

Abstrakt

Častou příčinou selhání léčby karcinomu prostaty je rezistence vůči radioterapii a chemoterapii s následným rozvojem metastatické, a v podstatě neléčitelné, formy onemocnění. Ačkoli mechanismy rozvoje radiorezistence nebyly doposud zcela objasněny, některé studie ukazují, že transkripční faktor Snail, klíčový mediátor epiteliálně-mezenchymální tranzice i následné tvorby metastáz, má zásadní roli v rozvoji chemorezistence a radiorezistence nádorových buněk. Protože aktivace optimální odpovědi na poškození DNA je určujícím faktorem pro přežití buněk vystavených chemoterapii či ionizujícímu záření, předpokládali jsme roli Snail právě v těchto procesech. V této práci jsme se nejdříve zabývali analýzou vztahu mezi Snail a kinázou ATM. Přestože nedávné studie naznačují, že ATM může regulovat stabilitu Snail skrze jeho fosforylaci, a taktéž my jsme pozorovali mírný vliv inhibice ATM na hladiny Snail u nádorových buněk vystavených ionizujícímu záření, na základě souhrnných výsledků ze všech námi provedených experimentů nelze tuto regulaci jednoznačně potvrdit. V dalším kroku jsme hodnotili roli Snail v regulaci transkripce cyklin-dependentní kinázy p21^{waf1/cip1}. Výsledná data poukazují na to, že v regulaci transkripce p21^{waf1/cip1} má Snail supresivní účinek, kterýžto není závislý na funkčním stavu nádorového supresoru p53. Nakonec jsme se pokusili identifikovat nové transkripční cíle Snail, které by se zároveň podílely na regulaci odpovědi na poškození DNA. Na základě přítomnosti DNA-vazebných sekvencí pro Snail (E-boxů) na promotorech vybraných genů jsme určili dva faktory účastnící se odpovědi na poškození DNA a regulace buněčného cyklu, hSSB1 a CCNB3, jako potenciální transkripční cíle Snail. Avšak, manipulace s hladinou Snail, zvýšením či snížením jeho exprese, neovlivnila hladinu mRNA těchto dvou vybraných genů.