

Nádory jsou klonální onemocnění mnohobuněčných organismů, které vznikají akumulací genetických mutací a postupnou indukcí epigenetických jevů jež mají za následek transkripční útlum tumor supresorových genů a naopak aktivací exprese tumor propagujících genů. Toto umožňuje nádorovým buňkám, v kombinaci se změnou odpovědi hostitelského organismu, aby překonaly regulační kaskády, které řídí správnou kooperaci buněk v mnohobuněčném organismu.

Epigenetická regulace se uskutečňuje na úrovni DNA metylací CpG ostrůvků a na úrovni post-translační modifikace chromatinových proteinů, histonů na prvním místě. Post-translační modifikace histonů zahrnuje fosforylaci, acetylaci, metylaci, biotinylation, poly(ADP ribosylaci), ubiquitinaci a sumoylaci. Histonová acetylace je spojena s transkripční aktivací neboli „otevřeností“ chromatinu k regulaci transkripčními faktory. Histony jsou acetylovány histon acetyltransferásami (HATs, histone acetyltransferases). Histonová acetylace je dynamický proces, který je zvrátitelný histon deacetylásami (HDACs, histone deacetylases), což jsou enzymy odstraňující acetylový zbytek z acetylovaných histonů. Snížená genová exprese navozená nízkou acetylací histonů je součástí nádorově specifického transkripčního profilu, který je charakterizován utlumenou expresí nebo kompletní eliminací exprese tumor supresorových genů. Zdá se, že by bylo možné použít inhibitory histon deacetylás (HDACi, histone deacetylase inhibitors) jako nástroje k indukcii exprese inhibovaných genů.

Kyselina valproová je široce používaným lékem v léčbě epilepsie a manie u bipolární poruchy. V poslední době bylo zjištěno, že kyselina valproová působí jako silný inhibitor HDAC (HDACi) s relativně malými nežádoucími účinky. V této práci jsme zkoumali vliv kyseliny valproové na téměř celý proteom buněčné linie uroteliálního karcinomu 5637 prostřednictvím dvourozměrné komparativní chromatografie. Tento přístup odhalil velké množství diferencially exprimovaných proteinů v širokém rozsahu pI spektra. Naše výsledky ukazují, že krátkodobé působení kyseliny valproové indukuje komplexní proteomové změny, které nejspíše souvisejí s alteracemi četných regulačních proteinů.