

Abstrakt

Objevy sloučenin ovlivňujících buněčnou proliferaci, diferenciaci a smrt mohou vést nejen ke vzniku nových léčiv sloužících k léčbě či prevenci onemocnění, ale lze je také využít ke studiu molekulárních drah zapojených v těchto procesech. Pro testování tisíců těchto malých molekul v buněčných esejích je nezbytná přístrojová automatizace a miniaturizace.

V této práci jsou popsány postupy testování s vysokou propustností (HTS). Jako hlavní předměty studia byly vybrány dráhy hypoxie a Wnt zapojené v růstu kmenových a nádorových buněk, diferenciaci hematopoetických, neurálních a mesenchymálních kmenových buněk, a dráha TRAIL vedoucí k selektivní likvidaci nádorových buněk. Tímto postupem bylo možné testovat efekt malých molekul v eukaryotických buňkách a jednobuněčných organismech, jak je ilustrováno na příkladu hledání sloučenin účinkujících proti parazitickým prvokům rodu *Leishmania*.

Několik sloučenin se ukázalo být aktivními modulátory osudu buňky. Jednalo se především o monensin, který inhibuje dráhu Wnt a zabraňuje růstu nádorů v myším modelu kolorektálního karcinomu, hemoharringtonin, který ve spolupráci s proteinem TRAIL indukuje smrt rakovinných buněk implantovaných do imunodeficientní myši, a diphenyleiodonium chlorid, jenž zabíjí *Leishmania* v buňkách. Žádná z těchto látek není v terapeutické oblasti toxická pro zdravé buňky nebo organismy. Pro studium buněčné diferenciaci neposkytuje jednokrokový homogenní test dostatek informací, je tedy třeba využít tzv. high-content screenu, což je více kroková a víceparametrová verze HTS.