

Apoptóza představuje přirozenou bariéru proti rozvoji nádorových onemocnění a rezistence nádorových buněk k apoptóze je jednou ze základních vlastností získaných během tumorigeneze. Protože většina v současné době používaných cytostatik vyvolává zánik nádorových buněk aktivací vnitřní apoptotické dráhy, je porucha aktivace vnitřní apoptotické dráhy spojena se selháním terapie. Cílená aktivace zevní apoptotické dráhy umožňuje indukci apoptózy i u nádorových buněk rezistentních k cytostatikům. TRAIL je cytokin patřící do rodiny TNF $\alpha$ , který specificky indukuje zevní apoptotickou dráhu v nádorových buňkách a je netoxický vůči normálním buňkám. Vzhledem k těmto vlastnostem představuje TRAIL slibnou protinádorovou látku. Velká část primárních nádorů je však vůči TRAILu rezistentní. Ve snaze o překonání rezistence nádorových buněk na TRAIL byla identifikována celá řada látek, které zvyšují citlivost nádorových buněk na TRAIL. Předchozí studie ukazují, že roskovitin, inhibitor cyklin-dependentních kináz, zvyšuje citlivost solidních nádorů na TRAIL.

V této práci jsme studovali citlivost různých hematologických malignit k TRAILem indukované apoptóze. Následně jsme zjišťovali schopnost roskovitinu zvýšit citlivost leukemických a lymfomových buněk na TRAIL *in vitro* a *in vivo* na myším modelu lidského lymfomu. Nakonec jsme analyzovali molekulární mechanismy cytotoxického synergizmu mezi roskovitem a TRAILem

Výsledky ukazují, že roskovitin a TRAIL působí synergisticky v indukci apoptózy jak u hematologických buněčných linií, tak u primárních buněk. Léčba leukemických a lymfomových buněk roskovitem vyvolá po jejich následném vystavení TRAILu zvýšené štěpení apikálních kaspáz. Dále jsme po léčbě roskovitem pozorovali akumulaci pro- i anti-apoptotických BCL-2 proteinů v mitochondriích. Tyto výsledky naznačují, že roskovitin zvýšením akumulace BCL-2 proteinů v mitochondriích snižuje práh pro různé proapoptotické podněty. Předpokládáme, že zvýšené štěpení apikálních kaspáz a mitochondriální akumulace

BCL-2 proteinů představují hlavní molekulární mechanismy roskovitinem navozené senzitivace k TRAILem indukované apoptóze v leukemických / lymfomových buňkách.