

Abstrakt

T lymfomy jsou nádorová onemocnění, která mohou vznikat z T lymfocytů jakéhokoli typu a vývojového stadia. Lymfomy mohou mít velmi rozdílné projevy, od indolentních až po velmi agresivní. Přesná patofyziologie tohoto onemocnění není stále zcela objasněná. Odhalení molekulárních mechanismů, které podporují růst a vznik T lymfomů, je klíčové nejen pro pochopení nádorové biologie, ale i pro vývoj cílených léčebných postupů. T-buněčný receptor (TCR) je centrální molekula určující vývojovou cestu jednotlivých T lymfocytů, a právě proto jsme se zaměřili na výzkum funkce TCR u T-buněčných lymfomů.

Předpokládali jsme, že TCR může poskytovat nádorovým buňkám proliferační signály i v nepřítomnosti antigenní stimulace. Za použití lidských buněčných linií exprimujících TCR jsme zkoumali následky knockoutu (KO) TCR a CD3. Ukázali jsme, že TCR KO je spojen se sníženou schopností lymfomových buněk růst (včetně souvisejících změn buněčného cyklu), nicméně ostatní proliferační funkce nebyly ovlivněny. TCR KO byl spojen také s výrazným snížením aktivity AKT signální dráhy.

Srovnání globálního mRNA expresního profilu nemodifikovaných a TCR KO buněk pomocí RNA sekvenování odhalilo změny v několika signálních drahách důležitých pro přežití buněk. Mezi pozměněnými byly například WNT, NF- κ B, Jak/STAT a další. Ztráta TCR byla spojena s defekty v antigenní prezentaci.

Z genetického hlediska jsou poruchy v TCR signalizaci u T lymfomů relativně časté a TCR je u podstatné části případů zcela ztracen. Spolu s našimi výsledky je tak velmi pravděpodobné, že funkční následky modulace či narušení TCR signalizace v nádorových buňkách mohou být velmi komplexní.

Došli jsme k závěru, že buňky T lymfomů jsou závislé na signálech z TCR, nicméně jsou i schopné stabilizovat se a adaptovat se na svůj nový fenotyp bez exprese TCR. Je zajímavé, že naše výsledky také ukázaly rozdíly mezi TCR a CD3 KO, což naznačuje rozdíly v signalizaci a odlišné způsoby adaptace a kompenzace u těchto dvou druhů KO.

Klíčová slova: T lymfocyty, T-buněčný receptor, non-Hodgkinovy lymfomy, buněčné linie, nádorová signalizace