

Abstrakt

Neuroblastom je nejčastější extrakraniální solidní nádor u dětí. I přes velký pokrok moderní klinické medicíny, některé formy neuroblastomů jsou stále obtížně léčitelné. Tato práce se zabývá sledováním mechanismů působení inhibitorů histondeacetylas (HDAC) na neuroblastomové buněčné linie. Inhibitory HDAC mohou přispět k regresi nádorových buněk ovlivněním struktury chromatinu a tím zvýšením exprese důležitých tumor supresorových genů. Tyto geny mimo jiné aktivují apoptotické dráhy, které mohou být i nezávislé na caspasach. Účinnost použitých inhibitorů HDAC jsme sledovali jak za standardních podmínek, tak i v hypoxii (1 % O₂). Neadekvátní zásobení nádorového ložiska kyslíkem je pro tumory charakteristické a může se podílet na chemorezistenci. U hypoxií indukované chemorezistence nádorových buněk se předpokládá vliv HIF-1 α . Některé inhibitory HDAC snižují v hypoxii množství HIF-1 α a tím aktivitu transkripčního faktoru HIF. První část předkládané práce se zabývá nalezením vhodného experimentálního uspořádání sledování indukce buněčné smrti u lidských neuroblastomových buněčných linií SK-N-AS a UKF-NB-3. Následuje studium vlivu kultivačních podmínek (standardních; hypoxických, 1 % O₂) na indukci buněčné smrti cisplatinou, kyselinou valproovou, trichostatinem A a butyrátem sodným u těchto buněčných linií. V experimentech bylo zjištěno, že indukovaná buněčná smrt kyselinou valproovou může probíhat za daných podmínek nezávisle na aktivovaných caspasach. Nebylo zatím jednoznačně prokázáno, že takto indukovaná apoptóza probíhá díky translokaci AIF do buněčného jádra.