

ABSTRAKT

Karlova Universita v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Markéta Syslová
Vedoucí diplomové práce: Prof. Keiko Funa, Erik Johansson, Ph.D., Doc. PharmDr.
Petr Pávek, Ph.D.
Téma diplomové práce: Regulace exprese TLX proteiny rodiny p53

Mutace proteinu p53 souvisí se špatnou terapeutickou odpovědí a prognózou. Tato mutace se vyskytuje téměř v 60 % lidských nádorů. V nepřítomnosti buněčného stresu je hladina p53 udržována na ustálené nízké hodnotě. V odpovědi na buněčný stres se p53 stává aktivním a váže se ke specifickým sekvencím DNA. Tím aktivuje transkripci řady genů, často patřících k inhibitorům buněčného cyklu a induktorům apoptózy. Pokud je však p53 mutovaný, nemůže plnit svou funkci a regulovat tak cílové geny. p73, analog p53, má dvě odlišné izoformy s odlišnými funkcemi. Zatímco TAp73, stejně jako p53, se u pacientů s neuroblastomem nachází v mutované podobě velmi zřídka, mutace DNp73 je spojena se špatnou prognózou.

TLX (také nazývaný NR2E1) je sirotčí jaderný receptor. Je člen vysoce konzervované rodiny proteinů přítomných u obratlovců a bezobratlých. TLX je nezbytný transkripční regulátor zachování a sebeobnovy nervových kmenových buněk.

Tato studie zkoumala, zda je funkční spojení mezi členy rodiny proteinů p53 a TLX. Prokázali jsme, že p53 se váže na TLX promotorovou oblast a reguluje jeho aktivitu v obou testovaných buněčných liniích. Naše výsledky naznačují, že TLX ovlivňuje signální dráhy proteinu p53 a je schopen regulovat aktivitu postnatálních nervových kmenových buněk.