

ABSTRAKT

Terapie pomocí monoklonální protilátky proti molekule CD34

Testovala jsem antiproliferativní a proapoptický účinek purifikované monoklonální protilátky (IgG1 třídy) proti proteinovému epitopu molekuly CD34 produkované hybridomovým klonem 4H11 na CD34+ leukemické linie (MOLM-9, JURL-MK1) a CD34- leukemickou buněčnou linii (PS-1). Zjistila jsem, že monoklonální protilátka proti CD34 molekule inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu CD34+ buněčných linií, avšak v koncentraci vyšší než 32 µg/ml má podobný účinek i na CD34- leukemickou buněčnou linii (PS-1). Protilátka indukuje zástavu buněčného růstu v G1/G0 fázi buněčného cyklu u CD34+ (MOLM-9, JURL-MK1) buněčných linií, ale neindukuje jejich diferenciaci. Kombinované působení této monoklonální protilátky s interferony IFN- α , IFN- β nebo IFN- γ nemá silnější účinek na inhibici buněčné proliferace než protilátka samotná. Kombinované působení této protilátky s hematopoetickými cytokiny (IL-3, IL-6, SCF, G-CSF, GM-CSF) nebo s INF- γ také neindukuje diferenciaci leukemické buněčné linie MOLM-9.

Terapie pomocí inhibitorů deacetyláz histonů

Inhibitory deacetyláz histonů představují nový druh protinádorových léčiv. Mezi jejich hlavní biologické funkce patří zástava buněčného růstu, indukce diferenciaci, podpora apoptózy v různých typech maligních buněk. Avšak, za určitých podmínek, může být apoptóza blokována. U buněk kde byla apoptóza blokována je aktivována ne-apoptotická buněčná smrt nebo ireverzibilní zástava buněčného růstu neboli senescence, jako další z možných tumor-supresorových mechanismů. V této práci jsem zkoumala účinek dvou inhibitorů HDAC: suberoylanilidu hydroxamové kyseliny (SAHA) a kyseliny valproové (VPA) v různých koncentracích na leukemické buněčné linie. Získané výsledky ukazují, že SAHA i VPA inhibují buněčný růst a indukují apoptózu v závislosti na dávce, době působení, typu buněčné linie. SAHA i VPA preferenčně indukují apoptózu a to již po 48 hodinách jejich působení, oproti senescenci, která byla pozorována až po 5 dnech inkubace s inhibitory HDAC. Vyšší dávky inhibitorů HDAC indukují více apoptózu a naopak nižší dávky indukují senescenci.