Wpływ hipoksji na ekspresję podoplaniny w fibroblastach towarzyszących nowotworom (CAF) i jej udział w progresji raka piersi

Guz stanowi rodzaj patologicznej tkanki, zawierającej obok komórek rakowych, zmodyfikowaną macierz zewnątrzkomórkową, komórki śródbłonka, naczynia krwionośne i limfatyczne, komórki odpornościowe, jak również aktywowane fibroblasty zwane fibroblastami towarzyszącymi nowotworom (*ang. Cancer-associated fibroblasts, CAFs).* Mikrośrodowisko guza odgrywa ważną rolę zarówno w rozwoju nowotworu jak i przerzutowaniu. Jednak wiedza o poszczególnych składnikach mikrośrodowiska jest bardzo ograniczona. Podoplanina (PDPN) jest transbłonową glikoproteiną typu mucyny i ulega ekspresji w komórkach rakowych i CAFs, w zależności od rodzaju nowotworu. Podoplanina indukuje agregację płytek krwi, co ułatwia tworzenie przerzutów. In vivo, wykazano jej rolę w promowaniu przerzutów komórek rakowych piersi do węzłów chłonnych. W niniejszej pracy przedstawiamy, że podoplanina moduluje aktywność osi CCL21/chemokina CCR7/receptor, w sposób zależny od hipoksji. W przyjętym modelu, komórki raka sutka MDA-MB-231 wykazują ekspresję receptora powierzchniowego CCR7 dla CCL21, która jest silnym chemoatraktantem zdolnym do wiązania podoplaniny. Wpływ osi CCL21 / CCR7 na adhezję komórek raka sutka MDA-MB-231 zmniejsza się w warunkach hipoksji, tak jak w środowisku guza. Rozwój raka jest zależny od podścieliska guza, w którym CAFs charakteryzują się zmienioną ekspresją genów i właściwościami odrębnymi od normalnych fibroblastów. Wspierają one rozwój nowotworu, rekrutację komórek progenitorowych śródbłonka i angiogenezę poprzez wydzielanie czynnika SDF-1 (*ang. Stromal derived factor-1).* W przypadku raka piersi do 80% fibroblastów wykazuje fenotyp CAF. W niniejszej pracy utworzenie modelu CAF z nadekspresją podoplaniny pozwoliło wykazać udział osi CCL21/CCR7 w rozpoznaniu komórki nowotworowej przez CAF poprzez wiązanie CCL21 przez podoplaninę. Wzrost ekspresji podoplaniny osiągnięto w warunkach hipoksji, a jej nadekspresja prowadzi do redukcji adhezji, co czyni ją cząsteczką antyandhezyjną przy braku CCL21. Wciąż niewiele wiadomo o wpływie podoplaniny na komórki nowotworowe. Z tego punktu widzenia, mikroRNA, które regulują ekspresję genów na poziomie post-transkrypcyjnym są dobrymi kandydatami. MiR-21 jest kluczowym regulatorem procesu nowotworzenia i działa poprzez degradację docelowych mRNA białek takich jak PTEN (*ang.*

Tumor suppressor phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten). Analizowano wpływ miR-21, ale także onko- i hypoxamiRy: miR-210 i miR-29b, na ekspresję podoplaniny w fibroblastach w warunkach naśladujących mikrośrodowisko guza, czyli w hipoksji. To wskazuje na kluczowe różnice w porównaniu do normoksji. Ponadto wykazano wpływ podoplaniny na angiogenezę poprzez kolokalizację komórek endotelialnych z CAFs ekspresjonującymi podoplaninę i ekspresję najważniejszych czynników proangiogennych. Podoplanina ekspresjonowana przez CAF ma bezpośredni wpływ na tworzenie nieprawidłowej sieci naczyniowej oraz zwiększoną migrację fibroblastów i komórek śródbłonka w warunkach normoksji, czego nie obserwuje się w hipoksji. Podoplanina nie ma wpływu na ruchliwość komórek nowotworowych.