Abstrakt (CZE)

Rakovina plic, a zejména nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC – z anglického non-small cell lung cancer), patří k nejsmrtelnějším onkologickým onemocněním na světě. Výběr správného terapeutického přístupu je proto pro úspěšnou léčbu nádorů plic zásadní. V tomto ohledu je proto radioterapie důležitým terapeutickým přístupem. Podobně jako u jakéhokoliv jiného terapeutického přístupu má však radioterapie svá omezení ve formě radiorezistence. Autofagie je obecně přijímána jako jeden z nejdůležitějších faktorů v radiorezistenci nádorových buněk. Je proto nutné hledat vhodné mechanismy, které by vedly k potlačení cytoprotektivní autofagie a tím k radiosenzibilizaci nádorových buněk.

V tomto ohledu jsme v naší studii použili metody kvantitativní fosfoproteomiky spolu s několika technikami molekulární biologie pro prozkoumání hlavních molekulárních mechanismů a signálních drah zapojených do regulace a inhibice autofagického procesu. K inhibici cytoprotektivní autofagie jsme použili relativně nový inhibitor autofagie – Lys05, analog dobře popsaného inhibitoru autofagie chlorochinu. Jako model jsme zvolili radiorezistentní buňky NSCLC (H1299, p53-negativní), protože představují nejproblematičtější skupinu buněk v nemalobuněčných plicních nádorech.

Nejdůležitější poznatek, který zde představujeme, je úspěšná radiosenzibilizace buněk H1299 vůči ionizujícímu záření, které jsme dosáhli po podání Lys05 před ozářením. Zajímavostí je, že k inhibici autofagie došlo až v pozdním stádiu, nejpravděpodobněji v důsledku regulace dráhy AMPK-ULK1-ATG13.

Klíčová slova: autofagie; ionizující záření; fosfoproteomická analýza; Lys05; nemalobuněčný karcinom plic