

Abstrakt

Hypertermie (HT), označení používané pro teploty přesahující horní mez fyziologického teplotního rozmezí – 42 °C – vyvolává v závislosti na intenzitě, délce trvání a typu cílové tkáně (tzv. termální dávka) různou míru stresové odpovědi. Aplikace stresového podnětu *in vitro* vede ke změnám v homeostázi vápníku, permeabilizaci vnější mitochondriální membrány a uvolnění cytochromu c s následnou aktivací kaspáz vedoucí až ke smrti zasažené buňky. Paralelně dochází k postupnému rozvoji stresové odpovědi na přítomnost denaturovaných proteinů v cytosolu, doprovázené nabohacením a zvýšenou aktivitou molekulárních chaperonů, zvýšením rychlosti proteosomální degradace a vyšší aktivitou autofagického aparátu s postupným útlumem translace, iniciací oprav DNA a aktivací obranných mechanismů přežití. Tento složitý mechanismus odpovědi na stresový podnět je regulován zejména signalizací v ose PI3K/Akt/mTOR. Přežití buněk je v konečném důsledku závislé na energetických rezervách, množství denaturovaných proteinů v cytosolu a míře nevratného poškození DNA. Pokud je termální dávka příliš vysoká, dochází nezvratně ke smrti buňky.

Hypertermie je rovněž jedním ze schválených přístupů v léčbě některých nádorových onemocnění. Pro zvýšení výsledného protinádorového účinku je aplikace hypertermie kombinována s podáváním nízkomolekulárních inhibitorů již zmíněné signalizace řízené PI3K/Akt/mTOR. Přesto ani v kombinaci s hypertermií, ani pokud jsou inhibitory uvedených drah používány samostatně, není často dosaženo očekávaného výsledku terapie. Toto je pravděpodobně zapříčiněno zvýšenou bazální hladinou PI3K u řady nádorů, což má za následek nemožnost dosažení účinné terapeutické dávky použitých inhibitorů bez vyvolání toxického efektu na buňky ve zdravé tkáni. Spolu s dalšími nezanedbatelnými individuálními rozdíly mezi pacienty jsou tyto poznatky pravděpodobně hlavními důvody neúspěchů protinádorové terapie založené na inhibici PI3K/Akt/mTOR.

Na základě výsledků dosažených v rámci předkládané diplomové práce bylo zjištěno, že částečná inhibice aktivity PI3K a jejích efektorů vede za specifických podmínek ke zvýšení dlouhodobého přežívání některých typů nádorových buněčných linií po ošetření hypertermií. Nedostatečná inhibice má za následek aktivaci cytoprotektivních mechanismů regulovaných molekulou přirozeného inhibitoru PI3K (PTEN, Phosphatase-tensin homologue on chromosome 10).

Inhibice signalizace v ose PI3K/Akt/mTOR se však stále jeví jako cíl se značným terapeutickým potenciálem v léčbě rakoviny a hlubší porozumění molekulární podstatě její regulace má tedy esenciální význam.