

Pro úspěšný přenos apoptotického signálu je nezbytné efektivní formování multimerního komplexu DISC (death-inducing signaling complex) a následná aktivace iniciační kaspázy-8. Avšak počáteční děje vedoucí plné aktivaci kaspáz nejsou zcela objasněny. Jedním z faktorů, které mohou iniciaci vnější receptorové dráhy ovlivnit, je endocytóza komplexu TRAILDR4/5-DISC (tzv. receptozom). Recentní studie zabývající se úlohou endocytózy TRAILového receptozomu podávají rozporuplné výsledky. U různých buněčných linií byl pozorován proapoptotický, antiapoptotický nebo dokonce žádný vliv endocytózy receptozomu. V této práci jsme se zaměřili na určení úlohy endocytózy a následné acidifikace TRAIL receptozomů během TRAIEm indukované apoptózy u buněčných linií odvozených od kolorektálního karcinomu. Prokázali jsme se, že na klatrinu závislá endocytóza TRAILových receptozomů a zároveň i endozomální a lyzozomální acidifikace je potřebná pro efektivní aktivaci kaspázy-8 a kaspázy-3 během časně fáze apoptózy. Inhibice endocytózy a acidifikace vedly k poklesu apoptotické signalizace během první hodiny od indukce apoptózy. Tento inhibiční efekt byl pouze přechodný a nedošlo k úplnému zastavení apoptotické signalizace. Inhibice acidifikace pomocí inhibitorů V-ATPázy způsobila také celkové zpomalení apoptotických dějů a změny v organizování receptozomů do endozomálních kompartmentů. Z této studie vyplývá, že endocytóza a acidifikace TRAIL obsahujících receptozomů mají pozitivní vliv na TRAIEm indukovanou apoptotickou signalizaci a celkově urychlují apoptotické děje ve vybraných liniích kolorektálního karcinomu.