Souhrn

Buněčná senescence, kerá dokáže potlačit nádorové bujení, představuje odpověď buněk na stres a poškození DNA a způsobuje zástavu proliferace. Na tomto ději se zřejmě podílejí i produkované cytokiny. V současné době se mnoho vědeckých skupin snaží stanovit povahu a funkci sekrečního fenotypu spojeného se senescencí. Bylo zjištěno, že prozánětlivé látky sekretované senescentními buňkami ovlivňují okolní buňky i své vlastní producenty. Tyto poznatky byly získány především na modelech replikativní a onkogenem indukované senescence.

Úkol této práce spočíval v definování cytokinové produkce senescentními buňkami indukovanými genotoxickými látkami bromodeoxyuridinem a distamycinem A. V tomto modelu jsme zjistili trvale aktivovanou interferonovou signalizaci spojenou se zvýšením interferonových cílových genů zahrnujících PML, STAT1 a IRF1. Při testování více než 160 cytokinů a jejich receptorů jsme nalezli zvýšenou hladinu u více než dvaceti cytokinů zahrnující prozánětlivé faktory IL-1, IL-6 and IL-8. Domníváme se, že cytokinová signalizace spojená se senescencí vyvolavou chemikáliemi představuje složitý a robustní děj, který je udržován pozitivními zpětnými vazbami.

PML (promyelocytární leukemický protein) a PML tělíska hrají roli v potlačování nádorů, zastavení proliferace a spuštění buněčné senescence. PML tělíska představují místa, v kterých dochází k aktivaci mnoha molekul regulujících průběh buněčného cyklu. Je známo, že PML, gen stimulovaný interferony, je produkován ve zvýšeném množství v odpovědi na interferonovou signalizaci, což vede ke zmnožení a zvětšení PML tělísek. Pozorovali jsem zvýšenou produkci PML a zmnožení PML tělísek v replikativně senescentních buňkách i v chemikáliemi indukovaných senescentních buňkách, což ukazuje na aktivaci interferonové signalizace v těchto buňkách. Za těchto podmínek bylo zvýšení PML spojeno s vytvořením PML struktur spojených s jadérky. Zapojení PML a PML tělísek v odstraňování regulačních proteinů do jadérka bylo již dříve popsáno za podmínek stresu vyúsťujících v zástavu proliferace. Proto předpokládáme zapojení zvýšení PML a tvorby PML struktur spojených s jadérky v průběhu senescence.

V detailní studii regulace exprese PML jsme zjistili, že zvýšení exprese PML genu spuštěné interferony je spojeno s aktivitou histonových deacetyláz.

V souhnu tato studie ukazuje složitou cytokinovou síť spouštěnou chemikáliemi během buněčné senescence a její roli v expresi nádorových supresorů, které se podílejí na předčasné senescenci.

Charles University in Prague
Faculty of Sciences

Summary of PhD Thesis

Cytokine expression in chemically-induced senescence

Zora Nováková

Prague 2010