

## Mechanismy invazivity a transkripční regulace nádorových buněk

Nádorové onemocnění má svůj původ v normálních tělních buňkách, které se vymknuly kontrole mateřského organismu. Nádorové buňky se pak mohou uvolnit z místa svého vzniku a šířit se po organismu. Pro průchod mezibuněčnou hmotou nebo vrstvou jiných buněk mohou tyto buňky využít mechanismy, které vedou k efektivnější migraci a invazivitě. Výzkum mechanismů, které nádorové buňky využívají pro migraci, má význam pro pochopení vzniku a šíření metastáz a následně pro protinádorovou léčbu. V rámci mé disertační práce jsem se podílel na výzkumu vlastností invazivních nádorových buněk. Porovnávali jsme vlastnosti neinvazivní sarkomové buněčné linie a z ní odvozené, vysoce metastatické linie. Ukázali jsme, že buňky invazivní linie využívají améboidní způsob migrace a vykazují zvýšenou aktivitu Rho/ROCK signalizace. Na vedoucím okraji mají tyto buňky nabohacený aktin a myosin a dochází zde ke generování síly. Buňky neinvazivní linie využívají mezenchymální způsob migrace a generují sílu převážně na zatahujícím se konci. Dále jsme porovnávali buňky dvou linií odvozených od prsního karcinomu. Ukázali jsme, že invazivnější linie, odvozená od méně invazivní, vykazuje větší dynamičnost v přestavbě aktinového skeletu. Rovněž jsme u těchto linií popsali přítomnost invadopodií v místech, kde dochází k degradaci mezibuněčné hmoty. Zavedli jsme užití bezbuněčné dermis pro studium invazivních struktur nádorových buněk v třírozměrném prostředí a následně jsme provedli detailní popis invazivních struktur a jejich prostorového uspořádání.

Výzkum mechanismů buněčných regulací, které mají uplatnění v nádorové biologii, zahrnuje v naší laboratoři i studium jaderných proteinů SNW. Proteiny SNW se účastní regulace transkripce a sestřihu. Ukázali jsme, že snížení množství proteinu SNW1 pomocí siRNA neovlivní akumulaci proteinu p53 během genotoxického stresu. Dále jsme ukázali, že snížení hladiny SNW1 nevede ke změně v produkci sledovaných genů, které jsou pod kontrolou proteinu p53. Naše výsledky tak naznačují, že protein SNW1 není nezbytný pro přepis/sestřih určitých stresem indukovaných genů.