Abstrakt

Molekulární mechanismy odpovědi kmenových buněk na cytostatickou terapii

Jeden z hlavních přístupů v terapii nádorových onemocnění představuje léčba cytostatiky. Stěžejním mechanismem této terapie je navození apoptotického procesu u nádorových buněk. Dnes je již dobře známo, že v průběhu léčby jsou chemoterapeutiky ovlivňovány nejen buňky nádorové, ale i buňky zdravé. Jedním z nejsledovanějších typů zdravých somatických buněk jsou v současné době buňky kmenové. Reakce kmenových buněk na genotoxický stres je stále předmětem výzkumů, a nezodpovězenou otázkou zůstává, do jaké míry se mohou tyto buňky podílet na vzniku tumorů nebo jiného onemocnění plynoucího z jejich genomové nestability. Kmenové buňky přetrvávají v tkáních dlouhodobě, a i z tohoto důvodu je nutné doplnit jejich charakterizaci v oblasti regulace proliferace, senescence a apoptózy a rozšířit znalosti o jejich chování vůči genotoxickým stresorům jako jsou cytostatika.

V práci charakterizuji reakci mezenchymálních kmenových buněk izolovaných ze zubní pulpy na terapii cisplatinou a mitoxantronem. Jejich reakci porovnávám s odpovědí normálních lidských dermálních fibroblastů. Oba testované buněčné typy reagují na tyto chemoterapeutika v závislosti na aplikované dávce jak indukcí apoptózy, tak zástavou buněčného cyklu. Mitoxantron v nižších dávkách navozuje u obou buněčných typů trvalou zástavu buněčného cyklu, tzv. stresem-indukovanou předčasnou senescenci. Naproti tomu nižší dávky cisplatiny indukují zástavu buněčného cyklu bez prokazatelných známek předčasné senescence, a to jak u kmenových buněk zubní pulpy, tak u fibroblastů. Po vystavení buněk vyšším koncentracím mitoxantronu i cisplatiny dochází u obou buněčných typů k indukci apoptotického procesu.