

FIBROBLASTY – BUŇKY ZNÁMÉ ČI NEZNÁMÉ?

Brychtová S.¹, Bezděková M.¹, Brychta T.²¹Laboratoř molekulární patologie a Ústav patologie LF UP, Olomouc²Centrum klinických studií. Agentura Science Pro, spol. s r. o., Nestátní zdravotnické zařízení, Olomouc

Souhrn

Fibroblasty jsou jednou z hlavních složek buněčného tkáňového mikroprostředí, přičemž jejich základní funkcí je udržení tkáňové homeostázy a celistvosti zdravých tkání. Fibroblasty se významně uplatňují v procesech tkáňové reparace. V poslední době se stále více zájmu soustřeďuje na roli fibroblastů u nádorových onemocnění, kde se tyto buňky podílejí na transformaci nádorového stromatu a tvorbou řady cytokinů a růstových faktorů přispívají k progresi nádoru. Vzhledem ke svému významu v tumorigenezi se fibroblasty stávají novým terapeutickým cílem protinádorové léčby.

Klíčová slova: fibroblasty – stromální mikroprostředí – progresse nádoru

Summary

Fibroblasts – Known or Unknown Cells

Fibroblasts form the main component of the cell tissue microenvironment, and their basic function is to maintain cell integrity and tissue homeostasis. Fibroblasts essentially participate in wound repair. Recently, increased interest has been focused on the role of fibroblasts in cancers, where they are involved in the transformation of a tumour stroma, and via production of numbers of cytokines and growth factors participate in tumour progression. With regard to their impact in cancerogenesis, fibroblasts become a new target of cancer therapy.

Key words: fibroblasts – stromal microenvironment – tumor progression

Čes.-slov. Patol., 46, 2010, No. 2, p. 29–32

Fibroblasty, štíhlé větvenité buňky s uniformními jádry a jemným chromatinem jsou jednou z hlavních složek buněčného tkáňového mikroprostředí. Jedná se o buňky, které jsou známy již dlouho, poprvé byly popsány na konci 19. století na základě svého typického mikroskopického vzhledu (12, 45). Základní funkcí fibroblastů je udržení tkáňové homeostázy a celistvosti zdravých tkání. Řídí diferenciaci tkání nejen během fetálního období, ale uplatňují se v řízení fyziologických funkcí a buněčné integrity i postnatálně. Struktura tkání je podmíněna dynamickými interakcemi mezi buňkami a extracelulární matrix (ECM) prostřednictvím buněčných adhezivních molekul a složení tkáňového prostředí ovlivňuje tvar a organizaci buněk. Hlavní vlastností fibroblastů je syntéza fibrilární ECM zahrnující kolageny typu I, III a V a fibronektin; podstatným způsobem se podílí i na stavbě bazálních membrán tvorbou kolagenu IV a lamininu (22, 35, 43). Fibroblasty jsou však také důležitým zdrojem proteáz, které řídí degradaci ECM a vzájemné interakce mezi epitelovými a mezenchymálními buňkami (47). Tvorbou šikály růstových faktorů se fibroblasty dále účastní regulace buněčné proliferace, diferenciaci a apoptózy (46). Nezanedbatelná je i jejich role jako buněk prezentujících antigen, přičemž mohou stimulovat imunitní odpověď tvorbou cytokinů jako IL-1 nebo chemokinů jako např. MCP1 (chemotaktický protein monocytů) (36, 41). Zajímavým zjištěním je, že fibroblasty jsou vysoce heterogenní buněčný typ v závislosti na jejich topografické distribuci. Rozdíl se projevují různou schopností tvorby ECM a růstových faktorů. Například fetální kožní fibroblasty tvoří vysoké hladiny kolagenu I a V, zatímco fetální plicní fibroblasty nikoli. Naopak tyto fibroblasty tvoří transkripční faktory FOXF1 a FOXP1 typické pro plicní parenchym (22). Za normálních podmínek mají buňky nízkou proliferativní aktivitu

a rovněž tvoří faktory nezbytné k udržení normální funkce tkání (44).

ÚLOHA FIBROBLASTŮ U REPARAČNÍCH PROCESŮ

Fibroblasty se významně podílejí na procesech hojení, kdy jsou hlavním mediátorem vzniku fibrózy a jizvení tkáně. Reparace tkáně je komplexní proces, který zahrnuje všechny buňky stromálního kompartmentu. Bývá zahájen porušením celistvosti cévní stěny, kdy se krev dostává do intersticia a dochází k vytvoření krevní sraženiny. Právě tento stav se pokládá za stěžejní stimul vedoucí k proliferaci fibroblastů a cév, chemotaxi zánětlivých elementů a vzniku dobře známé granulární tkáně. Bylo prokázáno, že fibroblasty, které byly izolovány z oblastí hojení, vykazovaly vyšší proliferativní a sekreční aktivitu. Takovou zvýšenou aktivitu označujeme jako „aktivaci“ (6). Důležitým poznatkem je, že aktivované fibroblasty mění kromě funkčních vlastností podstatně i svůj fenotyp. Neaktivované fibroblasty jsou charakteristické expresí CD34 proteinu a vimentinu, u aktivovaných fibroblastů dochází ke ztrátě exprese CD34 a dochází k expresi ASMA (hladkosvalový aktin alfa). Z tohoto důvodu bývají aktivované fibroblasty označovány rovněž jako myofibroblasty. Jedná se o buňky charakterizované tvorbou kontraktilních filament, pomocí nichž mohou vytvářet cytoplazmatické výběžky, které usnadňují kontakt s okolními buňkami. Myofibroblasty mají dále dobře vyvinuté hrubé endoplazmatické retikulum a Golgiho aparát (27). Myofibroblasty se mohou dále měnit na buňky hladké svaloviny; je