

Abstrakt

Proteomika, jako soubor metod, technik a konceptů, byla využita ve třech projektech zaměřených na diagnózu a terapii onkologických onemocnění.

První práce byla zaměřena na hledání spolehlivých a dostatečně senzitivních biomarkerů pro detekci karcinomu ovaria v jeho ranném stádiu. Dvěma odlišnými proteomickými přístupy jsme analyzovali séra žen s epitelálním karcinomem ovaria a séra zdravých žen. Identifikovali jsme protein α -1-antitrypsin s významně zvýšenou koncentrací v sérech pacientek a apolipoprotein A4 a retinol-binding protein 4 (RBP4) s významně sníženou koncentrací v sérech pacientek. Snížená koncentrace RBP4 v sérech žen s karcinomem ovaria může být výsledkem snížené produkce RBP4 ovariem nebo odrazem časných komplexních systematických změn v tělech pacientek.

Cílem druhé práce bylo popsat molekulární mechanismus rezistence na cytarabin v buňkách lymfomu z buněk pláštěvé zóny (MCL). K proteomické analýze byly použity buněčné linie MCL a z těchto buněčných liniích byly získány subklony rezistentní na cytarabin. Mezi nalezenými změnami exprese proteinů byla detekována významná změna exprese deoxycytidin kinázy (DCK), jež je klíčovým enzymem v aktivaci purinových a pyrimidinových nukleosidů a jejich analogů. Buňky MCL rezistentní na cytarabin byly rovněž křížově rezistentní k jiným terapeutickým nukleosidovým antimetabolitům (gemcitabin, kladribin, fludarabin). Rezistence na cytarabin a křížová rezistence v buňkách MCL jsou spojeny se sníženou expresí deoxycytidin kinázy. Z toho vyplývá, že by pacienti s MCL, u kterých došlo k relapsu a selhání protinádorové terapie založené na cytarabinu, neměli být dále léčeni jinými nukleosidovými analogy.

Poslední práce usilovala o identifikaci molekulárních mechanismů zodpovědných a spojených s TRAIL rezistencí v buňkách MCL, které by mohly představovat potenciální terapeutický cíl k eliminaci TRAIL-rezistentních buněk MCL. Analýzou proteomů buněk MCL rezistentních a senzitivních na TRAIL byly nalezeny tři proteiny s významně sníženou expresí, jmenovitě purin nukleosid fosforyláza, adenin fosforibosyl transferáza a inosin 5-monofosfát dehydrogenáza 2. Tyto proteiny jsou klíčovými enzymy v metabolismu purinů a jejich snížená exprese může silně ovlivňovat homeostázu nukleotidů v TRAIL-rezistentních buňkách MCL. Oslabení metabolismu purinů představuje potenciální „slabinu“ TRAIL-rezistentních buněk MCL, kterou je možné dalším cíleným zásahem do metabolismu purinů využít k eliminaci TRAIL-rezistentních buněk.