

Abstrakt

Nádorové buňky se obvykle dokážou dynamicky adaptovat na stresové hypoxické prostředí, které je způsobené nedokonalou vaskularizací nádoru. V disertační práci bylo zjištěno, že neuroblastomové nádorové linie UKF-NB-3 a UKF-NB-4 se na hypoxii adaptují zvýšením acetylace histonů. Zvýšená acetylace je obecně spojována s rozvolněním chromatinové struktury, a tím i s transkripční aktivací genů. Dále bylo zjištěno, že hypoxie v těchto liniích mění expresi proteinu transkripčního faktoru N-myc, který je důležitý pro vývoj neuroblastomů. Zodpovědný je i za metabolickou adaptaci, zvýšenou agresivitu a horší prognózu onemocnění.

Inhibitory histondeacetylas (HDAC) jsou slibné látky s protinádorovým účinkem. Mohou indukovat zástavu buněčného cyklu, diferenciaci či programovanou buněčnou smrt v sensitivních nádorech. V práci byl studován vliv inhibitoru HDAC, valproátu, na expresi proteinů transkripčních faktorů N-myc a faktoru 1α indukovaného hypoxií (HIF- 1α), důležitých pro proliferaci nádorových buněk. Testovaný inhibitor HDAC způsoboval snížení exprese obou transkripčních faktorů, což potvrzuje jeho protinádorový efekt.

Protein CD133 je spojován s fenotypem kmenových nádorových buněk. V disertační práci bylo zjištěno, že zvýšená exprese proteinu CD133 po kultivaci buněk UKF-NB-3 s valproátem je spojená s vyšší rezistencí buněk vůči cisplatině a vincristinu. Zjištěna byla rovněž skutečnost, že valproát v linii UKF-NB-4 nezvyšuje expresi proteinu CD133 v důsledku methylace promotoru P1 a P3 genu pro CD133.

Inhibitory histondeacetylas jsou klinicky použitelné především v kombinaci s konvenčními cytostatiky. Kultivace buněk linie UKF-NB-4 s cytostatiky, které způsobují poškození DNA těchto buněk, etoposidem, cisplatinou či ellipticinem, v kombinaci s netoxickou koncentrací valproátu, vede k synergistickému efektu těchto léčiv. Cytotoxický efekt studovaných cytostatik se tímto působením výrazně zvýšil.

V poslední části práce byl studován mechanismus chemorezistence buněk linie UKF-NB-4 vůči ellipticin. Zjistili jsme, že ellipticin indukuje v buňkách tvorbu lysosomů, ve kterých je akumulován. Tím se snižuje jeho cytotoxicita. Narušení funkce lysosomů zvyšuje vazbu ellipticinu na cílové struktury v jádře buněk (DNA), což vede k posílení účinku ellipticinu vůči neuroblastomové linii UKF-NB-4.