

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Nikola Jaščevská

Školitel: PharmDr. Anna Jirkovská, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv topoisomerasy II beta na citlivost nádorových buněk
k protinádorové terapii

Topoisomerasa II (TOP II) je buněčný enzym zodpovědný za řešení topologických problémů dvouřetězcové DNA. Izoformy TOP II alfa a beta jsou produkty různých genů s téměř stejnou katalytickou funkcí. Exprese TOP II α je vázána na G₂/M fázi buněčného cyklu, zatímco TOP II β je exprimována kontinuálně. Je proto na rozdíl od TOP II α přítomna i v neproliferujících diferencovaných buňkách. Antracyklinová antibiotika jsou starou skupinou protinádorových léčiv, která patří mezi TOP II jedy. Ačkoli je jejich klinické použití časté, incidence vedlejších účinků (zejména myelotoxicity a kardiotoxicity) jejich použití omezuje. Stále častěji je diskutována role inhibice TOP II β , která je taktéž přítomna v kardiomyocytech. Dexrazoxan, jediné klinicky používané kardioprotektivum, způsobuje depleci TOP II β v kardiomyocytech, což by mohlo vysvětlovat jeho účinnost. Ačkoli se již dříve ukázalo, že TOP II β je pro buněčnou proliferaci postradatelná, není dosud znám efekt deplece TOP II β na citlivost nádorových buněk k protinádorovým léčivům ze skupiny inhibitorů TOP II.

V této práci jsem proto hodnotila vlastnosti nově získané lidské buněčné suspenzní linie mutantních nádorových buněk HL-60 s různými profily exprese TOP II β , které byly vytvořeny pomocí technologie CRISPR-Cas9. Tyto buněčné linie jsme nejprve sledovali z hlediska exprese TOP II α a TOP II β na úrovni mRNA a proteinu (pomocí RT-qPCR, respektive imunoblotování) a následně z hlediska jejich citlivosti k daunorubicinu a dexrazoxanu.