

Filip Lhota: Studium alternativních sestřihových forem estrogenního receptoru alfa v buněčných liniích karcinomu prsu

Abstrakt:

Estrogenní receptor α (ER- α) je transkripční faktor zodpovědný za zprostředkování účinků svého přirozeného ligandu 17- β -estradiolu (E2), který je spolu s progesteronem hlavním hormonem ovlivňujícím proliferaci mamárních epiteliálních buněk a i většiny maligních buněk karcinomu prsu. Vedle hlavního genového produktu obsahujícího osm kódujících exonů je ER- α exprimován řadou kvalitativně i kvantitativně odlišných variant vznikajících alternativním sestřihem v rámci posttranskripčních úprav primárního transkriptu. Řada z těchto alternativních izoforem byla funkčně charakterizována, nicméně jejich konkrétní podíl na výsledné aktivitě ER- α v kontextu všech aktuálně přítomných variant není zcela objasněn. Funkční charakterizace konkrétních alternativních forem ER- α a stanovení jejich podílu na celkové aktivitě ER- α je spolu s pochopením mechanismů, které regulují jejich vznik, důležitým poznatkem pro možné ovlivnění ER- α v rámci protinádorové terapie.

Tato práce se zabývá studiem vlivu alternativních sestřihových variant ER- α na růstové vlastnosti klonů buněk modelových linií v závislosti na kultivačních podmínkách a stimulaci E2, respektive tamoxifenem. Pro tento účel byl vytvořen modelový systém stabilních klonů dvou buněčných linií odvozených od karcinomu prsu (typicky ER- α negativní MDA-MB-231 a ER- α pozitivní linie MCF-7) s trvale modifikovanou expresí alternativní sestřihové varianty ER- $\alpha\Delta 7$. Analýza růstových vlastností buněk MDA-MB-231 s modifikovanou expresí této varianty ukázala její nedostatečnost pro restituci estrogenní signalizace v těchto ER- α -negativních buňkách. Snížení exprese ER- $\alpha\Delta 7$ v buňkách MCF-7 naznačuje možný podíl této varianty na aktivitách ER- α zprostředkovaných genomovou i nengenomovou cestou signalizace.