

Abstrakt

Předkládaná dizertační práce se zaměřuje na roli signální cesty Hedgehog (HH) v nádorové patogenezi. Signální dráha HH je evolučně velmi konzervovaná signální dráha, která hraje zásadní roli v embryonálním vývoji. V dospělosti je její aktivita silně omezená, aktivovaná je především v kmenových a progenitorových buňkách například mozku, plic, kůže nebo prostaty. Důležitou roli hraje v udržování homeostázy tkání a v jejich regeneraci. Aberantně aktivovaná dráha HH je klíčová v progresi nádorů.

Cílem předkládané práce bylo objasnit nové detaily týkající se signalizace HH dráhy. Podařilo se nám identifikovat nový cílový gen HH dráhy – anti-apoptotický protein survivin, jehož exprese je považována za významný nádorový marker spojovaný se špatnou prognózou pacientů. Prokázali jsme, že inhibitor GANT61, který blokuje koncové proteiny HH dráhy GLI1 a GLI2, snižuje hladinu survivinu v nádorových buňkách. Následně jsme GANT61 spolu s inhibitorem BCL2 proteinové rodiny obatclaxem použili k inhibici růstu melanomových buněk. Tato kombinace se ukázala velmi efektivní v eradikaci melanomových buněk. Prokázali jsme také, že GANT61 spouští v melanomových buňkách proces apoptózy.

Zjistili jsme také, že signální dráha Hedgehog je aktivovaná u velkého množství buněčných kultur odvozených od různých typů nádorů.

Dále jsme testovali takzvaný reostatový model transkripčního faktoru MITF u melanomu, podle kterého jsou vysoké hladiny MITF spjaté s vysokou diferenciací a malou invazivitou melanomových buněk a nízké hladiny MITF jsou spojené s malou mírou diferenciaci, proliferace a vysokou mírou invazivity. Vytvořili jsme buněčný model s inducibilně regulovatelnou hladinou MITF. Pozorovali jsme, že snížení hladiny MITF se neodrazilo na vlastnostech buněk – nesnížila se míra proliferace, ani se nezvýšila invazivita, ale snížila se exprese diferenciačních markerů. To naznačuje, že role transkripčního faktoru MITF musí být dále zkoumána a lépe definována.

Předložené výsledky ukazují na důležitost dráhy HH v nádorové progresi a ukazují na důležitost kombinované cílené terapie.