
Význam mezibuněčného prostoru v biologii gliových nádorů mozku

Zámečník J., Vargová L.*, Kodet R., Syková E.*

Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN v Motole, Praha

*Ústav neurověd, Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad, 2. LF UK,

Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha

Souhrn

Velikost, geometrie a složení extracelulárního prostoru (ECP) hrají důležitou roli v ovlivňování biologického chování primárních mozkových nádorů. Pomocí metod, které popisem difuze molekul v ECP umožňují stanovit velikost a geometrii ECP, bylo zjištěno, že velikost ECP je u gliomů významně zvětšená oproti nepostižené mozkové kůře. Dále bylo ukázáno, že zvětšování podílu ECP na celkovém objemu tkáně je přímo úměrné rostoucí proliferativní aktivitě astrocytomů a paradoxně i zvyšující se buněčnosti nádorů. Zvětšení objemu ECP ve tkáních mozkových nádorů je překvapivě doprovázeno výrazným nárůstem překážek v difuzi molekul takto zvětšeným mezibuněčným prostorem. Difuzní bariéry v mezibuněčném prostoru astrocytomů s nízkým stupněm malignity vytváří zejména síť z výběžků nádorových buněk. Méně větvené a zkrácené výběžky buněk u agresivnějších astrocytomů hrají menší roli a zmožení difuzních bariér v ECP působí nadměrná produkce některých komponent extracelulární matrix (ECM), zejména tenascin. Nádorem produkované glykoproteiny ECM jsou potom substrátem pro adhezi a migraci nádorových buněk zvětšeným mezibuněčným prostorem, zároveň však mohou výrazně omezovat difuzi léčiv do nádorové tkáně. Mezi přítomností tenascinu v ECP nádorů a agresivním chováním gliových nádorů mozku byla nalezena dobrá korelace, což činí imunohistochemický průkaz tohoto glykoproteinu i diagnosticky užitečným jako prognostický marker a ukazatel větší biologické agresivity gliomů.

Klíčová slova: gliomy – mezibuněčný prostor – extracelulární matrix – tenascin

Summary

The Role of the Extracellular Space in Biology of Glial Brain Tumors

The size, geometry and composition of the extracellular space (ECS) play an important role in influencing the biological behavior of primary brain tumors. Experiments employing the real-time TMA iontophoretic method to determine the size and geometry of the ECS, by monitoring the diffusion of TMA ions in the ECS, revealed a dramatic increase in ECS size in brain neoplasms when compared with that of unaffected brain cortex. Further, the increase of ECS volume in tumors was shown to correlate with increasing proliferative activity and increasing cellularity of astrocytomas. The increase in ECS size was surprisingly accompanied by a significant increase in diffusion barriers, slowing the diffusion of molecules in the ECS of tumors. In low-grade tumors, diffusion is hindered by the presence of a dense net of tumor cell processes. In high-grade gliomas, in which the cellular processes are shortened with reduced branching, the increase in diffusion barriers is caused by the overproduction of specific components of the extracellular matrix (ECM) by the tumor cells, mainly tenascin. The ECM glycoproteins produced represent a substrate for the subsequent adhesion and migration of tumor cells through the enlarged ECS. However, they might also critically reduce the diffusion of therapeutics into the tumor. The presence of tenascin in the ECS of a neoplasm correlates significantly with the increased malignancy of the tumor and a poor clinical outcome of the disease, thus making the immunohistochemical detection of tenascin diagnostically useful as a prognostic marker and a marker of aggressive biological behavior of tumors.

Key words: gliomas – extracellular space – extracellular matrix – tenascin

Čes.-slov. Patol., 41, 2005, No. 1, p. 12–18

Schopnost lokálního infiltrativního šíření je nejvýraznější vlastností gliových nádorů mozku. Invazivní růst je umožněn komplexními změnami jak ve funkční výbavě nádorových buněk (vedoucí k proliferaci a migraci buněk), tak ve schopnosti aktivně měnit vlastnosti okolního extracelulárního prostoru (ECP) a vstupovat do interakcí s jeho komponentami,

zejména s extracelulární matrix (ECM). Výzkumu vlastností vlastních gliomových buněk na molekulární úrovni je tradičně věnována velká pozornost, studium vlastností mezibuněčného prostoru tkáně mozkových nádorů však zůstávalo dlouho v pozadí. Velikost a geometrie extracelulárního prostoru a jeho složení přitom hrají důležitou roli v ovlivňování biologického