



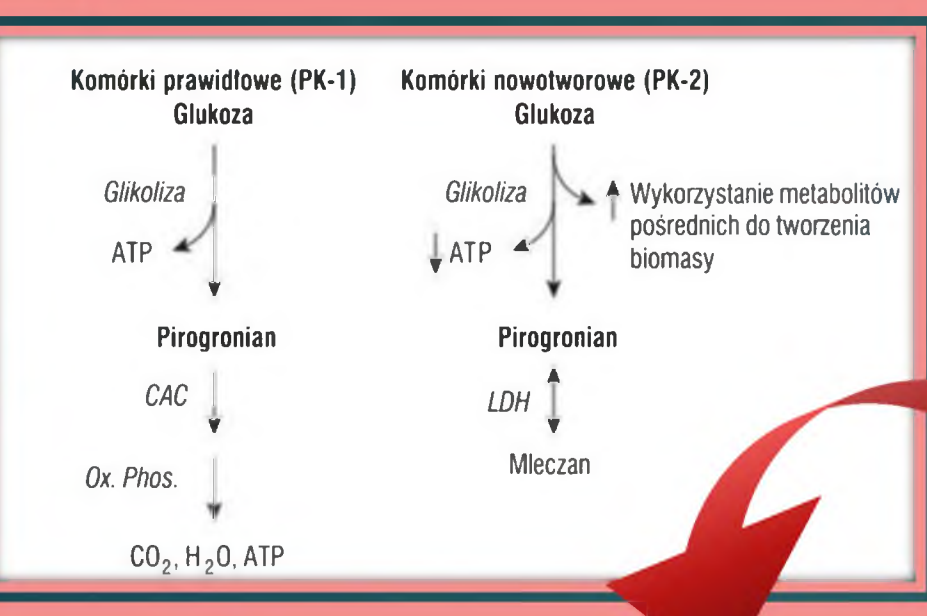
Macierz pozakomórkowa (ECM) i metabolizm

Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Rzeszowski

Dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik- Aebisher, prof. UR, Alicja Ochenduska,
Maja Mularczyk, Karolina Radwańska, Izabella Prządo, Patrycja Patronik, Wiktoria Mirowska

Jakie procesy zachodzą w macierzy zewnątrzkomórkowej?

W macierzy zewnątrzkomórkowej odbywa się wiele ważnych procesów metabolicznych m.in. **metabolizm glukozy**, który prowadzi do **pozyskania energii**. Jednym ze sposobów odróżnienia komórek prawidłowych od nowotworowych jest badanie **MRS**. W prawidłowych komórkach ssaków niekontrolowane podziały nie występują. Mimo obecności nadmiernej ilości substancji odżywczych, nie dzielą się one samoistnie, jedynie po stymulacji czynnikami wzrostu. Komórki nowotworowe pomijają natomiast zależność od czynników wzrostu, a powstałe mutacje w protoonkogenach mogą wpływać na zwiększone pobieranie środków odżywczych, szczególnie glukozy, co jest niezbędne do wzrostu i proliferacji. **Metabolizm komórek nowotworowych znacznie różni się od metabolizmu komórek zróżnicowanych.**



Czy tlen jest niezbędny do zajęcia reakcji?

Obecność tlenu w tej reakcji jest konieczna, ponieważ jest on akceptorem elektronów i musi być obecny w reakcji utleniania glukozy. W przypadku niedoboru tlenu, nieproliferujące komórki, przekształcają glukozę w procesie glikolizy do pirogronianu, który jest redukowany przez NADH do **mleczanu** w procesie fermentacji mlekowej.

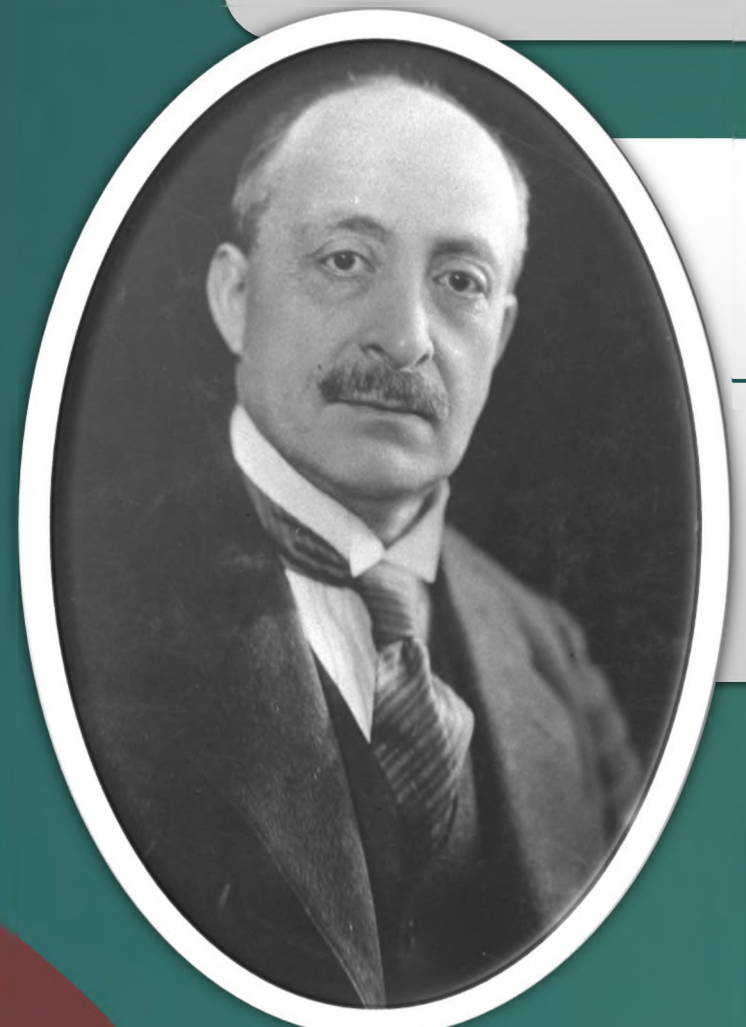
Komórki prawidłowe przy odpowiednim stężeniu **tlenu** przeprowadzają proces **fosforylacji oksydacyjnej**. W przypadku hipoksji komórki przeprowadzają proces **glikolizy beztlenowej**, której produktem jest **mleczan**. W pierwszej kolejności nieproliferujące komórki w obecności tlenu metabolizują w procesie glikolizy glukozę do pirogronianu, który jest całkowicie utleniany w mitochondriach do dwutlenku węgla i wody.

Glikoliza beztlenowa

Komórki nowotworowe w przeciwieństwie do komórek prawidłowych czerpią energię z procesu glikolizy beztlenowej pomimo prawidłowego stężenia tlenu, skutkiem czego jest wytwarzanie znacznie większych ilości **mleczanu**. Przełączenie metabolizmu („**efekt Warburga**”) ma za zadanie zaspokojenie potrzeb energetycznych i budulcowych dla szybko proliferujących komórek nowotworowych. Uwalniany do krwiobiegu z szybko proliferujących komórek nowotworowych mleczan jest przekształcany w wątrobie w tzw. **cyklu Cori** do **glukozy**. Nadmiar mleczanu powoduje kwasicę mleczanową jest to zjawisko metaboliczne, które towarzyszy większości nowotworów, wywołuje zahamowanie aktywności dehydrogenazy pirogronianowej PDH przez kinazę PDH, dzięki czemu nowotwór z łatwością może pozyskiwać dla siebie glukozę na potrzeby fermentacji oraz syntezy kwasu mlekowego.

EFEKT WARBURGA

Efekt Warburga jest to zjawisko inaczej zwane glikolizą tlenową wynalezione przez Otto Warburga, który wykazał, że komórki nowotworowe w przeciwieństwie do komórek prawidłowych preferują oddychanie beztlenowe. Mają one zdolność do przekształcania dużych ilości glukozy do mleczanu (podczas fermentacji mlekowej). Stąd też, wiele komórek nowotworowych cechuje wzmożone pobieranie glukozy.



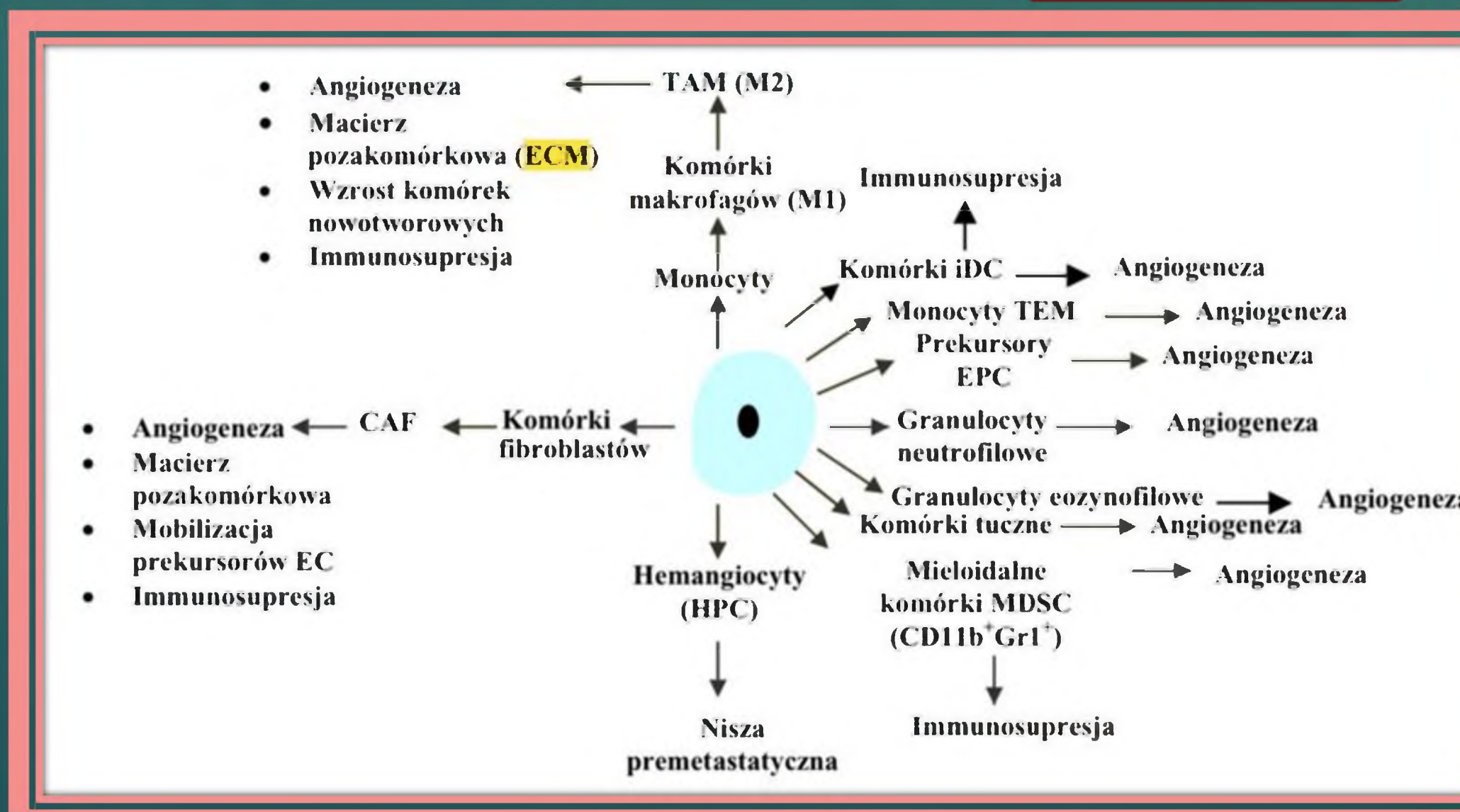
Ten nasilony metabolizm glukozy zależy od wielu czynników, a do głównych należą:
- zwiększona ekspresja białek transportujących glukozę z rodziny GLUT oraz enzymów (np. HK),
- stopień proliferacji komórek oraz ich gęstości,
- obecności naczyń krwionośnych w guzie.

W badaniach obserwujących wpływ glukozy na hodowlę komórek zaobserwowano, że w przypadku niskiego stężenia glukozy (0,5%) komórki całkowicie zmieniają swój metabolizm- dochodzi do przeskoku metabolicznego. Dzieje się tak, ponieważ wewnątrzkomórkowe wykorzystanie przez komórkę glukozy jest zależne od jej stężenia w otoczeniu, ponieważ zmiana tego stężenia wpływa na poziom generowanych RFT, wielkość oraz możliwości biosyntetyczne komórka.

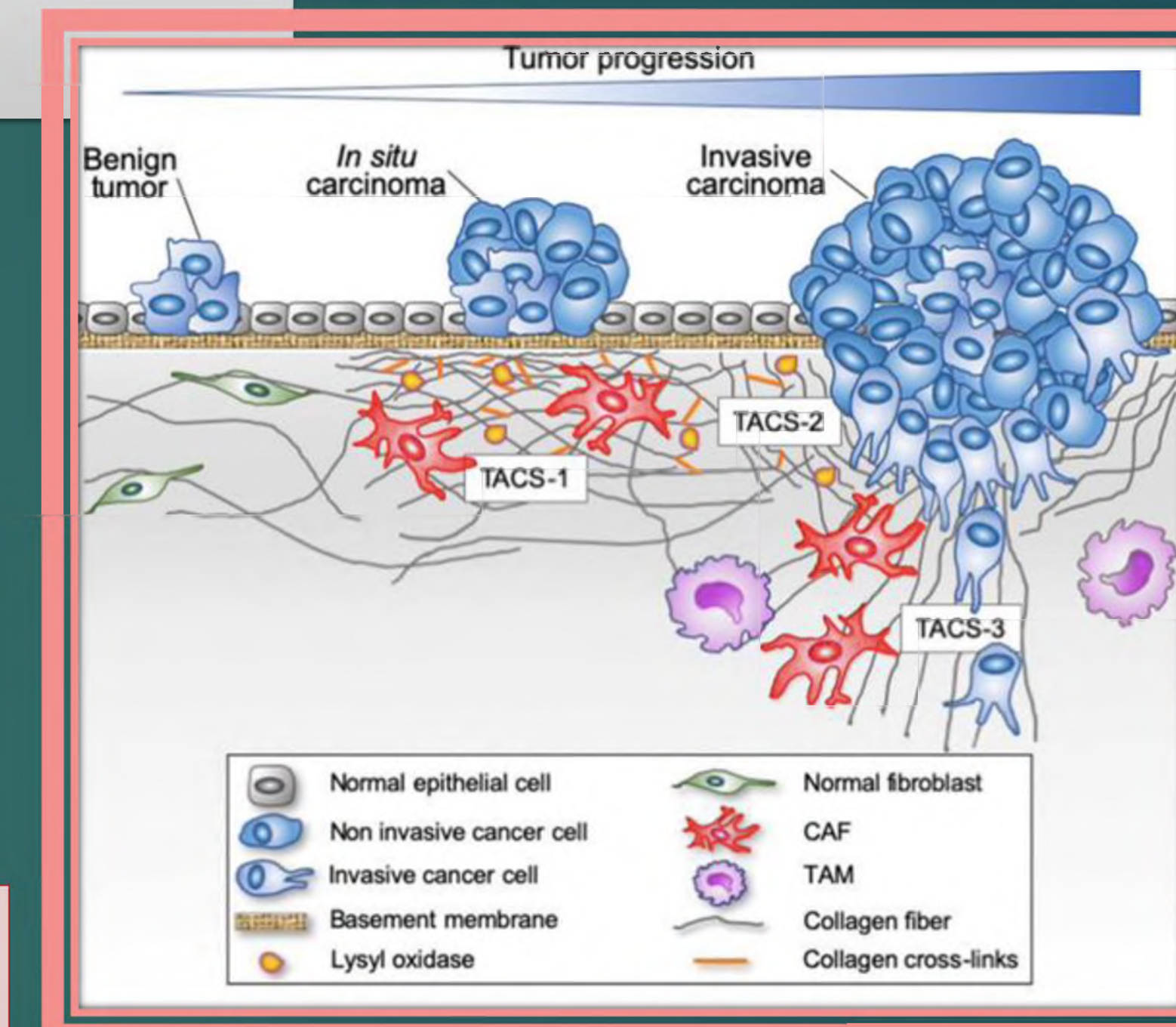
Podsumowując, glukoza ma wpływ na proliferację komórek nowotworowych i ich rozwój.

Komórki nowotworowe

Powstawanie



W miarę postępu nowotworu powstają specyficzne warianty komórek nowotworowych, które są w stanie pozyskać ze szpiku kostnego i krwiobiegu określone komórki krwiotwórcze i mezenchymalne. Wśród wyselekcjonowanych komórek krwiotwórczych znalazły się m.in. **monocyty, makrofagi, granulocyty, komórki tuczne, komórki dendrytyczne i komórki supresorowe mieloblastów**. Pod wpływem komórek nowotworowych wybrane komórki (szczególnie makrofagi i fibroblasty) przechodzą fenotypowe przeprogramowanie. W wyniku takiego przeprogramowania powstają specyficzne dla nowotworu **makrofagi (TAM) i fibroblasty (CAF)**. Komórki TAM, CAF, inne wybrane komórki oraz macierz zewnątrzkomórkowa (ECM) generują specyficzne mikrośrodowisko nowotworowe. Komórki te oraz komórki nowotworowe uczestniczą w dwóch ściśle powiązanych i nierozłącznych procesach: **angiogenezie i immunosupresji**. Wadliwe naczynia krwionośne wywołują hipoksję, co ma istotny wpływ na strukturę metaboliczną komórek nowotworowych. Niedoilenie zwiększa niestabilność genetyczną komórek nowotworowych. Komórki w mikrośrodowisku pomagają również w tworzeniu środowiska immunosupresyjnego.



Przekształcenie łagodnego guza w guz nowotworowy in situ wiąże się z postępującą reorganizacją mikrośrodowiska guza. Komórki nabłonkowe są oddzielone od zrębu ciągłą błoną podstawną. Sygnały endokrynologiczne indukowane przez nowotwór promują odpowiedź przeciwnowotworową, charakteryzującą się aktywacją rezydujących fibroblastów w fibroblasty związane z rakiem, które chronią i reorganizują włókna kolagenowe, zwiększając w ten sposób sztywność zrębu. Makrofagi związane z guzem (TAM) są również nabywane i przyczyniają się do przebudowy kolagenu.

Składniki ECM

ECM wypełnia przestrzeń pomiędzy komórkami, główną jej składową są **włókna kolagenowe typu I** wytwarzane przez fibroblasty. Kolagen składa się z aminokwasów, głównie glicyny i proliny, a także hydroksyproliny i hydroksylizyny. Białko to charakteryzuje się dużą odpornością i elastycznością. Występuje w wielu różnych tkankach organizmów, a jego budowa jest zróżnicowana w zależności od lokalizacji i pełnionej funkcji. Kolagen chroni narządy wewnętrzne tworząc wokół nich elastyczne rusztowanie. Główną funkcją kolagenu jest wiązanie ze sobą komórek, jest więc budulcem większości narządów, zwłaszcza skóry, kości, zębów, chrząstek, naczyń krwionośnych. W układzie odpornościowym zapobiega przedostawaniu się chorobotwórczych mikroorganizmów, komórek nowotworowych i toksyn. Gdy kolagen jest produkowany przez różne typy komórek, może powodować degradację macierzy pozakomórkowej. Komórki nowotworowe mogą wpływać na fibroblasty stymulując je do produkcji enzymów.

Rezonans magnetyczny

MRI cechuje się najwyższą czułością w wykrywaniu niewielkich zmian. Rezonans magnetyczny jest jedną z najnowocześniejszych i najbardziej zaawansowanych metod obrazowania guzów piersiowych, ze względu na jego wrażliwość na zmiany w uwodnieniu tkanek wskazujące na zawartość kolagenu.

Nowotwory

Nowotwory to złożone ekosystemy złożone ze złośliwych komórek znajdujących się w złożonym mikrośrodowisku składającym się z różnych typów nieprzekształconych komórek i składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Mikrośrodowisko guza jest regulowane przez stale ewoluujące interakcje, które są obecnie uznawane za kluczowe czynniki w powstawaniu, progresji i leczeniu zmian nowotworowych. ECM składa się z wielu białek włóknistych. Złożona struktura odgrywa ważną rolę w progresji raka piersi: działa jak rusztowanie dla organizacji tkanek i dostarcza biochemicznych i biomechanicznych sygnałów regulujących główne cechy raka, w tym wzrost komórek, przeżycie, migrację, różnicowanie, angiogenezę i odpowiedź immunologiczną. Komórka wykrywa właściwości biochemiczne i mechaniczne macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez wyspecjalizowane receptory transbłonowe. Zaawansowane stadia kilku raków charakteryzują się reakcją desmoplastyczną charakteryzującą się rozległym odkładaniem kolagenów włóknistych w mikrośrodowisku. Ta zwarta sieć włóknistych kolagenów sprzyja progresji i przerzutom raka oraz wiąże się z niskimi wskaźnikami przeżycia pacjentów z rakiem piersi. Zmniejszona synteza kolagenu powoduje wzmożoną aktywność komórek nowotworowych.

BIBLIOGRAFIA:

- <https://phmd.pl/api/files/view/421613.pdf>
- <https://core.ac.uk/download/pdf/28346487.pdf>
- https://www.researchgate.net/profile/Roman-paramelrow_fizjologicznych_i_potencjalnego_reprodukcyjnego_komerek_na_podstawie_badan_z_uzyciem_drozdzy_Saccharomyces_cerevisiae_funksji_663b111485150939a97be2/Wielospektrowa_rola_glukozy_w_metabolizmie_w_regulacji_parametrow_fizjologicznych_i_potencjalnego_reprodukcyjnego_komerek_na_podstawie_badan_z_uzyciem_drozdzy_Saccharomyces_cerevisiae.pdf1
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7481916/>
- <https://www.nature.com/articles/ncomms9594.pdf>
- <https://journals.wcu.pl/ios/article/view/43>
- <https://phmd.pl/api/files/view/222243>