ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie
Kandidát: Jarmila Králová
Školitel: Dr. Kathryn Taylor, Ph.D., PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.
Název diplomové práce:

Zinkem indukovaná aktivace buněčných linií karcinomu prsu a role MAP kinázy

Cílem práce bylo zjistit vliv zinku na různé signální dráhy v buněčných liniích prsního karcinomu MCF7 a TamR. Rozdíly v signálních drahách mezi MCF7 a TamR byly hodnoceny a zvláštním důrazem na roli MAP kinázy, jejíž aktivace je spojovaná s maligními onemocněními.

Vliv zinku na různé buněčné kinázy byl zkoumán v časových úsecích 0, 2, 5, 10, 15 a 20 minut inkubace se zinkem. MCF7 buňky transfekované DNA pro přirozený nebo mutantní zinkový trasportér Zip7, tamoxifen rezistentní buňky a tamoxifen rezistentní buňky předinkubované s inhibitorem MAP kinázy (PD) byly analyzovány za použití metod western blottingu a fluorescenční mikroskopie.

Výsledky ukazují závislost aktivace MAP kinázy a dalších důležitých onkogenních kináz (jako jsou Lyn, Src a STAT3) na uvolnění zinku do cytoplasmy. MAP kináza je aktivována na začátku signální dráhy a tudíž může aktivovat mnoho důležitých proteinových kináz jako Src Y^{418}, STAT3 S^{727} a Lyn Y^{396} v tamoxifen rezistentních buňkách. Nicméně závislost aktivace AKT Y^{413} na MAP kináze prokázána nebyla. Z výsledků lze vyvodit závěr, že zabránění uvolnění zinku do cytoplasmy by mohlo specificky potlačit zinkem řízenou aktivaci onkogenních kináz a s tím spojenou invazivitu rakoviny prsu. Proto by zinkové transportéry mohly sloužit jako nový cíl v léčbě tamoxifen rezistentní rakoviny prsu.