

ABSTRAKT

Buňky jsou trvale vystaveny různým formám stresu, který pochází jak z vnitřního, tak z vnějšího prostředí. Buněčná senescence, permanentní zástava buněčného cyklu, představuje fyziologickou odpověď organismu, která zabraňuje proliferaci poškozených buněk. Jedná se o významný mechanismus nádorové suprese, jelikož inaktivace této bariéry v pre-maligních stádiích tumoru vede k rozvoji rakovinného bujení. Na druhou stranu, v dlouhodobé perspektivě se senescence podílí na stárnutí tkáně organismu. Porozumění příčinám a důsledkům senescence nám může poskytnout důležité informace o procesech jako je rakovinné bujení a stárnutí organismu, což může přispět k nalezení nových terapeutických přístupů.

V první části dizertační práce jsme studovali vztah mezi dvěma tumor-suprimujícími signálními dráhami, DDR a ARF, v odpovědi na aktivaci onkogenu. S využitím několika myších modelů, lidských klinických vzorků a buněčných kultur jsme ukázali, že k aktivaci signální dráhy ARF dochází v pozdějším stádiu vývoje nádoru než k aktivaci dráhy DDR. Pro spuštění ARF signalizace je navíc zapotřebí vyšší hladiny onkogenního stresu než pro aktivaci DDR. ARF tedy představuje pozdní a komplementární bariéru nádorové suprese.

Změny chromatinu spojené se senescencí (SAHF) jsou obecně považovány za mechanismus přispívající k zástavě buněčného cyklu v onkogenní a replikativní senescenci. V druhé části této dizertační práce jsme proto analyzovali, do jaké míry jsou změny chromatinu univerzální u různých typů senescence. Zjistili jsme, že některé typy buněčné senescence nejsou doprovázeny změnami chromatinu a ty se tedy vyskytují v závislosti na povaze signálu spouštějícího senescenci a také v závislosti na buněčném typu.

Dále jsme studovali cytokinovou expresi a signalizaci v nádorových buňkách, které byly vystaveny účinku různých genotoxických látek. Naše data ukazují, že senescentní buňky sekretují široké spektrum cytokinů a trvale aktivují JAK/STAT signální dráhu. Tato cytokinová signalizace má autokrinní/parakrinní efekt na genovou expresi, což je relevantní vzhledem k chemoterapii používané při léčbě nádoru.

V poslední části práce poskytujeme nový vhled do současných znalostí o regulaci nádorového supresoru PML v chemickými látkami indukované senescenci. Dle našich výsledků je regulace transkripce PML nezávislá na dráze p53 a je kontrolována signální dráhou JAK/STAT prostřednictvím vazby transkripčního faktoru STAT na element ISRE, jež je lokalizován v promotoru genu PML.

Klíčová slova: ARF, cytokin, signalizace poškození DNA, onkogen, PML, SAHF, senescence