Cílení na mechaniku nádorů naznačuje možnou cestu k léčbě rakoviny jater

**Vědci z Laboratoře integrativní biologie Ústavu molekulární genetiky (ÚMG) AV ČR, který je součástí Národního ústavu pro výzkum rakoviny (NÚVR), zveřejnili v časopise eLife výsledky svého výzkumu, které dokládají možnosti nového přístupu k léčbě některých zhoubných nádorů.**

Každá živá buňka je vybavena složitou vnitřní sítí tvořenou molekulami proteinů uspořádaných do podoby vláken. Tato síť se nazývá cytoskelet a zajišťuje buňce tvar, pevnost, pohyb i komunikaci se sousedními buňkami. Nejedná se jen o jakousi opěrnou kostru – cytoskelet se neustále přestavuje, rozpadá a znovu skládá podle toho, jaké síly na něj působí zvenčí nebo zevnitř buňky. Tím buňka aktivně reguluje svou tuhost a mění tvar, aby uchránila před poškozením své jádro s genetickou informací uloženou v DNA.

„Velmi zjednodušeně řečeno, výsledné biofyzikální vlastnosti cytoskeletu jsou dány zastoupením jednotlivých typů vláken, z nichž některá lépe odolávají tahu, jiné zase tlaku, a architekturou celé jejich trojrozměrné sítě. Buněčný cytoskelet je navíc prostřednictvím buněčných spojů propojen s okolními buňkami a mezibuněčnou hmotou do jednoho funkčního celku,“ vysvětluje Martin Gregor, vedoucí Laboratoře integrativní biologie ÚMG AV ČR, která je součástí NÚVR. Dodává, že buňky reagují na změnu mechanických vlastností okolního mezibuněčného prostředí procesem tzv. mechanotransdukce, tedy převodem mechanických podnětů na signály, které řídí přepis řady genů DNA a určují tak další chování buňky.

Pokud dojde k tuhnutí prostředí, buňky přestaví cytoskelet a zvýší produkci mezibuněčné hmoty. Vzniká tak jakýsi začarovaný kruh, v němž dochází k dalšímu tuhnutí buněk i mezibuněčné hmoty, což jsou podmínky, které přejí růstu nádorových buněk a jejich invazi do okolí.

**„Tvrdnutí“ jater nahrává rakovině**

Nádorem, kterému se v prostředí tuhé tkáně bohužel opravdu daří, je hepatocelulární karcinom – nejčastější typ rakoviny jater, jehož výskyt ve světě rychle roste. Hepatocelulárnímu karcinomu často předchází chronické infekční virové hepatitidy, nadměrný příjem alkoholu či nezdravé stravování bohaté na tuky a cukry, při kterých dochází k odumírání jaterních buněk. Odumřelé buňky jsou při hojení nahrazovány kolagenem a jinými složkami mezibuněčné hmoty. V důsledku toho dochází k „tvrdnutí“ jater, tedy k rozvoji fibrózy a cirhózy jater. Na jejich pozadí vzniká až 90 % případů hepatocelulárního karcinomu.

**Malá molekula – zato s velkým potenciálem**

Současné možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu jsou omezené. Vůči používaným lékům se nádorové buňky stávají po čase odolnými a jen malá část pacientů má prospěch z přidání imunoterapie. Proto se výzkum obrací k hledání nových terapeutických přístupů, zaměřených například právě na ovlivnění mechanických vlastností nádorového mikroprostředí vytvářejícího podmínky pro růst a metastazování nádoru.

V mezinárodním týmu pod vedením Martina Gregora se rozhodli u hepatocelulárního karcinomu zaměřit na propojení jednotlivých složek cytoskeletu a jejich ukotvení na další buněčné struktury zprostředkované vazebnými proteiny, tzv. cytolinkery. Konkrétně na plektin, který je nejen regulátorem rovnováhy mechanických sil v buňce, ale také růstu a invazivity nádorových buněk.

S využitím plekstatinu-1, malé organokovové molekuly obsahující vazbu mezi atomem uhlíku a kovu, v tomto případě ruthenia, dokázali v myších modelech i v buněčných liniích lidského hepatocelulárního karcinomu vyřadit plektin, a omezit tak růst i šíření nádoru. Zda půjde opravdu o novou možnost léčby rakoviny jater musejí ovšem ještě potvrdit klinické studie provedené u pacientů s tímto onemocněním.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Příloha:** (Obrázek) Lidská rakovinná buňka hepatocelulárního karcinomu s imunofluorescenčně značenými složkami cytoskeletu a buněčných spojů. Zdroj: Ústav molekulární genetiky AV ČR

**TZ na webu Ústavu molekulární genetiky AV ČR**: https://www.img.cas.cz/2025/05/86319-mechanika-nadoru-a-lecba-rakoviny-jater/