

Abstrakt

Invazivita a metastázování patří mezi určující vlastnosti buněk zhoubných nádorů. Je nyní již zjevné, že v invazivitě a metastázování nádorových buněk má důležitou roli nádorové mikroprostředí. Nádorové buňky mohou invadovat buď individuálně, s využitím améboidního nebo mezenchymálního způsobu invazivity, nebo kolektivně. Prvním cílem této disertační práce bylo analyzovat roli NG2 v améboidně-mezenchymálním přechodu (AMT) a signalizaci přes dráhu Rho/ROCK. Zjistili jsme, že NG2 podporuje améboidní morfologii nádorových buněk a zvyšuje invazivitu prostřednictvím Rho/ROCK dráhy. V druhé části disertační práce jsme analyzovali úlohu jedné z hlavních složek nádorového mikroprostředí – s nádory asociovaných fibroblastů (CAFs) na invazivitu melanomových buněk. Zjistili jsme, že interakce CAFs a melanomovými buňkami vede ke zvýšení hladin interleukinů IL-6 a IL-8 a následně ke zvýšené invazivitě melanomových buněk. Současné blokování signalizace přes IL-6 a IL-8 s pomocí specifických neutralizačních protilátek inhibuje zvýšení invazivity melanomových buněk indukované pomocí CAFs. Následná analýza další důležité složky nádorového mikroprostředí u melanomů – keratinocytů – ukázala důležitost nádorového niche pro invazivitu. Naše výsledky ukazují, že nádorové buňky jsou vysoce plastické a nádorové mikroprostředí hraje důležitou roli v invazivitě melanomů. Léčba metastazujících melanomů je velmi komplikovaná a je zvažováno i testování přírodních produktů v terapii. V rámci disertační práce byl analyzován efekt přírodního kurkuminu, purifikovaného z indického šafránu, na invazivitu melanomových buněk a zjistili jsme, že kurkumin invazivitu ve 3D prostředí inhibuje. Celkově výsledky potvrzují zásadní roli nádorového mikroprostředí v invazivitě melanomových buněk.

Klíčová slova: Melanom, invazivita, fibroblasty, mikroprostředí, interleukiny