

MECHANISMY BUNĚČNÉ ADHEZE A EPITELIO-MESENCHYMÁLNÍHO PŘECHODU (EMT)

Gabriela Ambrožová

Barbara Hrdličková

Přemysl Bartoš

BUNĚČNÉ SPOJE A ADHEZE

- buňky ve tkáních jsou obvykle v kontaktu s extracelulární matrix (ECM)
- buňky navzájem i buňky s ECM spojují speciální spoje, tvořené specifickými adhezními molekulami na buněčném povrchu

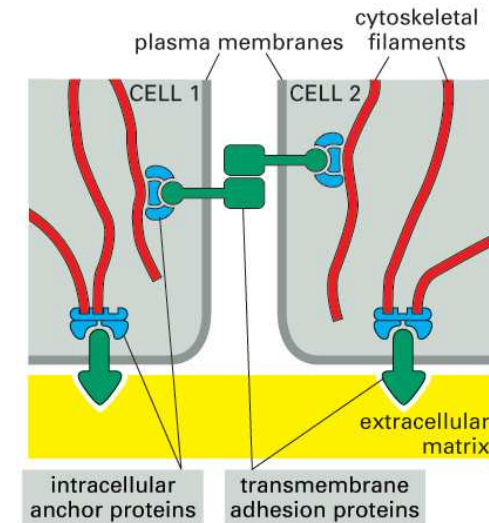


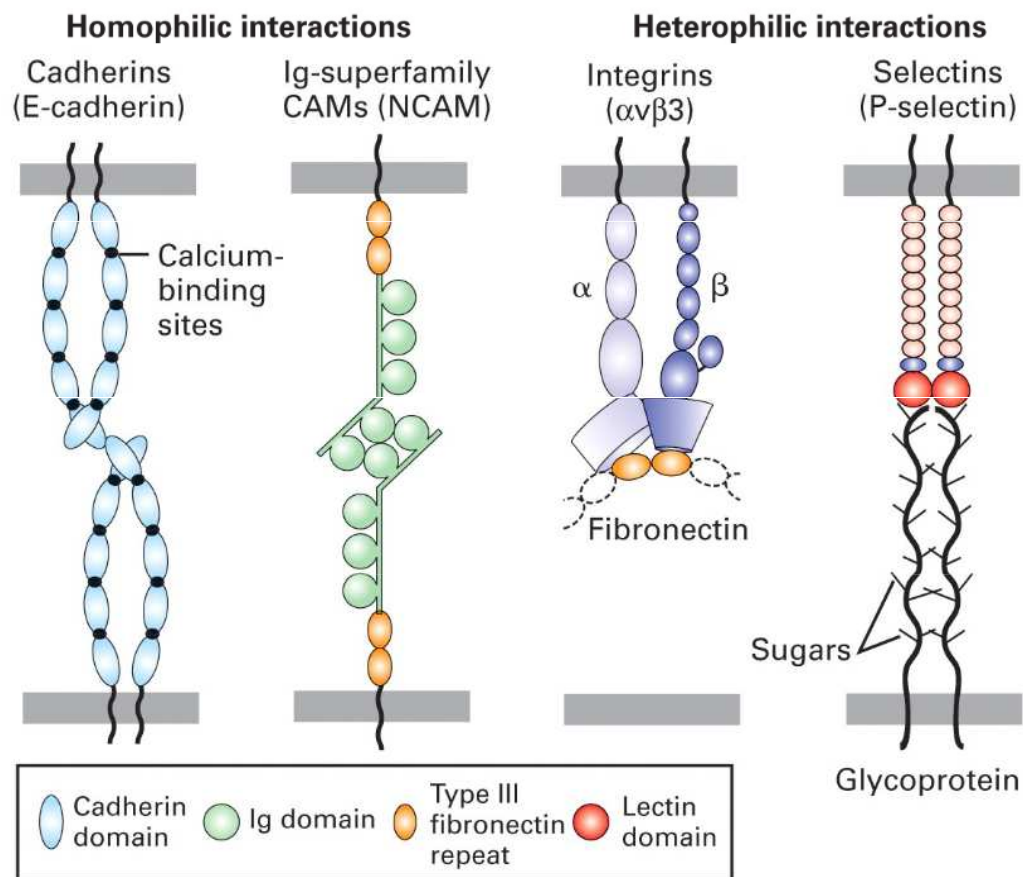
Figure 19-8. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

- těsné spoje (tight junctions)
 - selektivně propustná bariéra
 - epitel střeva
- komunikační spoje (communicating, gap junctions)
 - zprostředkovávají přenos chemického nebo elektrického signálu mezi buňkami
 - chemické synapse
- ukotvující spoje (anchoring junctions)
 - mechanicky spojují buňky (cytoskelet) se sousedními buňkami či ECM
 - tkáně vystavované mechanickému stresu - pokožka

BUNĚČNÉ ADHEZIVNÍ MOLEKULY

(CAM = CELL ADHESION MOLECULE)

- **kadheriny**
 - interakce buňka-buňka
- **integriny**
 - interakce buňka-ECM
- **selektiny**
 - přechodné interakce mezi leukocyty/trombocyty a endoteliálními buňkami krevních kapilár
- **ICAMs** („Ig-like CAMs“)
 - interakce lymfocytů s APC



MECHANISMY ADHEZE BUŇKA-BUŇKA A BUŇKA-ECM

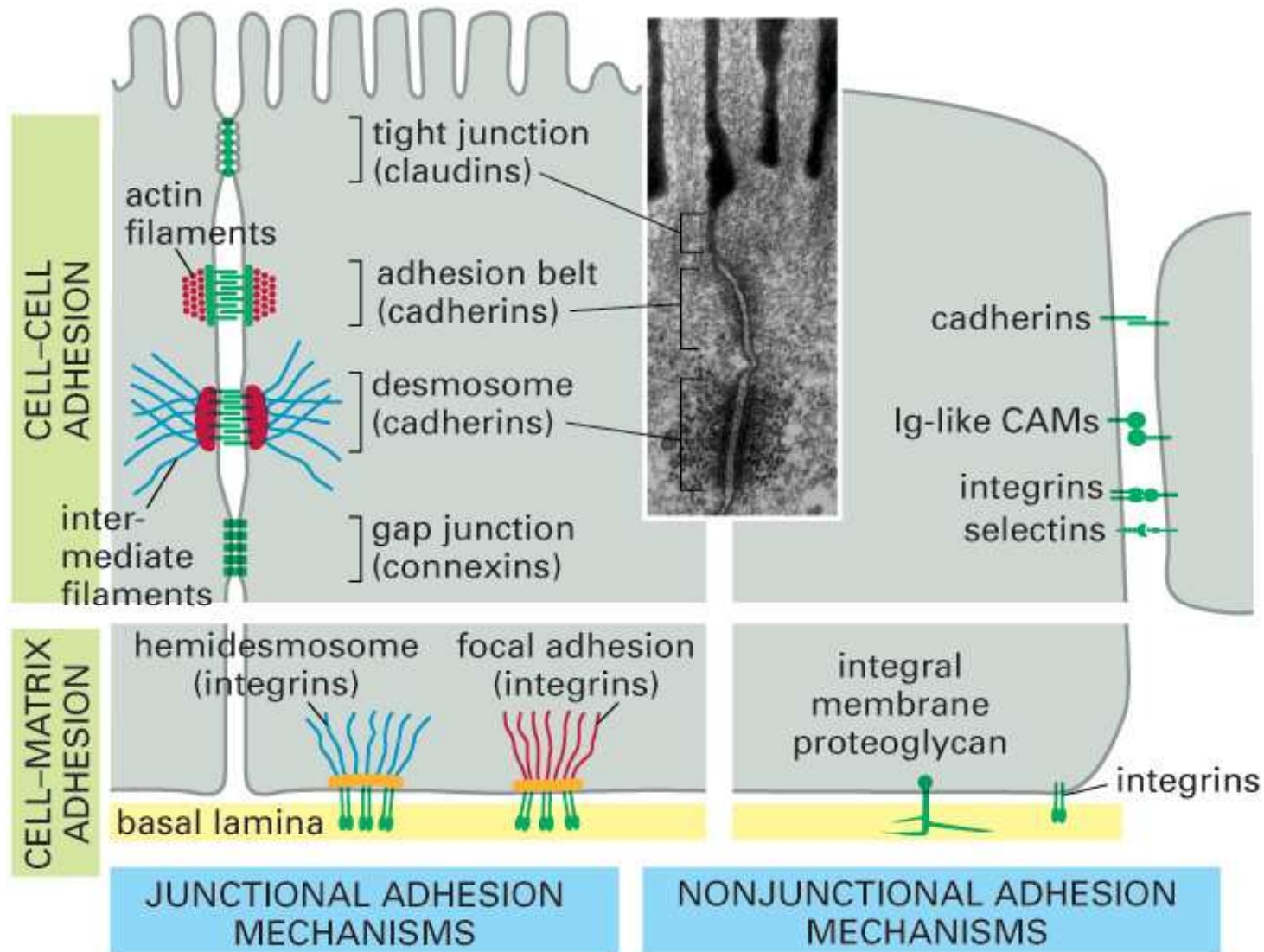
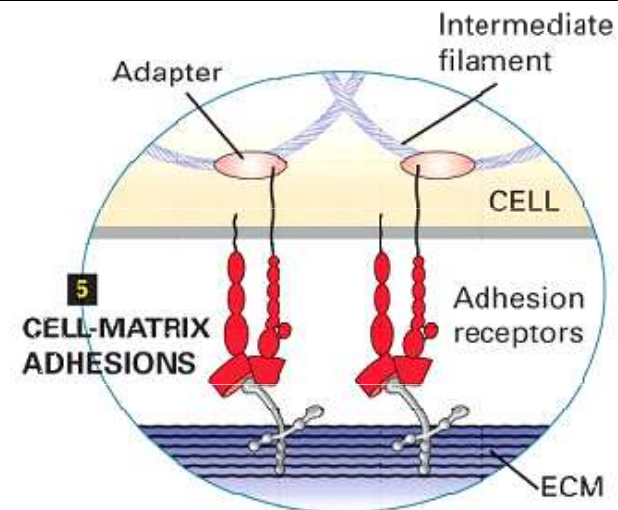
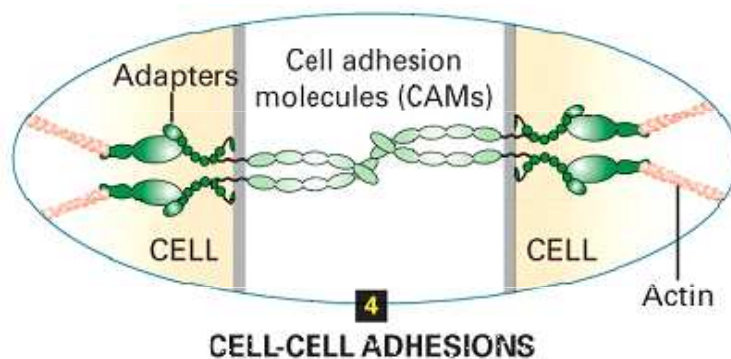


Figure 19-32. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

UKOTVUJÍCÍ SPOJE (ANCHORING JUNCTIONS)

VAZBA	TRANSMEMBRÁNOVÝ ADHEZNÍ PROTEIN	EXTRACELULÁRNÍ LIGAND	INTRACELULÁRNÍ CYTOSKELETÁRNÍ UPEVNĚNÍ	INTRACELULÁRNÍ KOTEVNÍ PROTEINY
<i>Buňka-Buňka</i>				
Adherentní vazba	kadherin (E-kadherin)	kadherin v sousední buňce	aktinová vlákna	α - a β -kateniny, vinculin, α -aktinin, plakoglobin (γ -katenin)
Desmozóm	kadherin (desmoglein, desmocollin)	desmogleiny a desmocolliny v sousední buňce	intermediální vlákna	desmoplakiny, plakoglobin (γ -katenin)
<i>Buňka-Matrix</i>				
Fokální adheze	integrin	proteiny extracelulární matrix	aktinová vlákna	talin, vinculin, α -aktinin, filamin
Hemidesmozóm	integrin $\alpha_6\beta_4$, BP180	proteiny extracelulární matrix	intermediální vlákna	plektin, BP230



KADHERINY

- Ca^{2+} dependentní spojení mezi buňkami, interakce kadherinů s aktinovými a intermediálními filenty (skrze kateniny) posilují integritu tkání
- odstranění Ca^{2+} způsobí disociaci buněk
- vliv na růst a migraci buněk, formování orgánů, tvorbu synapsí, onkogenezi,...
- různé typy (E-kadherin) s tkáňově specifickou distribucí
- během diferenciaci se množství a typ kadherinů mění → vliv na adhezi a migraci buněk
- signalizace přes β -katenin (Wnt/ β -katenin dráha - vliv na transkripci genů)

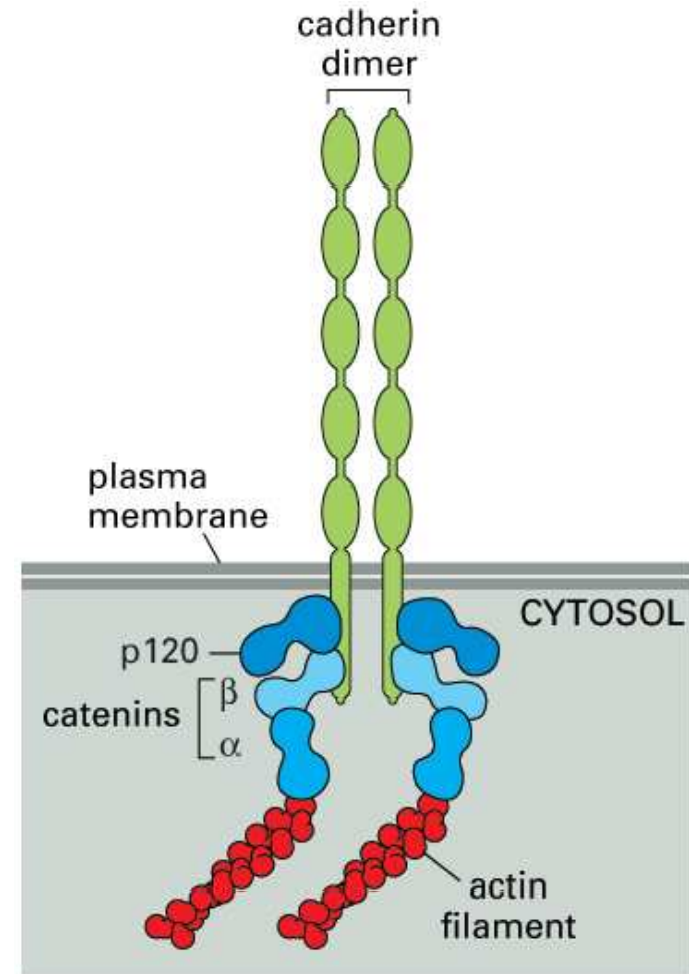
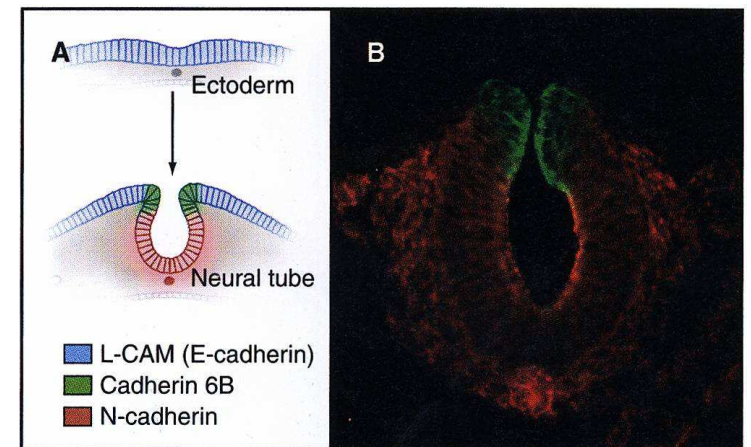


Figure 19-29. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

KADHERINY V EMBRYOGENEZI A ONKOGENEZI

- přísná kontrola exprese specifických kadherinů je nutná pro seskupování různých typů buněk během vývoje
 - po zformování tří zárodečných listů, na vnější straně ektodermu E-kadherin, za jeho nepřítomnosti embryo umírá
 - později při formování nervové trubice exprese N-kadherinu
- vliv E-kadherinu na EMT
- podíl na kontaktní inhibici růstu a pohyblivosti buněk – při selhání vznik nádorů



BUNĚČNÝ POHYB A EMT

- **během embryonálního vývoje - zákl. typy pohybu:**

1) KONVERGENČNÍ rozšíření

- masová migrace b.
- b. udržují během migrace své mezibun. kontakty
- u obrtl., kteří dramaticky nezvětšují svou velikost těla během ranného vývoje (ryby, obojživelníci)

2) INDIVIDUÁLNÍ BUN. MIGRACE - EMT

- ztráta bun. kontaktů
- migrace jednotlivých b. či malých skupin b. skrz
EXTRACELULÁRNÍ MATRIX
- během formování - mezodermu Amniot (plazi, ptáci, savci)
 - neurální lišty (neural crest) obratlovců
- během získávají b. vlastnosti „k putování“

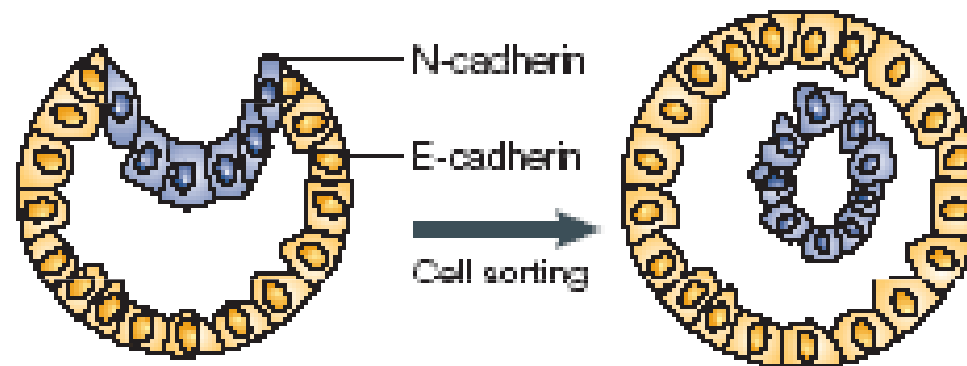
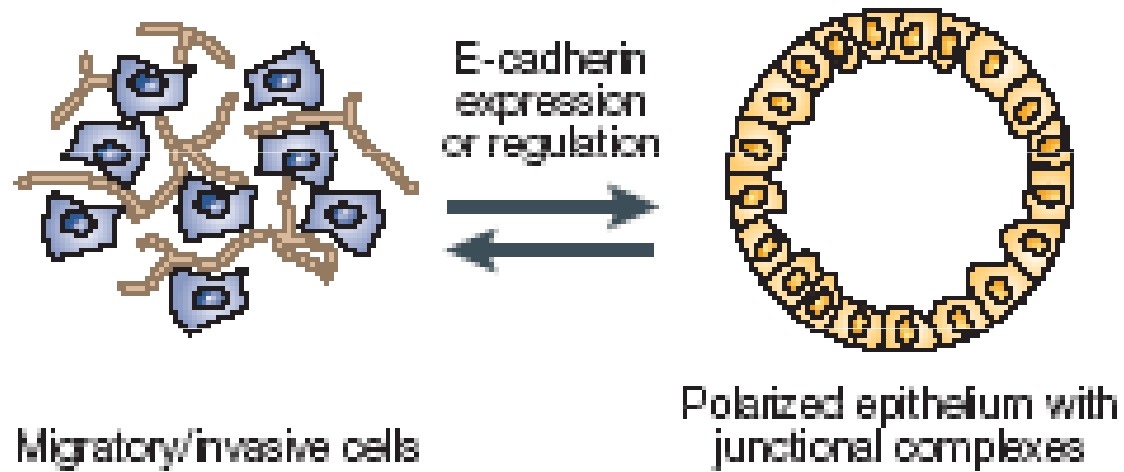
Epitelio-mesenchimální přechod (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)

- plán vývoje b. charakterizovaný ztrátou bun. adheze a nárůstem bun. mobility
- zapojeno mnoho signl. drah (např. Ras-MAPK, FGF, Wnt)
- pomocí dráhy Ras-MAPK- aktivace 2 transkripčních faktorů **Snail**, **Slug**- represory E-cadherinu, oba spouští EMT
- další transk. faktory- **Twist**, **Goosecoid**, **TGFβ1**

Mesenchymálně-epiteliální přechod (Mesenchymal-epithelial transition, MET)

- tvorba nového epitelu kondenzací mesenchymálních b.
- mesenchymální b. získávají bipolárnost: díky aktivnímu E-cadherinu adhezivní vazba do oblasti epitelu, ztráta mobility

MET vs EMT



GASTRULACE představuje:

a) formování primitivního proužku (primitive streak) v zadní obl. embryí amniot

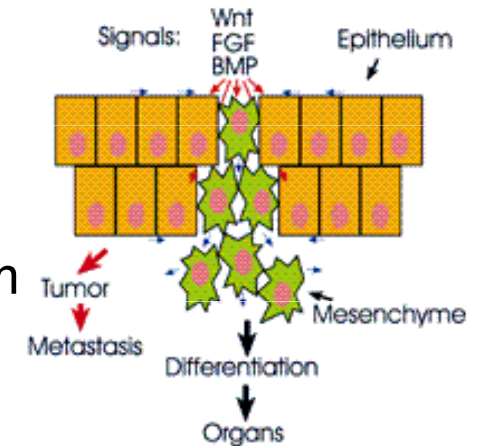
b) DELAMINACE b. ranného mezodermu

- za tímto účelem musí b. epiblastu primitiv. proužku podstoupit EMT (= dramatické změny, získání tzv. MESENCHYMAL. FENOTYPU)
- tk. embryí amniot - odvozeny od primitiv. mesodermu či epiblastu
- mesoderm i konečný endoderm musí projít EMT v primitiv. proužku
- později během vývoje je EMT zodpovědný za formování NEURÁLNÍ LIŠTY - populace multipotent. b.
 - vzniklé delaminací z nerv. trubice
 - schopny migrace na dlouhé vzdálenosti do cílové obl.

- EPITELIÁLNÍ b. (epiblastu či neuroectodermální) musí změnit své mezibun. adhezivní vlastnosti, aby se staly b. MESENCHYÁLNÍMI
- během delaminace dochází k:
 - **downregulaci**
 - N-CAM (CD56, adhezivní mlk. neurálních b.)
 - N-cadherin (neurální cadherin)
 - cadherin 6B
 - E-cadherin
 - **upregulace**- cadherin 7 a 11
- **konečná exprese cadherinů je zásadní pro EMT**

Význam EMT v onkogenezi

- účastní se vzniku maligních epiteliálních nádorů a jejich metastáz
- výskyt EMT při vývoji nádoru dovoluje benigním nádorovým buňkám infiltrovat obklopující tkáně a metastázovat do vzdálených míst od primárního ložiska nádoru
- více signálních drah se zdá být společných pro EMT regulaci při embryogenezi i nádorovém vývoji
 - vývojově regulované EMT a nádorové metastáze **jsou pod kontrolou běžných molekulárních mechanismů**- posílení hypotézy, že nádorové metastáze mohou být při nejmenším považovány za **aspekty embryonálního plánu EMT**
- důkazem zapojení EMT v onkogenezi je schopnost řady EMT regulátorů zvýšit tvorbu nádorů a metastáz



Regulátory EMT působící v onkogenezi

- Transkripční faktory:

- SNAIL

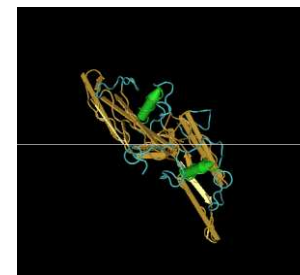
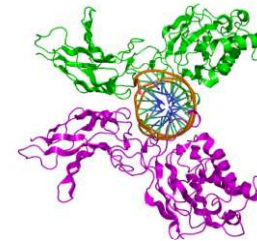
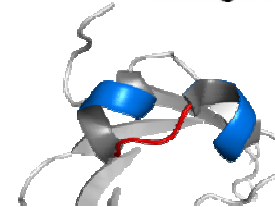
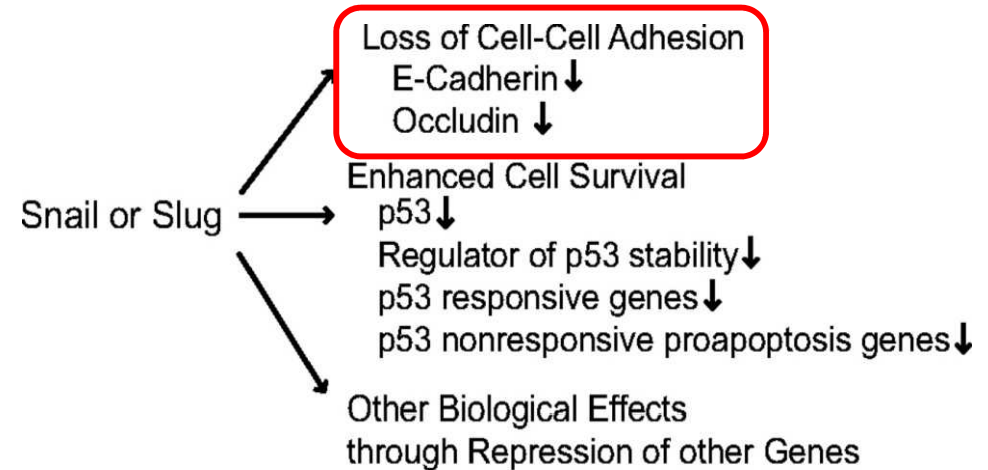
- SLUG

- TWIST

- NF-kappaB

- Transformující růstový faktor:

- TGF- β



Transformující růstový faktor TGF- β

- v **ranných stádiích** nádoru - hlavní supresor (*potlačuje průběh buněčného cyklu a rakovinný růst*)
- **pozdní stádia** nádoru jsou vůči TGF β růstové inhibici rezistentní, navzdory jeho sekreci
- signálování TGF β R napomáhá formování metastáz
- TGF β RII-dn je schopen zablokovat signálování TGF β R a těžce oddálil formování rakovinné formace

Využití regulátorů EMT při nádorové terapii

- *Metastáze – hlavní příčina úmrtí postižených rakovinou*
- **Potenciální cíle terapeutické intervence:**

TGF β RII – blokáci jeho signálování významně oddálíme formování metastáz

Transkripční faktory EMT (***Snail, Slug, Twist, NF κ B***)

- specifickou supresí lze zamezit EMT nádorových buněk a tvorbě metastáz

Děkujeme za pozornost