

SUMMARY IN CZECH

Invasivita nádorových buněk je jedním z nejdůležitějších kroků v procesu maligní progresu. Je charakterizovaná širokým spektrem mechanismů, které zahrnují jak individuální, tak kolektivní migraci buněk. Během procesu invasivity se nádorové buňky šíří do okolních tkání, kde zakládají nové metastázy. I proto je pochopení mechanismů buněčné invasivity zásadním krokem k účinné protinádorové terapii. Individuálně migrující buňky vykazují ve 3D prostředí dva způsoby invasivity. Mesenchymálně invadující buňky produkují během své migrace proteázy, které využívají k degradaci kolagenových vláken. Studie srůznými typy nádorových buněk zaměřené na inhibici proteáz poukázaly na nový amoeboidní mechanismus invasivity buněk, který není závislý na degradaci extracelulární matrix pomocí proteáz.

Během mé disertační práce jsem se zaměřila na studium molekulárních mechanismů uplatňujících se v amoeboidní invasivitě nádorových buněk. Pro naše experimenty jsme využili potkaní sarkomový model sestávající z parentální nemetastazující linie K2 a od ní odvozené vysoce invazivní linie A3. Ukázali jsme, že i když je vysoce metastatická sarkomová linie A3 buněk mesenchymálního původu, její invazivní vlastnosti jsou závislé na upregulaci Rho / ROCK signální dráhy, která vede ke generování protrusivních sil na vedoucích okrajích amoeboidně migrujících buněk.

Amoeboidní invasivita je málo závislá na integrinové buněčné adhezi k extracelulární matrix, a proto byl náš další výzkum zaměřený na úlohu NG2 proteoglykanu jako molekuly schopné zprostředkovat adhezi nezávisle na integrínech. Zjistili jsme, že umlčení NG2 prostřednictvím siRNA vede k poklesu invasivity a k snížení aktivity Rho GTPázy jak u potkaní, vysoce metastatické linie A3, tak i u lidské melanomové linie A375M2. Naopak, overexprese NG2 proteoglykanu korelovala se zvýšenou hladinou Rho-GTP a také se zvýšeným invazivním potenciálem u nemetastatické, parentální potkaní sarkomové linie K2. Tyto naše výsledky naznačují možnost uplatnění NG2 proteoglykanu jako adhesivní molekuly, která se podílí na amoeboidní invasivitě, stejně jako její propojení na Rho/ROCK signální dráhu.

Dále jsme srovnávali vlastnosti G3-EM linie primárního karcinomu prsu a jeho odvozené transformované G3S1 linie. Zjistili jsme, že neoplasticky transformovaná invazivnější G3S1 linie vykazuje oproti méně invazivnější G3-EM linii zvýšenou dynamiku aktinového cytoskeletu.