

Souhrn

Zvýšená exprese histondeacetyláz (HDAC) u řady nádorů obrátila pozornost k možnosti využít jejich inhibici k protinádorové léčbě. Kyselina valproová (VPA) je nejen užívané antiepileptikum, ale vykazuje i protinádorové účinky podmíněné inhibicí HDAC třídy I a IIa. Předpokládá se, že nádorové kmenové buňky (CSC) jsou odpovědné za růst a progresi nádorů a proto je snaha zacílit léčbu na malou subpopulaci CSC spíše než na celý nádor. CD133 byl rozpoznán jako marker CSC u řady nádorů. Jeho exprese je významně ovlivněna epigenetickými změnami, mezi něž patří podání inhibitorů HDAC užívaných v léčbě nádorů. Proto jsme se zabývali epigenetickými a cytotoxickými účinky VPA v kombinaci s některými chemoterapeutiky a jejím vlivem na expresi antigenu CD133 u lidských neuroblastomových (NB) buněčných linií.

Naše výsledky ukázaly, že kombinace VPA s DNA poškozujícími cytostatiky má u buněk UKF-NB-4 synergistický účinek podmíněný indukcí apoptózy závislé na aktivaci caspázy-3. Tento synergismus byl ve vztahu ke zvýšení acetylace histonů H3 a H4 a byl přítomen pouze při současné inkubaci s oběma látkami nebo při inkubaci s DNA poškozujícím cytostatikem následované inkubací s VPA. Výsledky další studie ukazují, že VPA indukuje expresi CD133, která je závislá na zvýšení acetylace histonů H3 a H4. Při inkubaci s VPA a cytostatikem bylo více CD133+ buněk v proliferální fázi a tyto buňky vykazovaly nižší aktivaci caspázy-3 než buňky CD133-. UKF-NB-3 buňky exprimující CD133 vykazovaly vyšší tvorbu kolonií a neurosfér po ovlivnění VPA na rozdíl od buněk IMR-32, které CD133 neexprimovaly. Indukce CD133 u UKF-NB-3 byla provázána fosforylací Akt a expresí transkripčních faktorů typických pro kmenové buňky (Oct4, Sox2 a Nanog). VPA neindukoval expresi CD133 u buněčných linií s metylovanými promotory CD133 P1 a P3, pokud nebyly preinkubovány s demetylačním činidlem 5-aza-2'-deoxycytidinem.

Lze tedy shrnout, že VPA potencuje cytotoxické účinky DNA poškozujících cytostatik u NB, tato potenciace závisí na sekvenci těchto léků. Exprese CD133 u NB je regulována acetylací histonů a/nebo metylací jeho CpG promotorů, tedy může být ovlivněna terapií VPA. VPA u NB může indukovat CD133+ buňky, které mají velký proliferální potenciál a mají nízkou citlivost k cytostatikům. Přestože naše výsledky potvrzují potenciaci cytotoxického účinku některých cytostatik VPA, ukazují i nový pohled na možná omezení jeho použití u některých nádorů.