizení v cévním řečišti se podílejí mechanismy imunitní odpovědi

(NK buňky, monocyty). Velký vliv mají i fyzikální vlastnosti krve (hydrostatický tlak, který může porušit stěnu nádorových buněk). Pokud se nádorové buňky pohybují v cévním řečišti jako mikroemboly (společně s leukocyty, destičkami, fibrinem), mají mnohem větší šanci na přežití, než kdyby se pohybovaly samy.



Příklady metastázování běžných nádorů

Kolonizace nádorových buněk v místech vzdálených od primárního nádoru

V kapilárách cévního řečiště může dojít k zastavení nádorových buněk pro jejich velikost. Nádorové buňky mohou mít až dvakrát větší průměr, než je průměr kapilár. Kromě toho dochází také k adherenci nádorových buněk v místech mezibuněčných spojů endotelu. Po jejich navázání a retrakci může dojít k apoptóze, která byla indukovaná ztrátou adheze ke stromatu nebo nepřiměřenou reakcí mezi stromatem a buňkou. Takovému stavu říkáme **anoikis**. Na antimetastatickém působení se podílí také endotel, který může produkovat oxid dusnatý indukující smrt nádorových buněk.

Jen nepatrná část nádorových buněk, které se nacházely v cévním řečišti, se nakonec uchytlí v metastatickém ložisku. Kromě **schopnosti přežít** přesun přes cévní řečiště hrají významnou roli i **růstové faktory** nacházející se v místě vznikající metastázy. Některé tkáně a orgány nedovolují růst metastatického klonu. Sem řadíme například: slezinu, kosterní a srdeční svalovinu. Metastázy se zde vyskytují až u nejagresivnějších nádorů (malobuněčný plicní karcinom). V neposlední řadě také nesmíme zapomenout zmínit **schopnost indukovat novotvorbu cév** nádorovými tkáněmi.

Odkazy

Související články

- Nádory
- Mechanismy vzniku nádorů
- Neovaskularizace
- Nádorové mikroprostředí

Použitá literatura

- POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER, et al. *Obecná patologie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2011. 290 s. ISBN 978-80-7262-773-8.

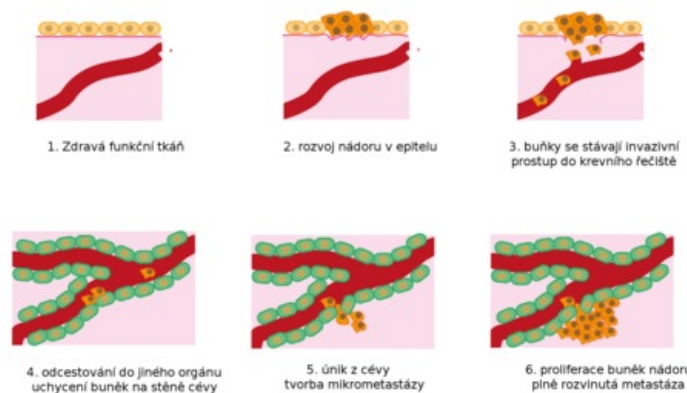


Schéma hematogenního rozsevu nádoru