

identifikovali VDAC2 protein jako možný transportér železa do nádorových buněk a tudíž možný cíl protinádorové terapie.

Abstract

Specific apoptosis induction in cancer cells represents promising way of anticancer therapy without damaging healthy tissues. Hence, search for new molecular targets capable of specific apoptosis triggering is highly challenging, mainly due to new and effective anti-cancer therapies development. Cancer cell metabolism (1) and mainly mitochondrial metabolism (2) seems to represent intriguing target. Mitochondria play essential role in life of the cell but on the other hand mitochondria activate cell death which is usually connected to increased ROS (reactive oxygen species) production. Contribution of this work is identification of vitamin E analogues as inhibitors of complex II and potent inducers of mitochondrial ROS in cancer cells. Additionally, we have demonstrated activation of conserved Hippo/Mst1 kinase in response to the vitamin E analogues which results in FoxO1 nuclear localization, *NOXA* gene transactivation, Bak protein activation, mitochondrial membrane permeabilisation and apoptosis induction. Next we searched for membrane proteins with increased expression in cancer cells exposed to iron deprivation. These proteins can play a role in iron metabolism of cancer cells which also represents effective target for cancer therapy (3). Iron deprivation probably causes mitochondrial metabolism deregulation followed by apoptosis activation (4). Employing proteomics approach we have identified VDAC2 protein as a candidate for the iron

transporter in cancer cells and possible target for anti-cancer therapy as well as iron metabolism treatment.

1. Úvod

Látky specificky inhibující funkci mitochondrií v nádorových buňkách, tzv. mitokany (mitocans; mitochondria and cancer) účinně indukují apoptózu v těchto buňkách aniž by výrazně poškodily buňky zdravé. Významnou skupinu těchto látek tvoří analogy vitamínu E jako např. α -tokoferylsukcinát (α -TOS), které indukují tvorbu ROS v nádorových buňkách a aktivují mitochondriální pro-apoptotickou dráhu (5, 6). V naší laboratoři jsme identifikovali mitochondriální komplex II jako cíl analogů vitamínu E v nádorových buňkách (7) a prokázali jsme jeho nepostradatelnost pro indukci apoptózy analogy vitamínu E v nádorech u *in vivo* myšího modelu (8). α -TOS se v nádorových buňkách váže k distálnímu ubichinon-vazebnému místu v komplexu II, čímž inhibuje vazbu ubichinonu k tomuto místu. Elektronů pocházející z redukce sukcinátu tak nemohou asociovat se svým přirozeným akceptorem ubichinonem a rekombinují s molekulárním kyslíkem za vzniku ROS. Další osud ROS v buňce není zcela znám, každopádně krátce po vystavení nádorových buněk účinku analogů vitamínu E dochází k aktivaci Hippo/Mst1 kinázi, která dále fosforylačně aktivuje FoxO1 protein a indukuje jeho translokaci do buněčného jádra. Jakmile je aktivní FoxO1 přítomno v jádře, aktivuje zde transkripci mnoha pro-apoptotických genů, jako např. *NOXA*, *FASL*, *TRAIL* (9). Komponenty Hippo dráhy se v poslední době jeví jako