

Souhrn

Specifická indukce apoptózy v nádorových buňkách představuje nadějný způsob protinádorové terapie, který je současně netoxický pro zdravé tkáně. Z tohoto důvodu je důležité pátrat po molekulárních cílech schopných specificky indukovat apoptózu v nádorových buňkách, neboť ty mohou otevřít cestu k novým a efektivním protinádorovým terapiím. Jedním z nadějných cílů se jeví metabolismus nádorových buněk (1) a to zejména metabolismus mitochondriální (2). Mitochondrie jsou organely zásadní pro život buňky, ale současně mohou aktivovat buněčnou smrt, která je často spojená se zvýšenou produkcí volných kyslíkových radikálů (ROS; reactive oxygen species). V této práci jsme identifikovali analogy vitamínu E jako inhibitory komplexu II a potentní induktory mitochondriálních ROS v nádorových buňkách *in vitro* i *in vivo*. Dále jsme prokázali aktivaci konzervované Hippo/Mst1 kinázy účinkem analogů vitamínu E, která má za následek translokaci FoxO1 proteinu do jádra, transaktivaci *NOXA* genu, aktivaci Bak proteinu, permeabilizaci mitochondrií a aktivaci apoptózy. Dále jsem pátrali po membránových proteinech jejichž exprese je aktivována v nádorových buňkách během deprivace železa, neboť tyto proteiny mohou hrát důležitou úlohu v metabolismu železa nádorových buněk, který se jeví jako efektivní cíl protinádorové terapie (3). Deprivace železa totiž pravděpodobně vede k narušení metabolismu mitochondrií a následné aktivaci apoptózy (4). Proteomickým přístupem jsme

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