

Abstrakt

Mitochondriální isocitrát dehydrogenáza 2 (IDH2) katalyzuje reduktivní karboxylaci (RK, reverzní dráhu Krebsova cyklu) a syntézu 2-hydroxyglutarátu (2HG).

RK se podílí na proliferaci nádorových buněk ve stížených podmínkách (hypoxie). Ve zkráceném Krebsově cyklu vytváří reverzní reakcí z 2-oxoglutarátu (2-OG) citrát, který může být exportován do cytosolu, kde slouží jako prekurzor mastných kyselin a dalších molekul. Zároveň IDH2 při RK spotřebovává (stejně tak i při syntéze 2HG) NADPH. RK se tak z hlediska výzkumu zdá ještě zajímavější, neboť může ovlivnit produkci ROS a míru oxidačního stresu.

2HG může být syntetizován (krom mitochondrie) také v cytosolu, a v obou kompartmentech se na jeho syntéze podílí (mimo IDH2 a IDH1) i několik dalších enzymů. 2HG je významnou regulační molekulou a v současné době je využíván v diagnostice jako marker akutní myeloidní leukémie. Bývá označován jako možný inhibitor α -ketoglutarát-dependentních dioxygenáz (2OG-DD), jež se podílejí na různých epigenetických změnách a zvyšují malignitu rakovinného fenotypu spojenou se změnou proliferace.

V této práci byl pomocí plynové chromatografie s hmotnostní detekcí zkoumán význam RK a syntézy 2HG v buněčných liniích karcinomu prsu a v dalších buňkách, včetně primárních potkaních fibroblastů (F3).

U linií prsního karcinomu byla RK závislá na koncentraci O_2 , CO_2 a aktivitě respirace.

Významnou anaplerotickou dráhou RK byla glutaminolýza.

Výsledky také demonstrují, že 2HG je syntetizován i v nenádorových buňkách, a navíc že ve zdravých buňkách změny jeho fyziologických hladin ovlivňují proliferaci.

IDH2 se tak celkově jeví jako vhodný cíl protinádorové terapie, zejména ve světle nedávných objevů, ve kterých se ukázalo, že mutovaná i nemutovaná IDH2 katalyzuje ve velké míře syntézu 2HG z α -ketoglutarátu.