

Interakce buněk nádorového mikroprostředí jako nový nástroj predikce účinnosti terapie nádorů hlavy a krku

NV18-08-00229

Řešitel: prof. MUDr. Jan Betka, DrSc.

Příjemce: Fakultní nemocnice v Motole

Spolupříjemce: Masarykova univerzita, Lékařská fakulta

Spolupracovníci: prof. RNDr. Michal Masařík, Ph.D.

Nádorové stroma a obecně nádorové mikroprostředí (TME) hraje velkou roli v podpoře či utlumení procesů kancerogeneze. TME se skládá z mnoha různých buněčných populací, jako jsou fibroblasty spojené s nádorem (CAF), různé infiltrující imunitní buňky a nebuněčné složky extracelulární matrix. Tyto klíčové části okolního stromatu mohou působit jako pozitivní i negativní regulátory všech charakteristických znaků rozvoje nádoru, včetně indukce angiogeneze, deregulace energetického metabolismu, odolnosti vůči imunitnímu dohledu a aktivace invazivního chování a metastáz.

V projektu jsme se řešitelé zaměřili na význam heterogenity CAF v nádorovém mikroprostředí spinocelulárního karcinomu v oblasti hlavy a krku (HNSCC). Získanými výsledky byl prokázán vliv CAF na tvorbu kolonií nádorových buněk, na úroveň jejich migrační kapacity, na buněčnou tuhost a nádorový metabolismus. Řešitelé prokázali, že informační tok mezi buňkami v nádorovém mikroprostředí není jednosměrný. Faktory produkované nádorovými buňkami spoluutvářejí fenotyp CAF a přispívají k jejich heterogenitě a přítomnosti odlišných subtypů CAF. Identita a podíl těchto subtypů se mohou lišit u zdravé tkáně, premaligních a maligních stavů a také u jednotlivých pacientů. Na základě výsledků se tedy předpokládá, že k rozvoji maligní transformace je zapotřebí adekvátní symbióza mezi nádorovými buňkami a CAF. Získané výsledky rovněž prokázaly, že CAF obsažené v nádoru nejsou uniformní a rigidní populací, ale že jejich transkriptom/proteom citlivě reflektuje situaci v nádorovém mikroprostředí u konkrétního pacienta. Přesná charakterizace jednotlivých subtypů CAF bude proto v budoucnu klíčová pro návrh účinného synergického cílení na CAF a nádorové buňky. Různé subpopulace CAF mají odlišné role v progresi nádoru a jejich individuální cílení může vést k lepším terapeutickým výsledkům. Přítomnost určité subpopulace CAF může také signalizovat rozvoj další fáze maligní transformace a sloužit jako významný prognostický marker. Klinickou skutečností je, že CAF izolované z nádorové tkáně pacientů, kteří následně prodělali recidivu, akumulovaly signifikantně vyšší množství cisplatinu.

Do studie bylo zahrnuto 64 pacientů s pokročilým nádorem hlavy a krku, kteří podstoupili rozsáhlý chirurgický výkon. Z odebraných tkání byly připraveny primární linie, které byly dále studovány pomocí moderních buněčných a molekulárně-biologických metod.

Výstupy projektu:

- Metodika pro izolaci fibroblastů asociovaných s nádorem a jejich precizní charakterizace.
- Nový test migrace buněk založený na kvantitativním fázovém zobrazování.
- Metoda pro rutinní hodnocení schopnosti CAF podporovat růst a rezistenci nádorových buněk využitelná před zahájením terapie.

Výstupy pro klinickou medicínu:

- Stratifikaci pacientů se spinocelulárními karcinomy hlavy a krku pro volbu vhodné terapeutické strategie.
- Výsledky tohoto projektu byly publikovány v podobě 11 impaktovaných prací. Souhrnný impakt faktor v době odevzdání závěrečné zprávy projektu byl 72,01. V současné době je kumulativní impakt faktor 93.07.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2022