

ABSTRAKT

Malígní melanom je komplexní onkologické onemocnění charakterizované zvyšující se incidencí a mortalitou. Biologický podtext melanomu je komplikovaný a zahrnuje mnoho změn ve vybraných skupinách genů a signálních drahách. Léčba melanomu zahrnuje chirurgickou resekci, přičemž radioterapie a chemoterapie jsou málo účinné. U metastazujících forem melanomu není chemoterapie účinná, a proto se hledají nové cíle a přístupy, které by její účinnost mohly zvýšit. Některé z potenciálních cílů zahrnují i proapoptickou signalizaci. Tradičně účinná cytostatika jako např. inhibitory topoisomeráz, které se používají u terapie vybraných nádorů však v případě melanomu selhávají. Na druhé straně exprese topoisomeráz je u melanomu vysoká, a to z nich činí alespoň teoreticky vhodný cíl chemoterapeutické intervence.

Cílem této práce bylo studium cytotoxicity a proapoptické aktivity kamptotecinu (inhibitor topoisomerázy I), etoposidu (inhibitor topoisomerázy II α) a jejich kombinace u vybraných buněčných linií lidského melanomu.

Zjistili jsme, že kamptotecin indukuje apoptózu kombinací mechanismů zahrnujících p53, p73 a kaspázu-2. Etoposidem navozená buněčná smrt u buněk melanomové linie Bowes zahrnuje na DNA-poškození závislou signalizaci, aktivaci kaspázy-2, ale také přímý účinek na mitochondrie. Kombinace kamptotecinu a etoposidu má významně vyšší cytotoxický a proapoptický účinek u melanomových buněk, a to nezávisle na formě jejich genu tp53. V tomto ohledu však naše studie potvrzují, že aktivace buněčné smrti touto kombinací cytostatik může probíhat různými mechanismy; u buněk linie Bowes (nemutovaná forma tp53) je apoptóza závislá na tp53 zatímco u linie SK-Mel-28 (mutovaná forma tp53) hlavní úlohu hrají stresové kinázy - p38 a JNK.

Tyto výsledky tedy naznačují, že inhibitory topoisomeráz I a II α vyvolávají u melanomových buněk mnohočetnou odpověď vedoucí k apoptóze. Jednotlivé buněčné linie se liší ve své citlivosti k uvedeným cytostatikům a jejich detailní testování může být vhodnou platformou pro lepší pochopení biologie melanomu.