

SOUHRN

Úvod: Apoptosomový aparát má zásadní význam pro generování a amplifikaci apoptotických signálů a tím pro navození apoptosy v nádorových buňkách, přičemž účinnost protinádorové chemoterapie a radioterapie do značné míry závisí na spuštění apoptosy závislé na apoptosomu. Aktivace nebo funkce apoptosomového aparátu však často selhává. Příčinou mohou být změny v expresi a/nebo získané mutace a/nebo posttranslační úpravy komponentů apoptosomu či jeho regulátorů, které hrají významnou roli v proliferaci nádorových buněk a léčebné resistenci. Proto byla tato práce zaměřena zejména na analýzu exprese faktorů, které mohou regulovat spuštění a průběh apoptosomové kaspasové kaskády a na připravenost aktivace apoptosomového aparátu v buněčných liniích a tkáních nemalobuněčného karcinomu plic.

Metody: V této práci byly použity následující metody: izolace a kvantifikace celkové RNA, real-time RT-PCR, izolace bezbuněčného cytosolu a extraktů z buněk a tkání, gelová filtrace, Western blot analýza, enzymové analýzy a techniky kultivace buněčných linií.

Výsledky a závěry: Vyšší predispozice nemalobuněčného karcinomu plic k apoptosomem zprostředkované apoptose, v porovnání s normální plicní tkání, je způsobena několika faktory. Za prvé, zvýšenou expresí aktivovatelných apoptosomových komponentů v nádorů, včetně Apaf-1 a prokaspasy-9 a -3. Za druhé, sníženou expresí *APIP* a *UACA* genů způsobujících nedostatek *APIP*-zprostředkované inhibice apoptosomového aparátu a *UACA*-asistované Apaf-1 jaderné translokace, což by vedlo k selhání aktivace kontrolního bodu buněčného cyklu při poškození DNA vedoucí ke genomické nestabilitě a přispívání k rozvoji a progresi nádorů. Nicméně, v některých buněčných liniích a vysokém podílu nádorů nemalobuněčného karcinomu plic je funkce apoptosomového aparátu potlačena. Prokázalo se, že XIAP inhibitor se významně nepodílí na mechanismu suprese indukce apoptosomové dráhy v těchto nádorech. Ačkoliv zvýšená exprese survivinu v tkáních nemalobuněčného karcinomu plic spolu s dostatečnou expresí HBXIP proteinu může vést k formování antiapoptotického survivin•HBXIP komplexu, který je přednostně vytvořen v plicních nádorech a mohla by tak přispívat k potlačení apoptosomové dráhy apoptosy, zjistilo se, že v buňkách nemalobuněčného karcinomu plic je základem poruchy apoptosomové dráhy spíše selhání aktivace apoptosom-vázané prokaspasy-9.