Czerniak jest jednym z najbardziej złośliwych typów nowotworów skóry. Za agresywność tej choroby odpowiada między innymi jego wysoki stopnień inwazji i tworzenia przerzutów. Współcześnie w leczeniu tego nowotworu stosuje się głównie immunoterapie oraz terapie celowane, ukierunkowane na zahamowanie aktywności białek stanowiących elementy szlaków sygnalnych, których hiperaktywacja w czerniaku skutkuje zwiększoną proliferacją komórek, migracją, inwazją oraz inhibicją apoptozy. Mimo iż w użyciu jest coraz więcej zaawansowanych form terapii, nadal istotnym problemem, ograniczających ich efektywność, pozostaje zjawisko lekooporności objawiające się brakiem odpowiedzi na leczenie, które obserwujemy u większości pacjentów. Jednym z czynników wpływających na wykształcenie lekooporności u pacjentów cierpiących na czerniaka jest mikrośrodowisko nowotworu. Nisza nowotworowa składa się nie tylko z komórek złośliwych, ale też komórek towarzyszących, które pod wpływem czerniaka z prawidłowych zmieniają się w związane z nowotworem sprzyjające progresji. Wśród komórek tworzących mikrośrodowisko czerniaka można wyróżnić m. in. fibroblasty, adipocyty, keratynocyty. Komórki te w początkowych fazach rozwoju nowotworu hamują jego progresję, jednak ulegają one szeregowi zmian zachodzących w odpowiedzi na sygnały wysyłane przez komórki nowotworowe, które prowadzą do modyfikacji fenotypu na wspierający nowotworzenie.

Biorąc pod uwagę jak istotny wpływ na progresję nowotworu a także rozwój lekooporności u pacjentów ma mikrośrodowisko czerniaka, postanowiono przyjrzeć się interakcjom pomiędzy komórkami nowotworowymi i towarzyszącymi. W tym celu dokonano charakterystyki modyfikacji zachodzących w komórkach związanych z nowotworem pod wpływem komórek czerniaka, oraz zmian w biologii komórek nowotworowych hodowanych w obecności komórek związanych z nowotworem. Do badań wybrano dwa modele badawcze, jeden z nich stanowiła hodowla komórek prawidłowych z pożywką kondycjonowaną zebraną znad komórek czerniaka, drugi zaś opierał się na kokulturze komórek prawidłowych z komórkami nowotworowymi z zastosowaniem insertów typu Transwell. Dokonano szeregu analiz, skupiając się głównie na badaniu cech wpływających na progresję czerniaka, takich jak proteoliza, migracja, inwazja, aktywacja szlaków sygnałowych, proliferacja.

W ramach projektu pracy doktorskiej udało się ustalić, że we wszystkich badanych typach komórek mikrośrodowiska zachodzą zmiany w aktywności proteolitycznej pod wpływem komórek nowotworowych. Główną rolę w tym procesie w obrębie mikrośrodowiska

czerniaka zdają się odgrywać keratynocyty, którym dotychczas przypisywano raczej funkcję hamowania rozwoju tego nowotworu niż wspierania jego progresji. Ponadto zarówno aktywowane fibroblasty jak i keratynocyty charakteryzowały się zwiększoną migracją oraz inwazją w porównaniu do komórek kontrolnych. Biorąc pod uwagę fakt, że komórki nowotworowe mogą poruszać się wraz z komórkami towarzyszącymi w skutek tzw. migracji kolektywnej, można przypuszczać, że nasilenie tych procesów w komórkach związanych z nowotworem prawdopodobnie skutkuje indukcją tych funkcji w komórkach czerniaka. Dodatkowo, wykazano zmiany w morfologii adipocytów pod wpływem kokultury z komórkami nowotworowymi. Komórki tłuszczowe z zaokrąglonych, charakteryzujących się wysoką zawartością lipidów w skutek hodowli z komórkami czerniaka stawały się wrzecionowate, przypominające kształtem fibroblasty ze znacznie mniejszą ilością i powierzchnią kropli lipidowych. Co więcej, komórki CAAs odznaczały się zwiększoną produkcją białek charakterystycznych dla fibroblastów. Z kolei w komórkach czerniaka pod wpływem komórek CAFs i CAKs dochodzi do indukcji przejścia epitelialno-mezenchymalnego, przyczyniającego się do powstawania przerzutów. Natomiast hodowla adipocytów z komórkami czerniaka prowadzi do akumulacji lipidów w komórkach nowotworowych.

Podsumowując, wykazano, że zarówno w fibroblastach, adipocytach jak i keratynocytach pod wpływem komórek czerniaka dochodzi do istotnych zmian, które mogą przyczyniać się do progresji choroby. Ponadto w komórkach czerniaka hodowanych w obecności badanych elementów niszy nowotworu dochodziło do zmian metabolicznych, indukcji przejścia epitelialno-mezenchymalnego oraz, w przypadku kokultury z adipocytami, akumulacji lipidów. Zrozumienie oddziaływań pomiędzy komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem czerniaka może w przyszłości stanowić podstawy do opracowania terapii celującej zarówno w komórki nowotworowe jak i te sprzyjające progresji choroby.