



<http://www.ibp.cz/labs/LC/>

ODDĚLENÍ CYTOKINETIKY BIOFYZIKÁLNÍ ÚSTAV, AV ČR, v.v.i.

Vedoucí: prof. RNDr. Alois Kozubík, CSc.

Prof. RNDr. Jiřina Hofmanová, CSc.

(**Buněčná a molekulární fyziologie lipidů**)

Mgr. Karel Souček, Ph.D.

(**Růstové faktory v signálování nádorových buněk**)

Doc. Jan Vondráček, Ph.D.

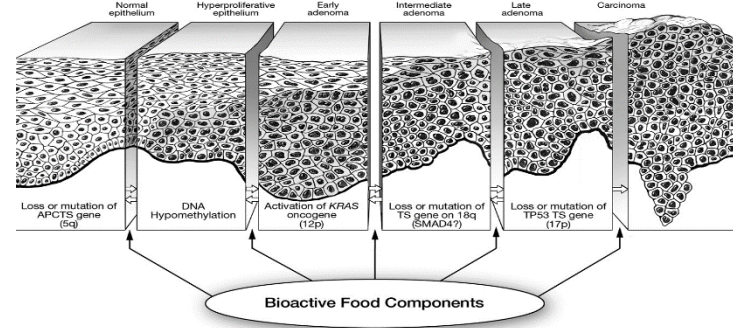
(**Buněčná a molekulární toxikologie**)

VÝZKUM

je zaměřen zejména na **přenos buněčných signálů a patofyziologické změny** vztahující se k **nádorovým onemocněním** (zejména kolonu a prostaty) v kontextu mechanismů působení:

- ▶ **lipidových složek výživy** (esenciální vysoce nenasycené mastné kyseliny - VNMK, butyrát z vlákniny)
- ▶ **endogenních regulátorů růstu, diferenciaci a apoptózy** (rodina tumor necrosis factor – TNF, tumor growth factor beta (TGFβ))
- ▶ **environmentálních chemických org. látek** (PAH, PCB, dioxiny)
- ▶ **vybraných protinádorových léčiv** (deriváty platiny)

ODBORNÉ ZAMĚŘENÍ



► Lipidové složky výživy v regulaci cytokinetiky

(polynenasycené esenciální mastné kyseliny (VNMK), MK s krátkým řetězcem – butyrát) – *J. Hofmanová, N. Strako*

► Interakce lipidů a cytokinů

(rodina tumor necrosis factors-TNF - cytokin TRAIL, mechanismy buněčné smrti)

A. Hyršlová Vaculová, J. Hofmanová

► Mechanismy účinků protinádorových léčiv (deriváty platiny, regulace buněčného cyklu a buněčné smrti)

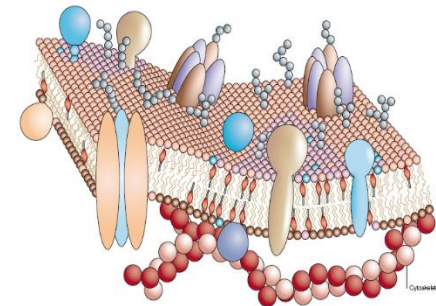
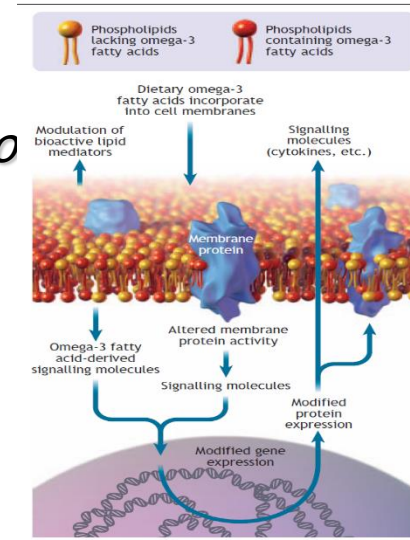
A. Hyršlová Vaculová

► Růstové regulátory v signalizaci nádorových buněk - *K. Souček*

(Tumor growth factor -TGF beta, úloha nádorového mikroprostředí, epiteliálně mesenchymální přechod, nádorové kmenové buňky)

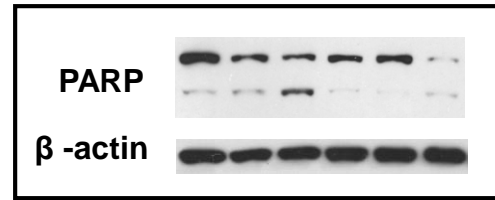
► Mechanismy toxicity organických látek

(PAH, PCB) – *J. Vondráček*

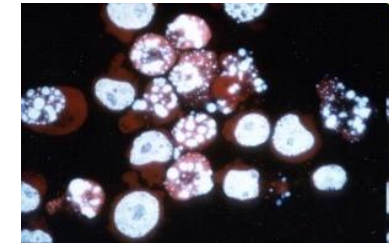


Cell membrane

Jsou zkoumány



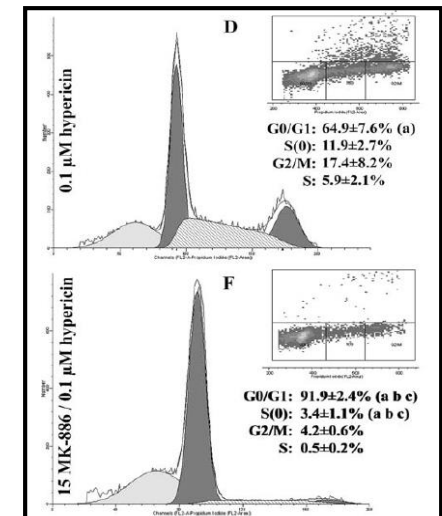
apoptóza



- ▶ procesy vedoucí ke **změnám regulace buněčné kinetiky** (proliferace, diferenciace, apoptózy) – **složky přenosu buněčných signálů** (spec.membr.receptory- DR, kinázy – PI3K/Akt, ERK, vnitrobun. receptory a tr. faktory – PPAR, AhR, AR, ER)
- ▶ **důsledky interakce vybraných faktorů**

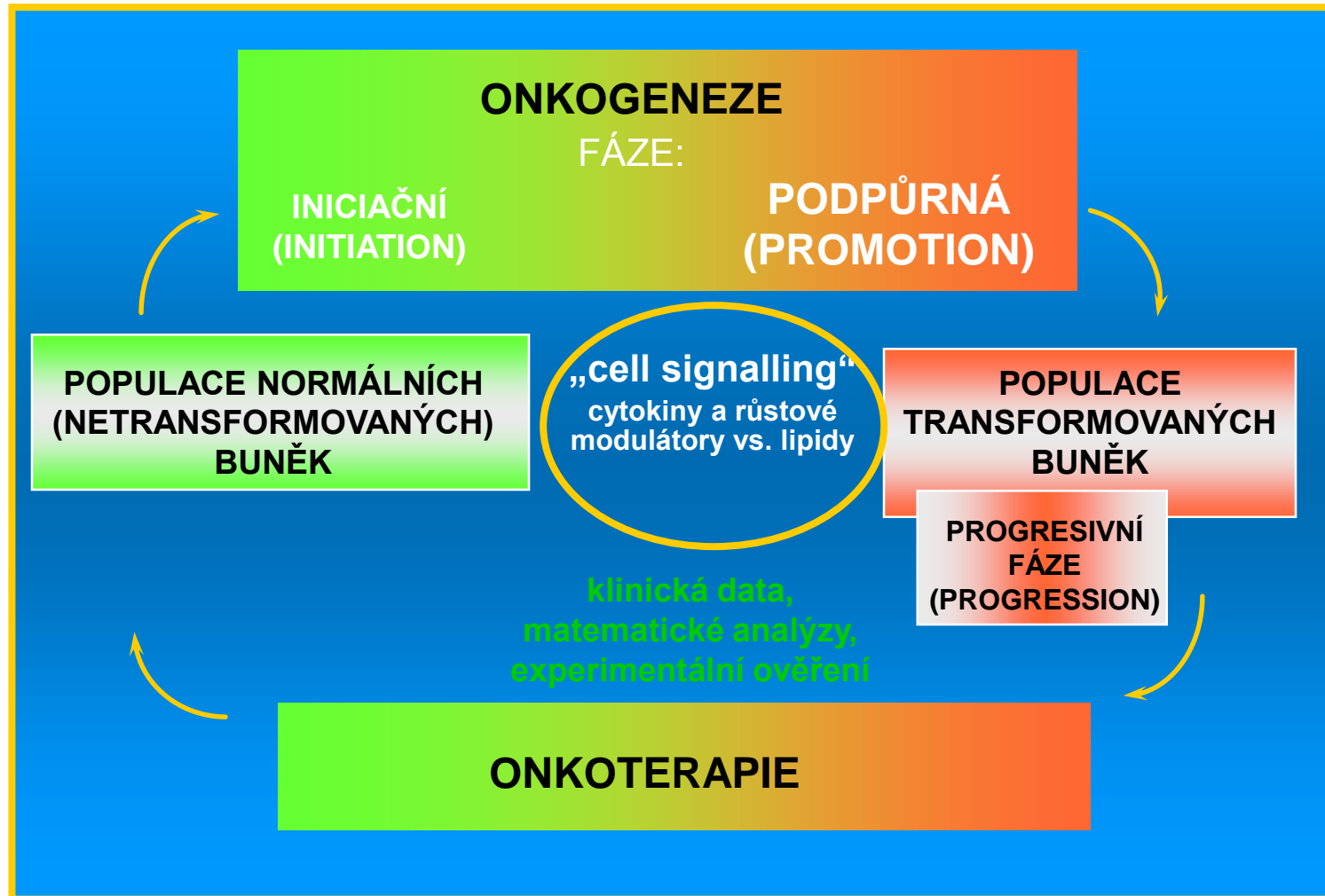
- VNMK x butyrát, TRAIL
- TRAIL x Pt cytostatika
- PAH, PCB x TNF, MK

- ▶ **rozdíly v odpovědi nádorových a nenádorových buněčných populací**



buněčný cyklus

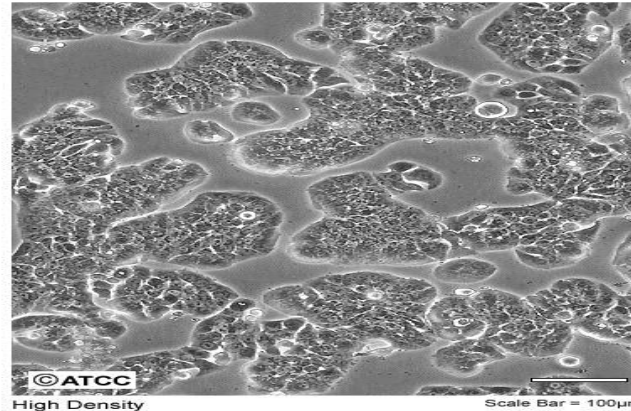
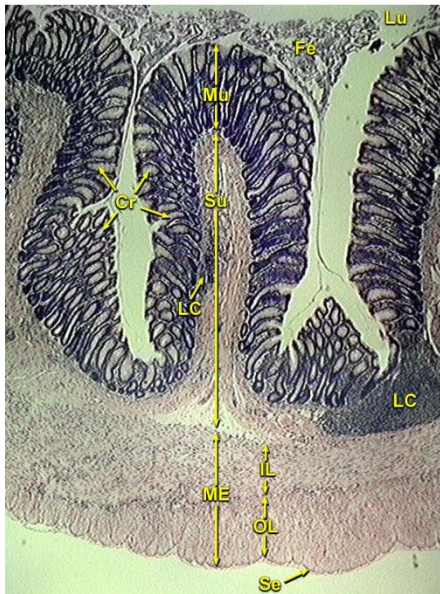
VÝZKUMNÉ CÍLE A OBLASTI PRAKTICKÉHO VYUŽITÍ



ZÁKLADNÍ STRATEGIE

LIDSKÉ BUNĚČNÉ LINIE (in vitro)

- epiteliální buňky tlustého střeva (kolonu)
- buňky prostaty
- jaterní buňky



Myší modely



Metody oddělení cytokinetiky BFÚ AV ČR

- Speciální kultivace buněčných linií (*in vitro* metody)
- FACS - průtoková cytometrie (FACSCalibur BD, FACSVerse, vysokorychlostní sorter FACS Aria Sorp II) – víceparametrické analýzy, sortování
- Mikroskopie – fluorescenční, konfokální (Leica, Olympus)
- Fluorimetrie a kolorimetrie (FluoStar nebo Elisa reader)
- Polyakrylamidová a agarosová elektroforéza, western blotting atd.
- RT-PCR - reverse transcription polymerase chain reaction, reportérové vektory
- Buněčné transfekce, siRNA, overexpresní studie
- Experimentální zvířata (*in vivo* metody, *in vivo* imaging, „knock out“ zvířata)

Široká škála metod pro detekci proliferace, diferenciaci a buněčné smrti (apoptóza, autofagie)

Používané metody

- Metody buněčné a molekulární biologie, biochemie a analytické cytometrie
 - Speciální kultivace buněčných linií
 - Průtoková cytometrie (víceparametrové analýzy)
 - Fluorescenční, konfokální mikroskopie
 - Elektroforéza, western blotting
 - Buněčné transfekce, siRNA, overexpresní studie
 - Biochemické testy
 - PCR, reportérové vektory...
 - a mnohé další....

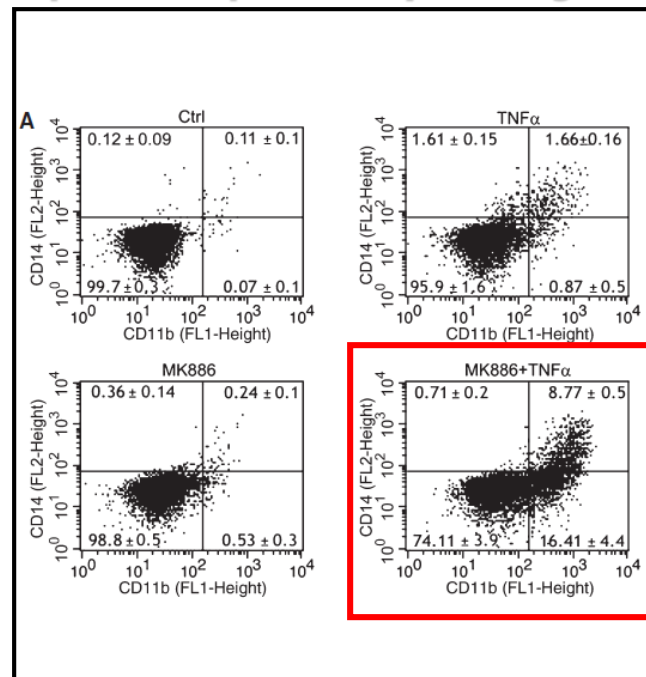
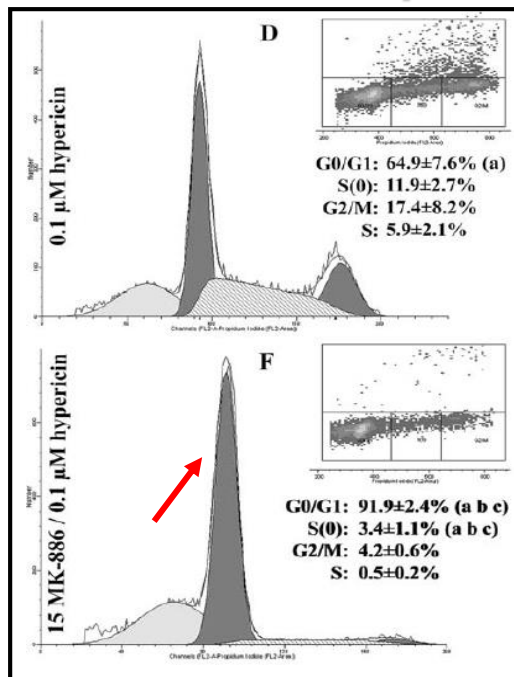
Metoda průtokové cytometrie

Specifická barviva - intenzita fluorescence

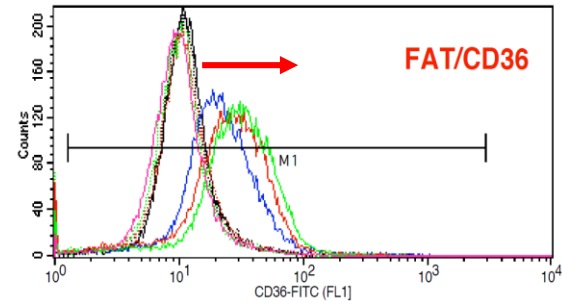
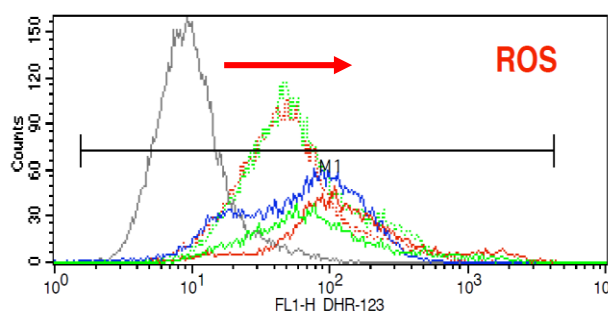
Parametry odrážející chování buněčných populací

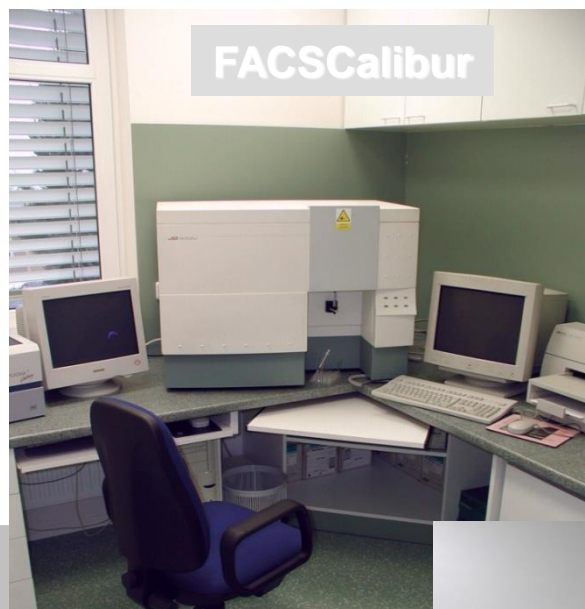
Fáze buněčného cyklu

Expresí CD povrchových antigenů



Expresí a produkce vnitrobun. molekul





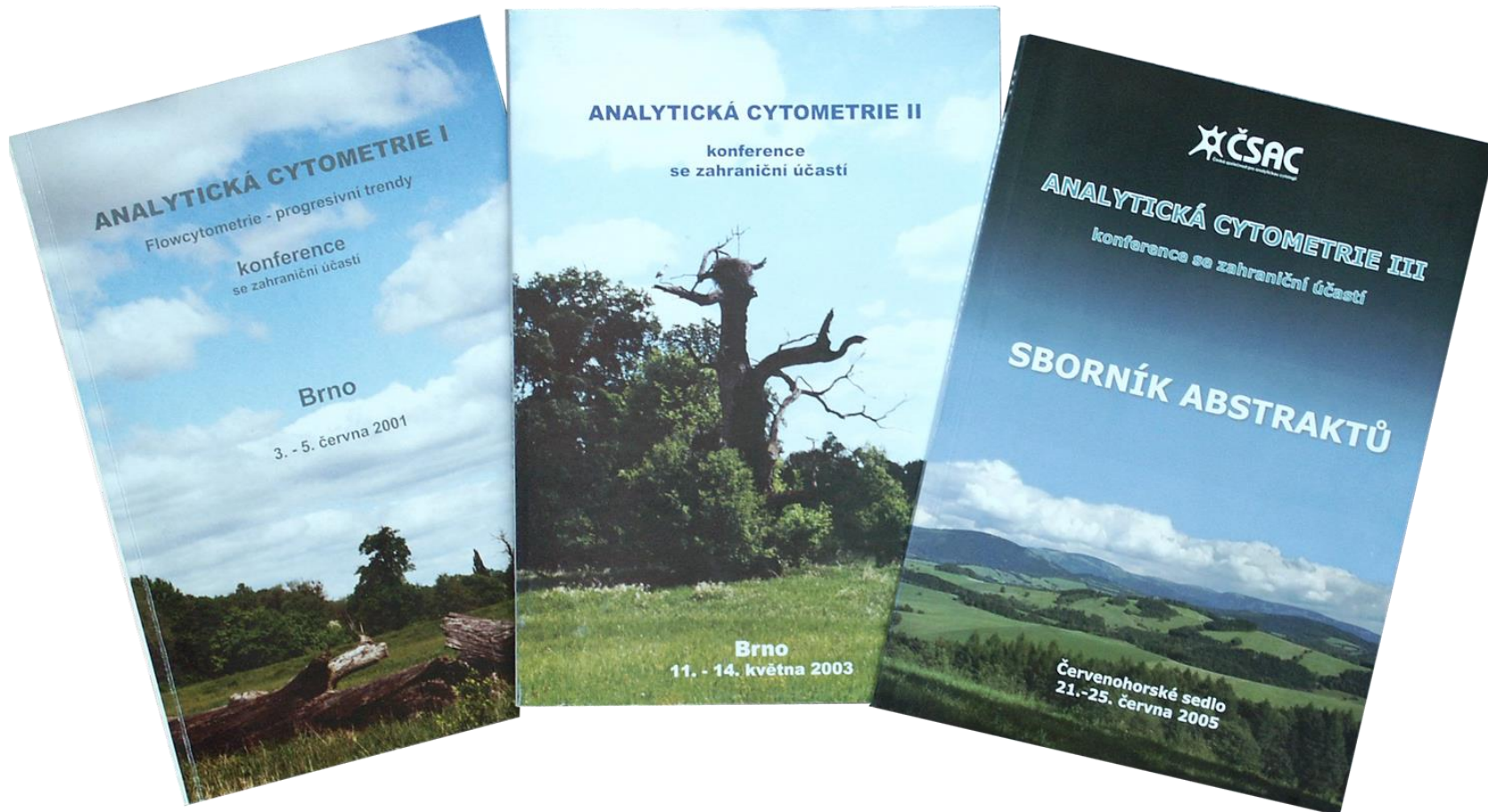
FACS ARIA SORP II



KONFOKÁLNÍ MIKROSKOP LEICA

Metodologie využívají nejmodernější zařízení

Založení **České společnosti pro analytickou cytometrii (ČSAC)** v r. 2000
CÍL: propojení výzkumu, kliniky a praxe a napojení na **mezinárodní aktivity**
(Int. Soc. Analytical Cytometry, European Cytometry Network)



Konference s mezinárodní účastí: 2001, 2003, 2005, 2007, 2009, 2011, 2013

KONFERENCE s mezinárodní účastí

**Analytická cytometrie VIII,
Olomouc 3. – 6. 10. 2015**

<http://www.csac.cz/>



V4 International Conference

Analytical Cytometry VIII

Czech Society for Analytical Cytology

3. – 6. 10. 2015

Hotel NH Collection Olomouc Congress



SPOLUPRÁCE

Oddělení živočišné fyziologie a imunologie
Ústav experimentální biologie, PŘF MU
Výzkum, výuka, vědecká výchova



V ČR:

LF UP Olomouc, Výzkumný ústav veterinárního lékařství Brno, LF MU Brno, ICRC, ÚEM Praha

V zahraničí:

- Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden**
- Fac of Medicine, Univ. of Debrecen, Hungary,**
- Inst. of Mol. Biol. and Ecology Fac. of Sci. Safarik Univ., Košice, SR**
- Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany**
- University of Wien**
- University of Kentucky, USA**

Výuka a vědecká výchova na odd. cytokinetiky BFÚ

PŘF MU PŘEDNÁŠKY a CVIČENÍ:

- Speciální metody fyziologie živočichů Bi5611c (2.r.)
- Moderní metody buněčné biologie Bi6725 (3.r.)

4.r.

- Fyziologie buněčných systémů Bi7070
- Genotoxicita a karcinogeneze Bi8110
- Zdravotní rizika Bi6871
- Molekulární fyziologie živočichů Bi6051
- Mechanismy buněčné smrti Bi8870
- Analytická cytometrie Bi9393
- Fyziologie působení farmak a toxických látek

TÉMATÁ BAKALÁŘSKÝCH, DIPLOMOVÝCH a DISERTAČNÍCH PRACÍ

Bakaláři: 2

Diplomanti: 9

Doktorandi: 8

Členství v oborových radách a komisích pro státní zkoušky a obhajoby (Mgr, RNDr, PhD)

LF UP Olomouc:

Vzdělávání doktorandů – kurzy a stáže

Buněčná a molekulární fyziologie lipidů

LIPIDY A JEJICH INTERAKCE V MECHANISMECH ROZVOJE NÁDORŮ

Prof. RNDr. Jiřina Hofmanová CSc.
Oddělení cytokinetiky BFÚ AV ČR, v.v.i, Brno

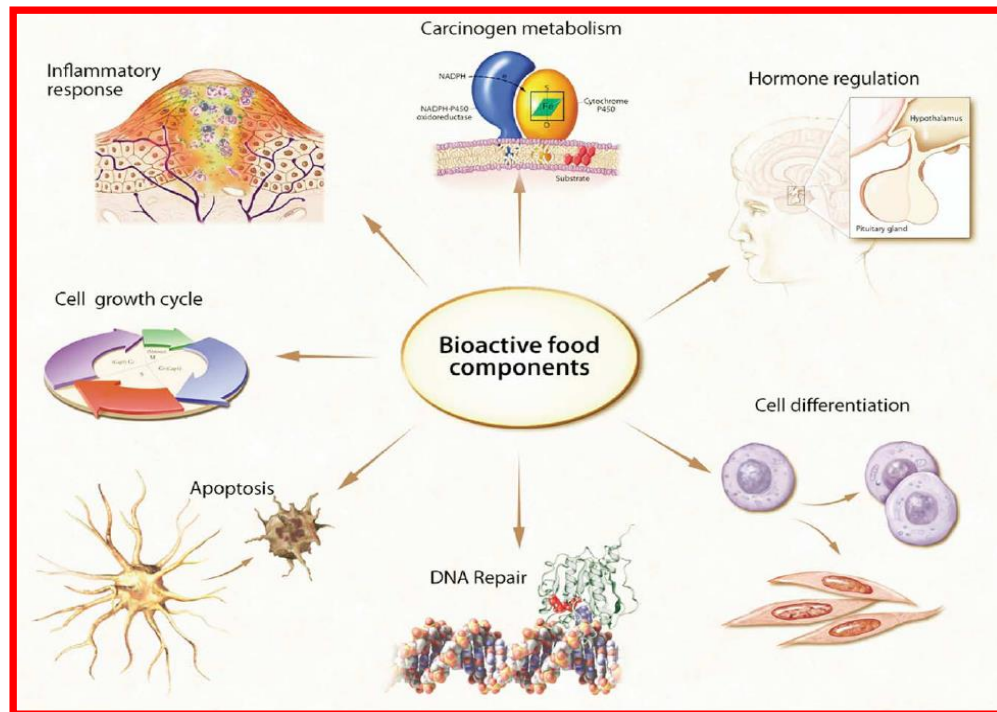
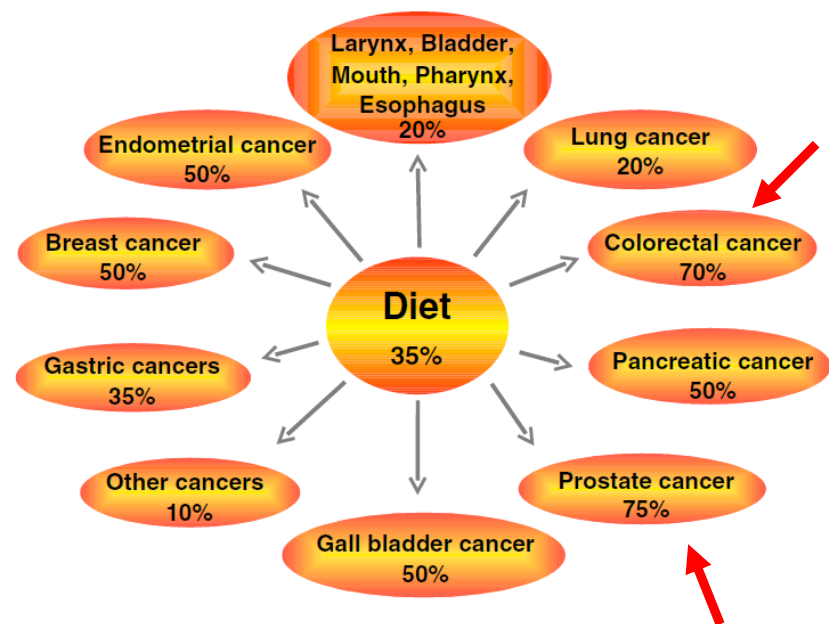
Oddělení fyziologie a imunologie živočichů
ÚEB, Přírodovědecká fakulta MU Brno

[**hofmanova@ibp.cz**](mailto:hofmanova@ibp.cz)

Vznik a rozvoj nádorů genetické faktory + faktory vnějšího prostředí

??Podíl výživy stále diskutován???

Bioaktivní složky potravy



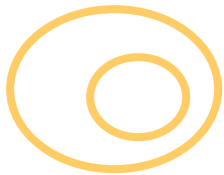
**ovlivňují genetické a epigenetické děje
spojené se vznikem různých patologických procesů**

DIETA

INICIACE

MUTAGENY
RADIACE
VIRUSY....

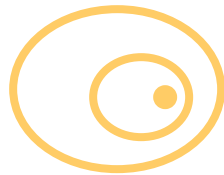
GENOTOXICITA



NORMÁLNÍ
BUŇKA

PROMOCE

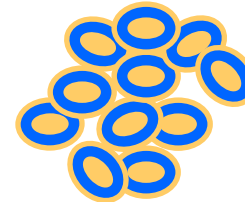
NEGENOTOXICKÉ
KARCINOGENY



INICIOVANÁ
BUŇKA



PRENEOPLASTICKÉ
ZMĚNY



MALIGNÍ
NÁDOR

PROGRESE

GENOTOXICKÉ
+NEGENOTOXICKÉ
FAKTORY

METASTÁZY

AKTIVACE PROTO-ONKOGENŮ
INAKTIVACE NÁDOROVĚ SUPRESOR. GENŮ
INAKTIVACE ANTIMETASTAT. GENŮ

Mnohostupňový proces karcinogeneze

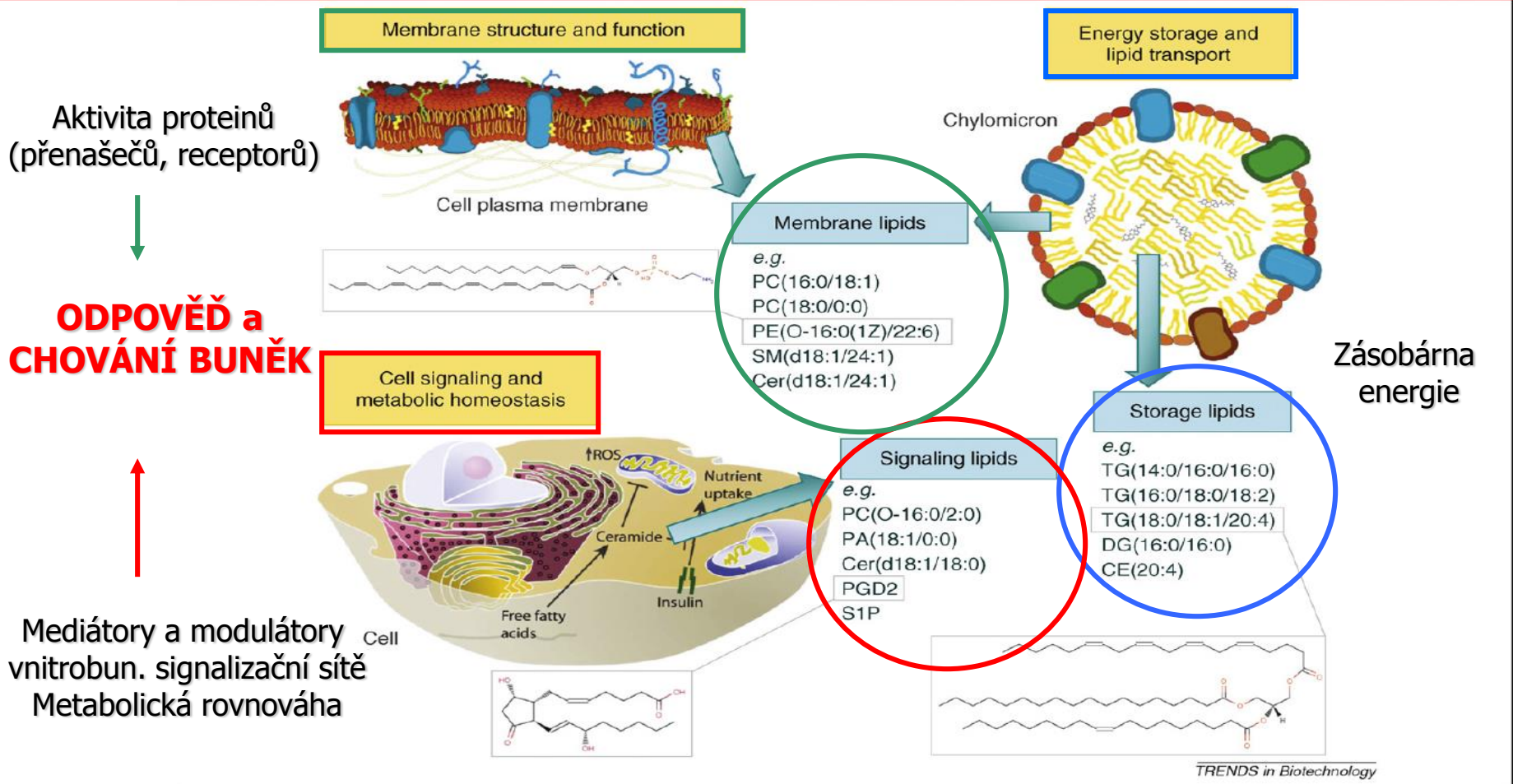
Lipidové složky výživy



Různá biologická úloha lipidů

TUKY (lipidy) NEJSOU POUZE ZDROJ ENERGIE !!!

Strukturální a regulační úloha s významným dopadem na fyziologické funkce organismu
Úloha v patofyziologii - nádory



ESENCIÁLNÍ VYSOCE NENASYCENÉ MASTNÉ KYSELINY (VNMK)

dlouhé C řetězce a 2 i více dvojných vazeb – **savčí organismus je nedovede syntetizovat, jsou přijímány s potravou podobně jako vitamíny**

Řada n-6 a n-3



rostl.oleje



Dihomo- γ -linolenic acid (DGLA)



Docosapentaenoic acid (DPA)

v záp dietě až 20:1 (1:1)

18:2n-6

Linoleic acid

$\Delta 6$ desaturase

18:3n-6

Elongase

20:3n-6

$\Delta 5$ desaturase

20:4n-6

Arachidonic acid (AA)

Elongase

22:4n-6

Elongase,
 $\Delta 6$ desaturase and
peroxisomal β -oxidation

22:5n-6

18:3n-3

α -linolenic acid



18:4n-3

20:4n-3

20:5n-3

Eicosapentaenoic acid (EPA)

22:5n-3

**rybí oleje
plankton, řasy**

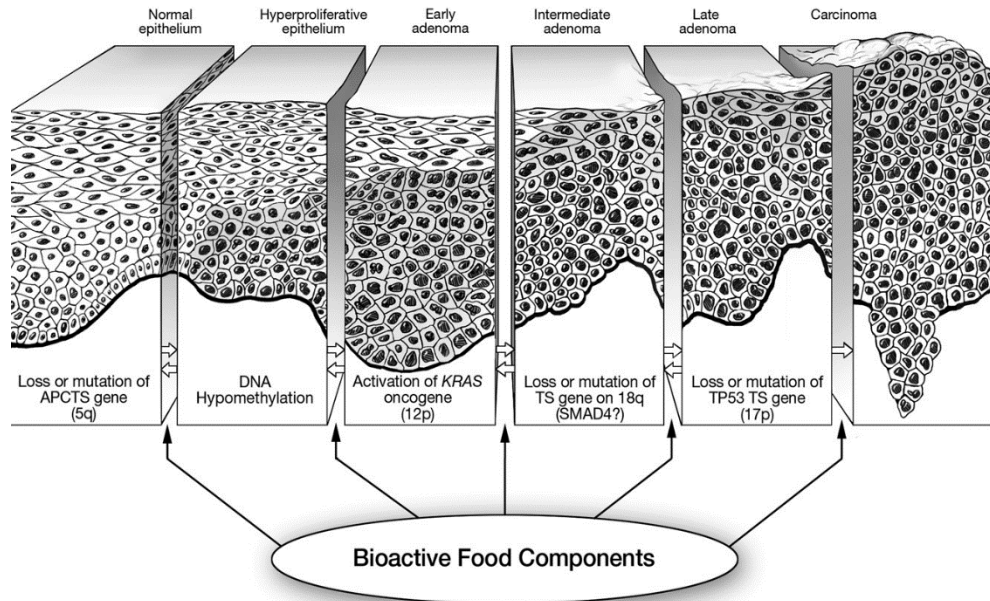
22:6n-3

Docosahexaenoic acid (DHA)



Rozvoj nádorů kolonu

Multifaktoriální a komplexní etiologie
Genetické i epigenetické změny, životní styl, výživa



Ve všech stádiích rozvoje
uplatnění

bioaktivních složek výživy
stimulace či zástava progresu



Epidemiologické, experimentální a dnes již i klinické studie prokazují **protektivní úlohu n-3 VNMK** (plankton, rybí olej) a mastné kyseliny s krátkým řetězcem

BUTYRÁTU z vlákniny
V ZÁNĚTU I KARCINOGENEZI KOLONU



Psyllium

Přechod adenom x karcinom

Buněčné linie

normální epitel
NCM460

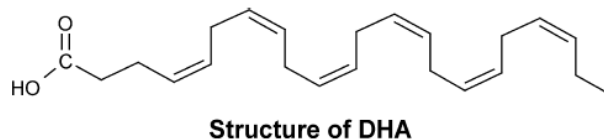
fetální colon
FHC

adenom
AA/C1
RG/C2

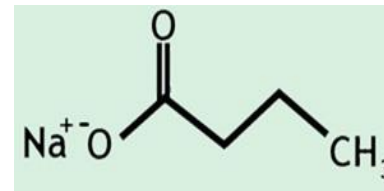
adenocarcinom
HT-29
HCT-116
SW480

lymf.
metastáza
SW-620

Karcinogenní
potenciál



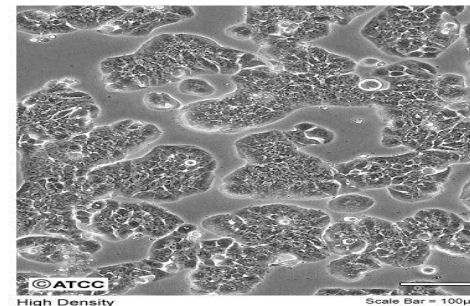
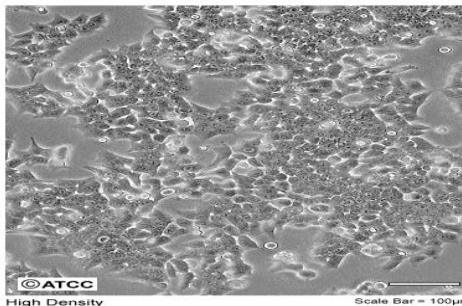
Mikrobiální fermentace
vlákniny ve střevě



Účinky VNMK a butyrátu

NEDOSTATEČNĚ JSOU STÁLE OBJASNĚNY

- ▶ MECHANISMY ÚČINKŮ SAMOTNÝCH MK
- ▶ JEJICH VZÁJEMNÁ SOUČINNOST
- ▶ INTERAKCE S ENDOGENNÍMI REGULÁTORY BUNĚČNÉHO RŮSTU, DIFERENCIACE A SMRTI



AA (50µM)

Rostl. oleje

DHA

Rybí oleje

NaBt (3mM)

vláknina

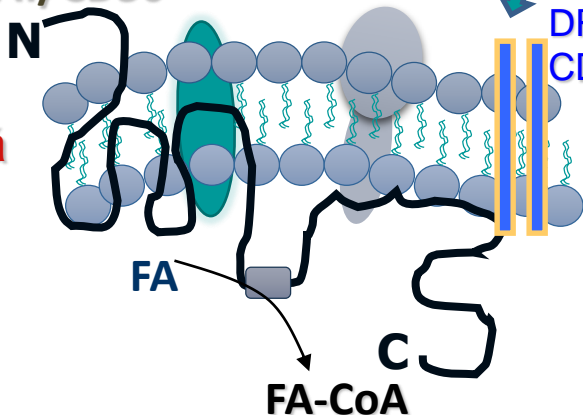
Endogenní regulátory

TRAIL, TNFα, anti-Fas

DETEKOVANÉ PARAMETRY
(různý stupeň bun. organizace)

Plasmatická membrána

FAT/CD36



Receptory smrti
DR4, DR5
CD95

PLASMATICKÁ MEMBRÁNA

Struktura lipidů (lipid packing)

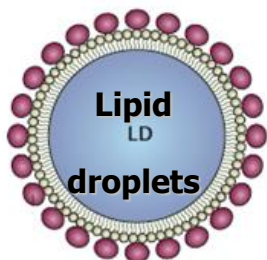
Transportní proteiny

průtoková cytometrie - FCM

Analýzy buněčných lipidů

Fosfolipidy, neutrální lipidy (*LC-MS-MS*)

Složení MK (*GC-MS*)



Cytoplasma

CYTOPLASMA
Akumulace lipidů (lipid droplets, *FCM*)
Produkce ROS – *FCM*

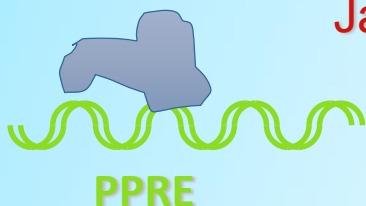


Mitochondrie

MITOCHONDRIE
Mit. membránový potenciál – *FCM*
Expres apoptických proteinů (*Western blot*,

PPARs

Jádro

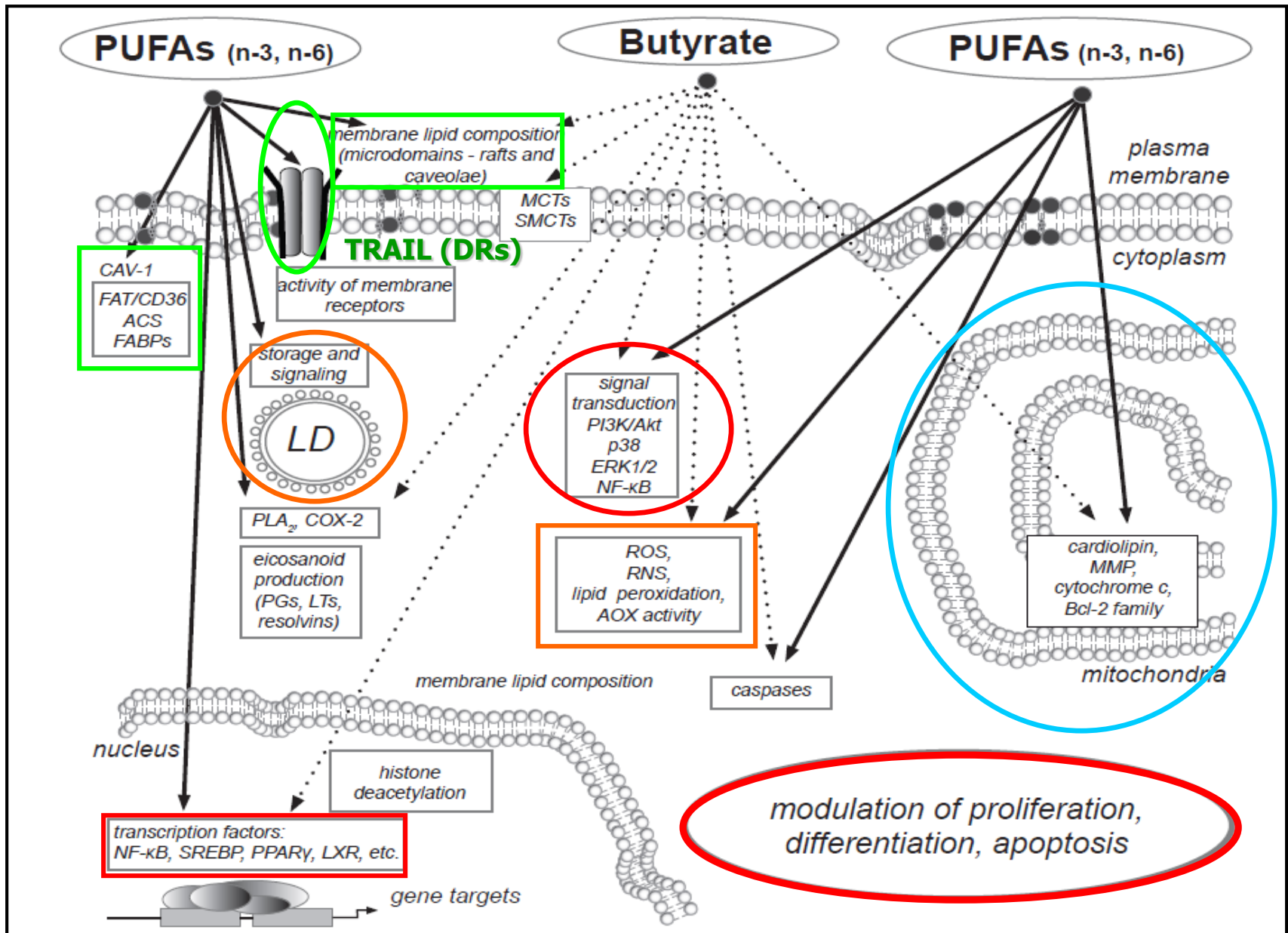


PPRE

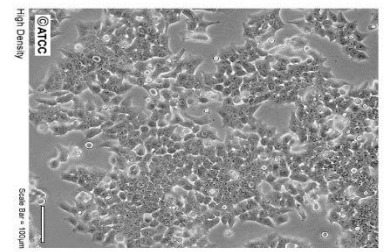
JÁDRO
Transkripční faktory, genová exprese (*PCR*)

Proliferace **Diferenciace** **Apoptóza**

Předpokládané mechanismy společného účinku PUFAs a butyrátu (interakce s TRAIL)



Na modelech buněk kolonu jsme prokázali



- ▶ **příznivé účinky kombinace VNMK a butyrátu u modelových buněk nádorů kolonu (antiproliferační a apoptické působení, vč. některých mechanismů)**

Hofmanová J. et al, Eur J Nutr 2005

Hofmanová J. et al. Mol Nutr Food Res 2009

- ▶ **posílení účinků endogenních regulátorů apoptózy** (cytokinů z rodiny TNF indukujících apoptózu) a **překonání rezistence působením mastných kyselin (VNMK i butyrát)**

Kovaříková M. et al. Eur J Cancer 2000

Kovaříková M. et al., Differentiation 2004

Hofmanová J. et al., Cancer Letters 2005

Vaculová A. et al, Cancer Letters 2005

Hofmanová J. et al. Oncology Reports 2008

Hýžd'álová M. et al. Cytokine 2008

- ▶ **významnou úlohu buněčných lipidů v těchto účincích**

Hofmanová J. et al. J Nutr Biochem 2011

Nově: interakce VNMK a butyrátu s metabolismem a toxicitou škodlivých látek životního prostředí

Mastné kyseliny zvyšují citlivost nádorových buněk kolonu k apoptóze indukované cytokiny rodiny TNF

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE @ DIRECT®
ELSEVIER
Cancer Letters 218 (2005) 33–41
www.elsevier.com/locate/cancer

Polyunsaturated fatty acids sensitize human colon adenocarcinoma HT-29 cells to death receptor-mediated apoptosis

Jiřina Hofmanová^a, Alena Vaculová, Alois Kozubík

Laboratory of Cytokines, Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Královopolská 135, CZ-612 65 Brno, Czech Republic

Received 15 June 2004; received in revised form 26 July 2004; accepted 29 July 2004

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE @ DIRECT®
ELSEVIER
Cancer Letters 229 (2005) 43–48
www.elsevier.com/locate/canlet

TRAIL and docosahexaenoic acid cooperate to induce HT-29 colon cancer cell death

Alena Vaculová^a, Jiřina Hofmanová^a, Ladislav Anděra^b, Alois Kozubík^{a,*}

^aLaboratory of Cytokines, Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, Královopolská 135, 612 65 Brno, Czech Republic
^bLaboratory of Cell Signalling and Apoptosis, Institute of Molecular Genetics, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, Czech Republic

Received 6 November 2004; received in revised form 10 December 2004; accepted 13 December 2004

ONCOLOGY REPORTS 19: 567-573, 2008

Response of normal and colon cancer epithelial cells to TNF-family apoptotic inducers

JIRINA HOFMANOVÁ, ALENA VACULOVÁ^a, MARTINA HYŽD'ALOVÁ^a and ALOIS KOZUBÍK

Laboratory of Cytokines, Institute of Biophysics, Academy of Sciences of the Czech Republic, v.v.i., Královopolská 135, CZ-612 65 Brno, Czech Republic

PERGAMON
European Journal of Cancer 36 (2000) 1844–1852
www.ejconline.com

TNF- α modulates the differentiation induced by butyrate in the HT-29 human colon adenocarcinoma cell line

M. Kovaříková^a, J. Pacherník^a, J. Hofmanová^a, Z. Zadák^b, A. Kozubík^{a,*}

Differentiation (2004) 72:23–31
© International Society of Differentiation 2004

ORIGINAL ARTICLE

Martina Kovaříková · Jiřina Hofmanová · Karel Souček · Alois Kozubík

The effects of TNF- α and inhibitors of arachidonic acid metabolism on human colon HT-29 cells depend on differentiation status

Cytokine 44 (2008) 33–43
Contents lists available at ScienceDirect
ELSEVIER
Cytokine
journal homepage: www.elsevier.com/locate/issn/10434666

The interaction of butyrate with TNF- α during differentiation and apoptosis of colon epithelial cells: Role of NF- κ B activation

M. Hýžd'alová^a, J. Hofmanová^a, J. Pacherník^b, A. Vaculová^a, A. Kozubík^{a,*}

DHA selektivně posiluje apoptózu indukovanou cytokinem TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)

Butyrát posiluje apoptózu indukovanou cytokinem TNF α nebo TRAIL

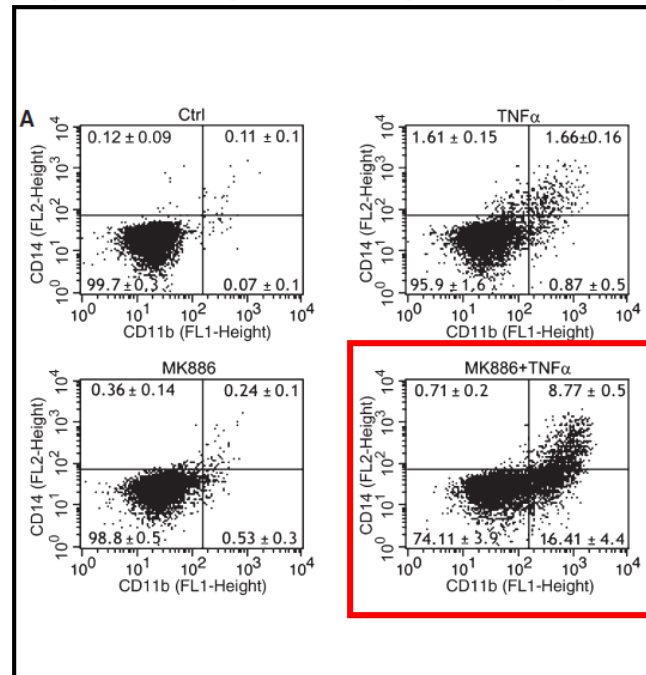
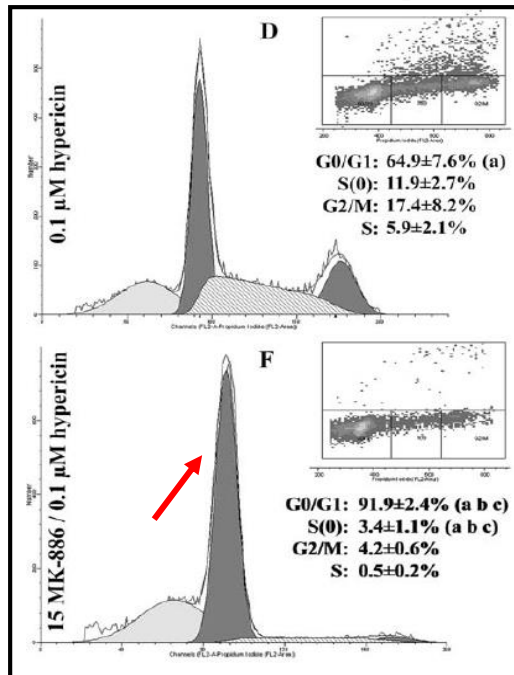
Metoda průtokové cytometrie

Specifická barviva - intenzita fluorescence

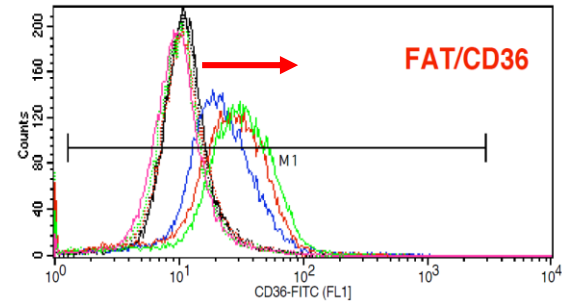
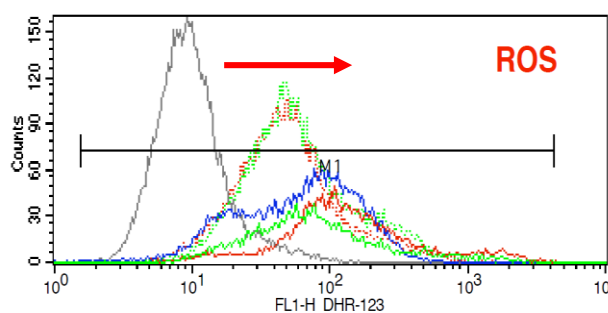
Parametry odrážející chování buněčných populací

Fáze buněčného cyklu

Expresí CD povrchových antigenů



Expresí a produkce vnitrobun. molekul

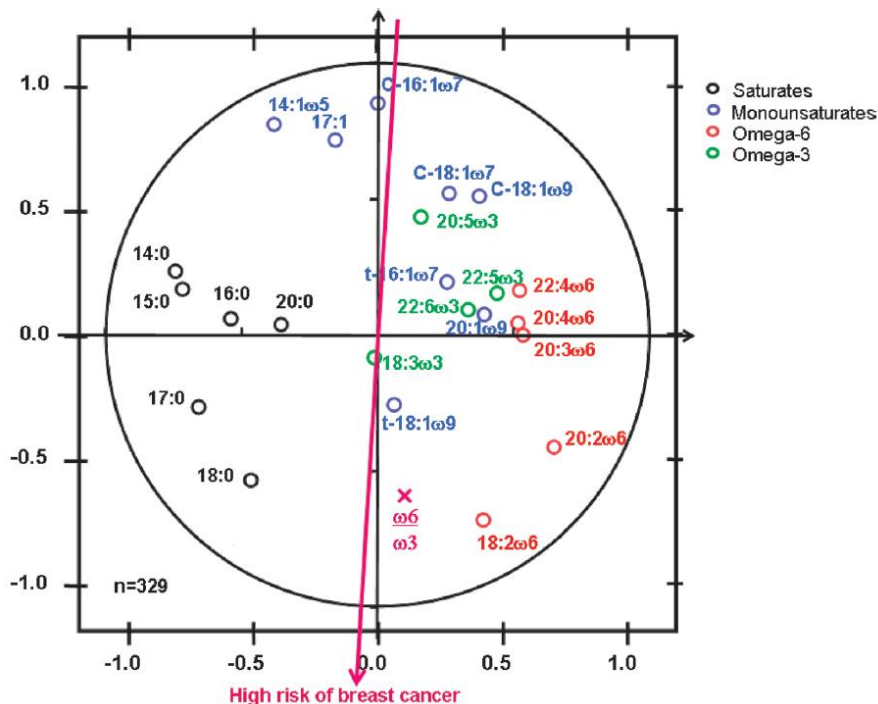


Laboratory
of
cytokinetics
Institute of Biophysics, Brno
Academy of Sciences
Czech Republic

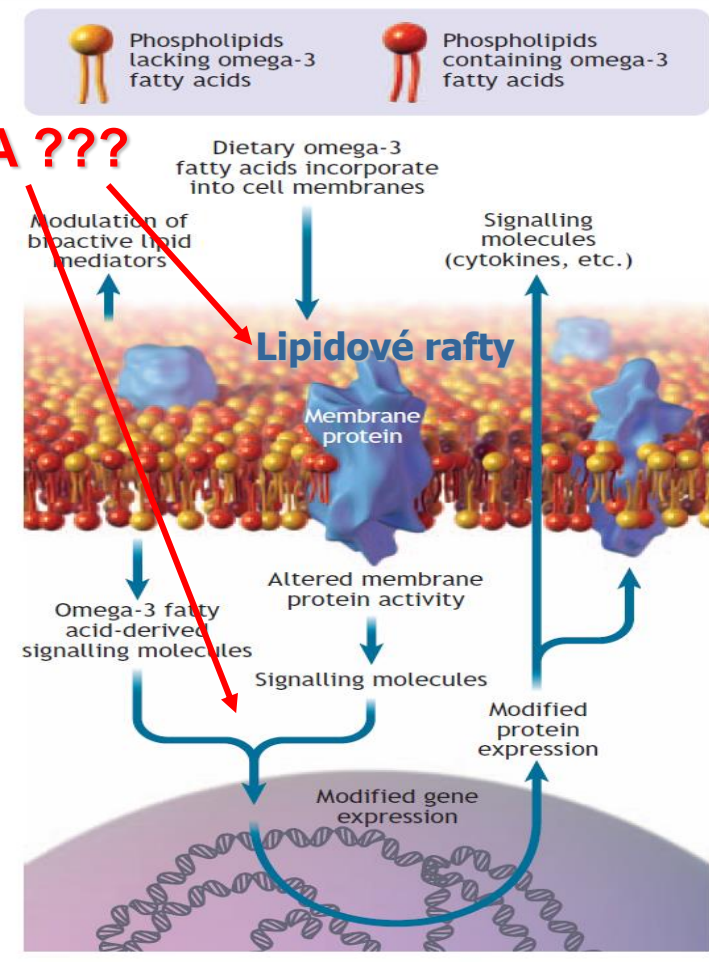
r. 1997

LIPIDOMIKA

- Rozdíly ve složení a metabolismu lipidů během vývoje nádoru (indikátor rizika)
- Odlišné změny lipidů po působení mastných kyselin



DHA ???



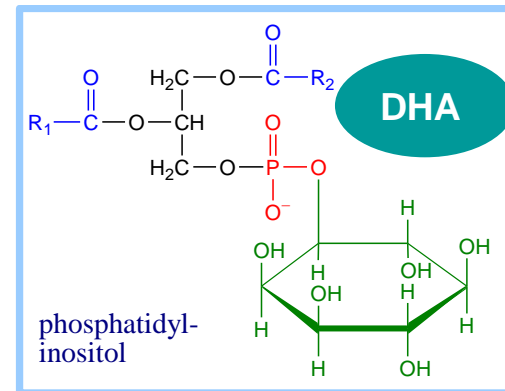
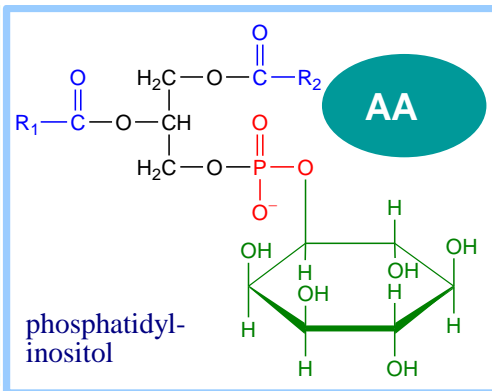
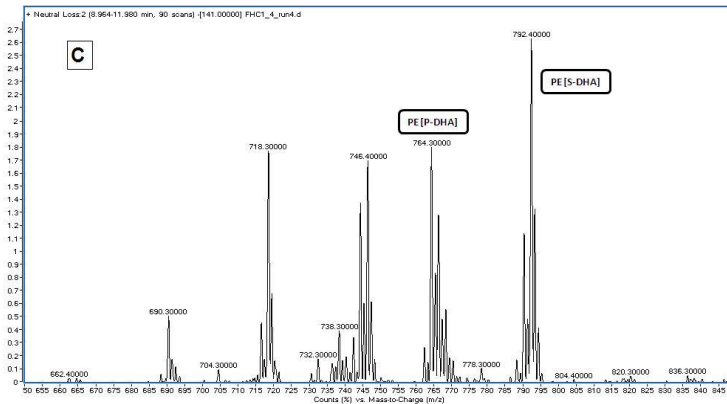
- Rozdíly v citlivosti k fyziologickým regulátorům
- Rozdíly v odpovědi na terapii

LIPIDOMICKÉ ANALÝZY (spolupráce s VÚVeL)

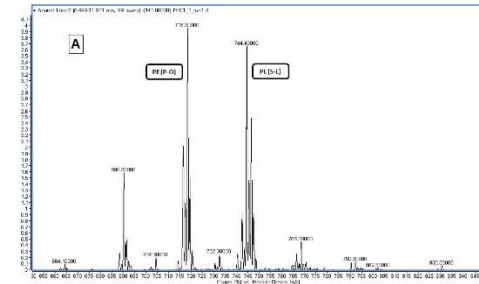
**1) změny obsahu jednotlivých typů MK v celkových buněčných lipidech
GC-MS**

**2) změny obsahu AA, resp. DHA v jednotlivých skupinách fosfolipidů
PC, PS, PI, PE, SM a v neutrálních lipidech
LC-MS-MS**

**po působení AA, DHA, NaBt a kombinací AA/NaBt, DHA/NaBt)
u buněk FHC a HCT-116**

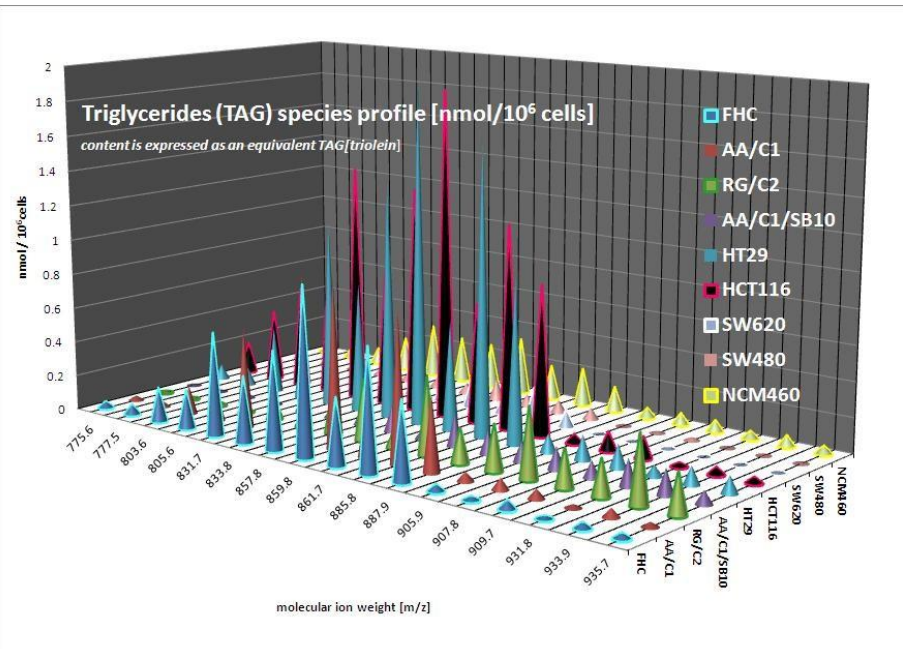
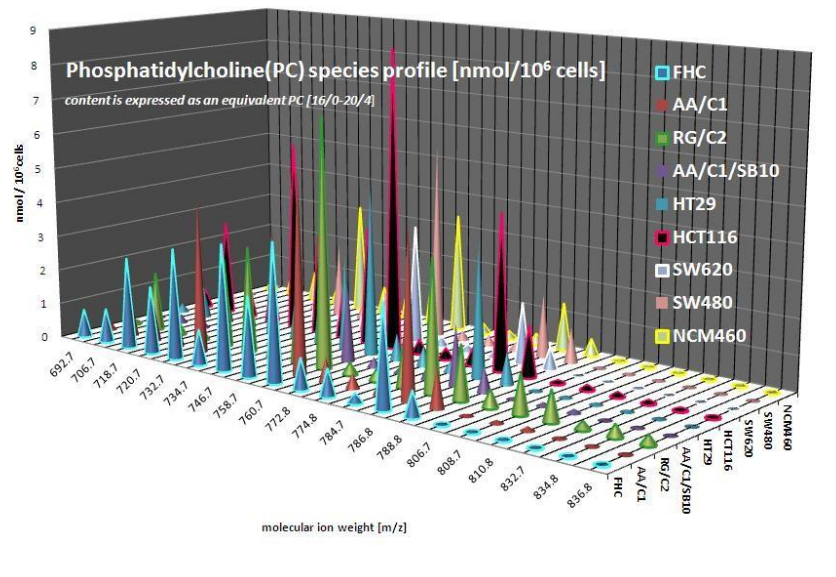


ROZVOJ LIPIDOMIKY



Analytické metody
LC-MS-MS (lipidy)
GC-MS (mastné kyseliny)

Srovnání lipidových profilů
linií z lidského kolonu
různého stupně nádorové
transformace
(„lipid fingerprint“)



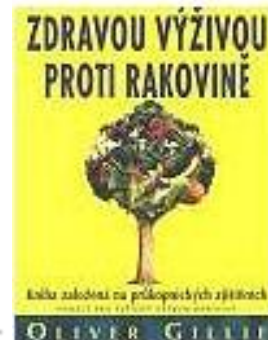
KLINICKÉ VZORKY

Analýza epiteliálních buněk
izolovaných z nádoru a normální
tkáně kolonu u pacientů
(chirurgie FN Bohunice,
FN Olomouc)

Hledání lipidových markerů
(diagnostika, terapie)



Praktické aspekty poznatků o působení mastných kyselin



Nejedná se o farmaka, součást stravy, poměrně vysoké dávky (0,5-2g,

VYUŽITÍ :

DIETETICKÁ DOPORUČENÍ

Zdraví a prevence chorob

Středomořská dieta

Funkční potraviny

Potraviny pro zvláštní lékařské účely



TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ – nutriční farmakologie

Imunomodulace, antikachektické účinky, kombinovaná terapie, adjuvantní terapie, „disease specific nutrition“, nosiče léků



Physiol. Res. 54: 409-418, 2005

The Effects of Parenteral Lipid Emulsions on Cancer and Normal Human Colon Epithelial Cells *in vitro*

J. HOFMANOVÁ¹, Z. ZADÁK², R. HYŠPLER², J. MIKESKA³, P. ŽĎÁNSKÝ², A. VACULOVÁ¹, J. NETÍKOVÁ¹, A. KOZUBÍK¹

PARENTERÁLNÍ A ENTERÁLNÍ VÝŽIVA

optimalizace složení
lipidových emulzí



**Regulace smrti nádorových buněk
tlustého střeva a prostaty,
kombinovaná terapie jako účinná
strategie pro eliminaci nádorových buněk
(TRAIL + chemoterapie)**

RNDr. Alena Hyršlová Vaculová, Ph.D.

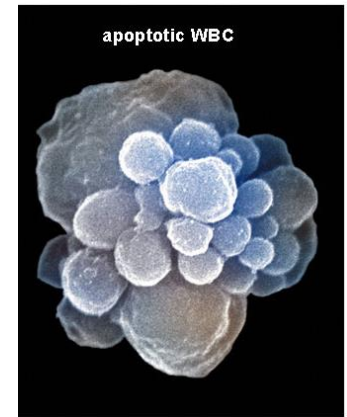
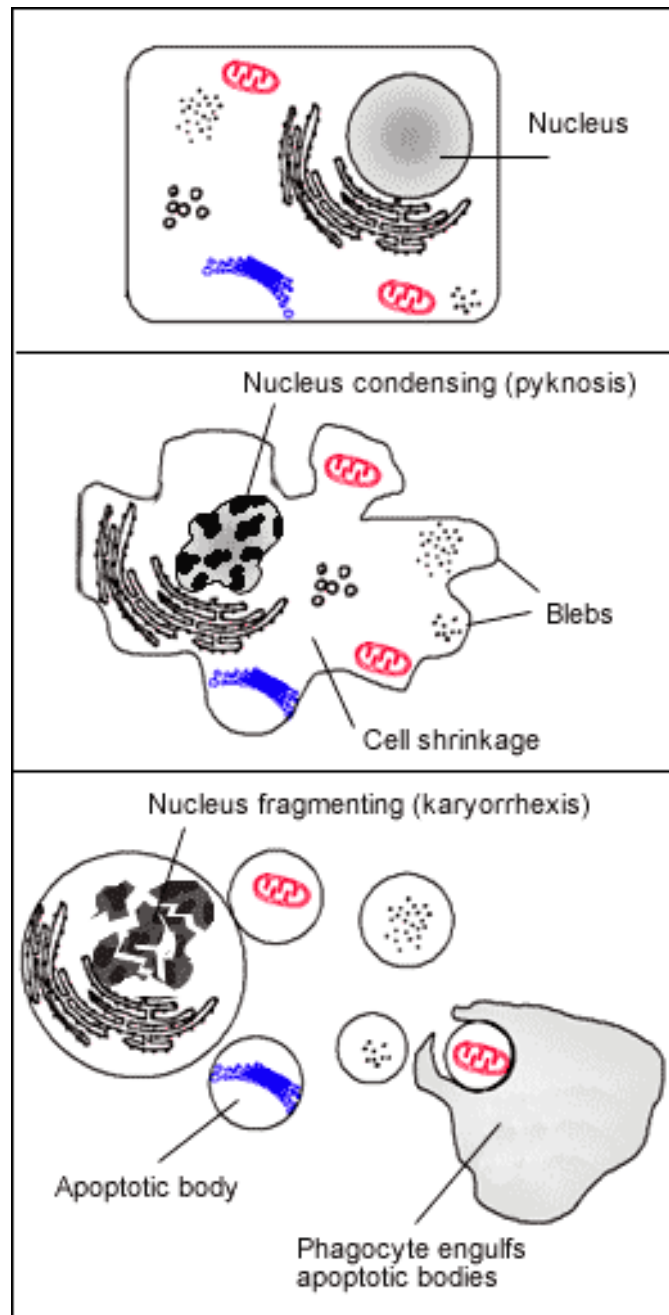
Apoptóza

geneticky kontrolovaný komplexní proces programované buněčné smrti, cílená sebedestrukce buňky

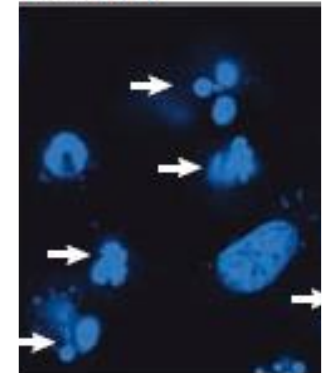
Zásadní význam ve vývoji a udržení homeostáza mnohobuněčného organismu

Eliminace nepotřebných, poškozených, nebezpečných, mutovaných či jinak pozměněných buněk za účelem udržení homeostázy mnohobuněčného organismu

Hlavní morfologické znaky apoptózy



Hoechst



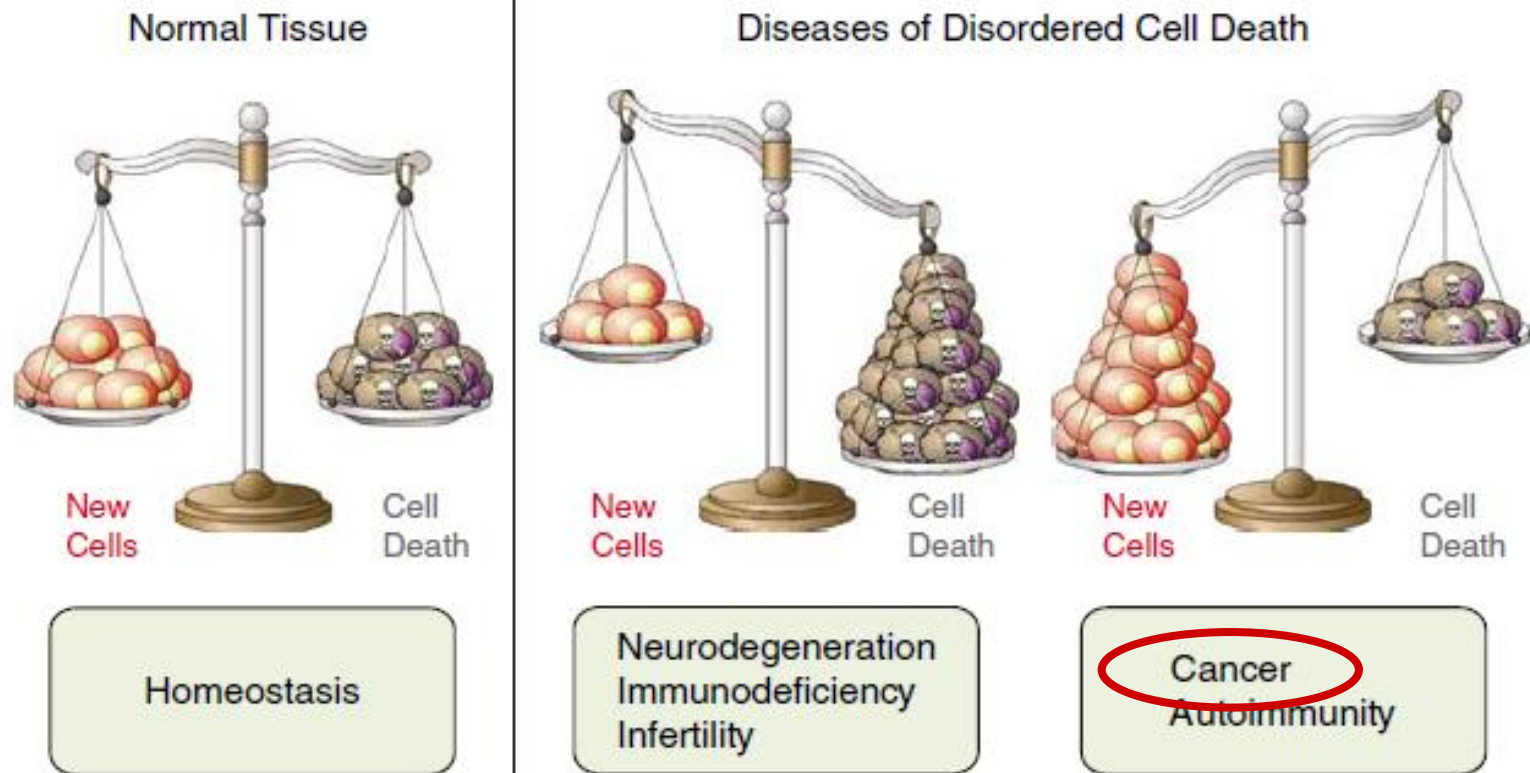
Hlavní biochemické znaky apoptózy

- Aktivace specifických enzymů
 - Proteázy - **kaspázy**, štěpení strukturně a funkčně důležitých proteinů v buňce
 - **Nukleázy**- specifická fragmentace jaderné DNA
- Aktivace/relokalizace specifických proteinových regulačních molekul
- Nutné dodání energie ve formě **ATP**
- **Změny symetrie membrán**

Apoptóza versus proliferace

- Pro udržení homeostázy organismu je nutná dokonalá rovnováha mezi procesy proliferace a apoptózy
- Porušení této rovnováhy má dalekosáhlé důsledky, které se odrazí na zdraví organismu
- Obzvláště nutné pro intenzívné proliferující tkáně (krev, střevo...)

Deregulovaná buněčná smrt narušuje rovnováhu, resulting in onemocnění - předčasná ztráta nebo nadměrné přežívání buněk



Apoptóza a nádorová onemocnění

- Charakteristický znak nádorových buněk - deregulace apoptózy - omezení spontánní apoptózy, rezistence k působení induktorů apoptózy („chybný apoptotický program“)
- Nádorová onemocnění - nejvíce zkoumaný typ onemocnění v souvislosti s defekty apoptózy
- Strategie protinádorová terapie - cílené spuštění apoptózy, eliminace nádorových buněk, bez poškození okolní zdravé tkáně organismu

Protinádorová terapie

- Hlavní problémy současné protinádorové terapie:
 - Omezená selektivita, výrazné poškození zdravých tkání organismu
 - Rezistence nádorových buněk

Využití selektivních induktorů vnější apoptotické dráhy - velmi slibné, hlavní kandidát - TRAIL (TNF related apoptosis-inducing factor)

člen rodiny cytokinů tumor necrosis (TNF) factors

Aplikace TRAILu - atraktivní biologický cílený přístup v protinádorové terapii

Poslední dobou se ukazuje, že řada nádorových buněk je rezistentní k apoptóze indukované TRAIlem

správné zacílení protinádorové terapie

Chemoterapeutické látky na bázi platiny

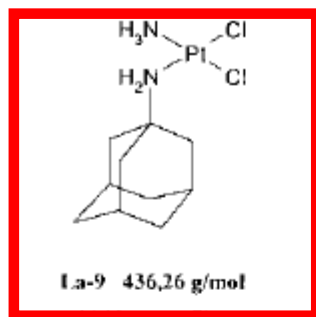
- platinová cytostatika úspěšně používána při léčbě nádorových onemocnění více než 30 let, mechanismus jejich biochemického účinku je však stále ne zcela objasněn
 - Cisplatina, oxaliplatina, karboplatina, nové deriváty...
- Většina těchto látek působí převážně na buňky, které rostou a dělí se, což však nejsou jen buňky nádoru, ale i buňky zdravých tkání
 - Řada nežádoucích vedlejších účinků
 - Omezení selektivita

Mechanismus působení - poškození DNA i jiných struktur buňky, aktivace signálních drah buněčné smrti...

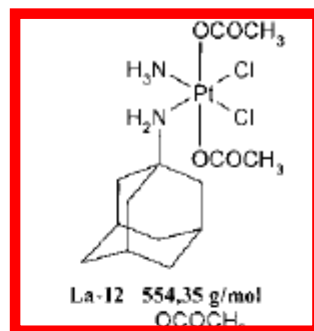
Adamantylaminové Pt(II) a Pt(IV) komplexy

Dvojmocné Pt(II)
(reaktivní s DNA)

LA-9



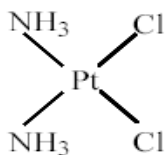
redukce



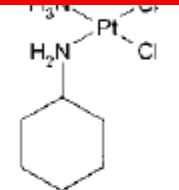
Výhoda: lipofilní

čtyřmocné Pt(IV)
(s DNA nereaktivní)

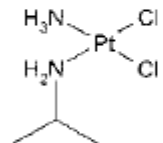
LA-12



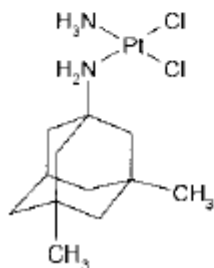
Cisplatina (II)



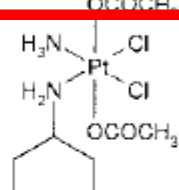
LA-5 382 g/mol



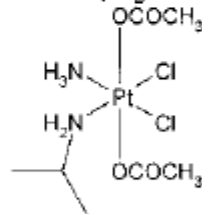
LA-6 344,12 g/mol



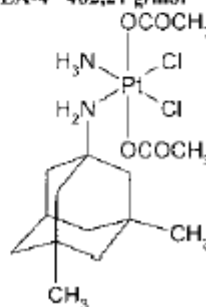
LA-13 464,32 g/mol



LA-2 502,28 g/mol



LA-4 462,21 g/mol



LA-15 582,78 g/mol

JM-216
(1. z řady
v klinickém
zkoušení)

Syntetizované F. Žákem a spol.,
PLIVA – Lachema

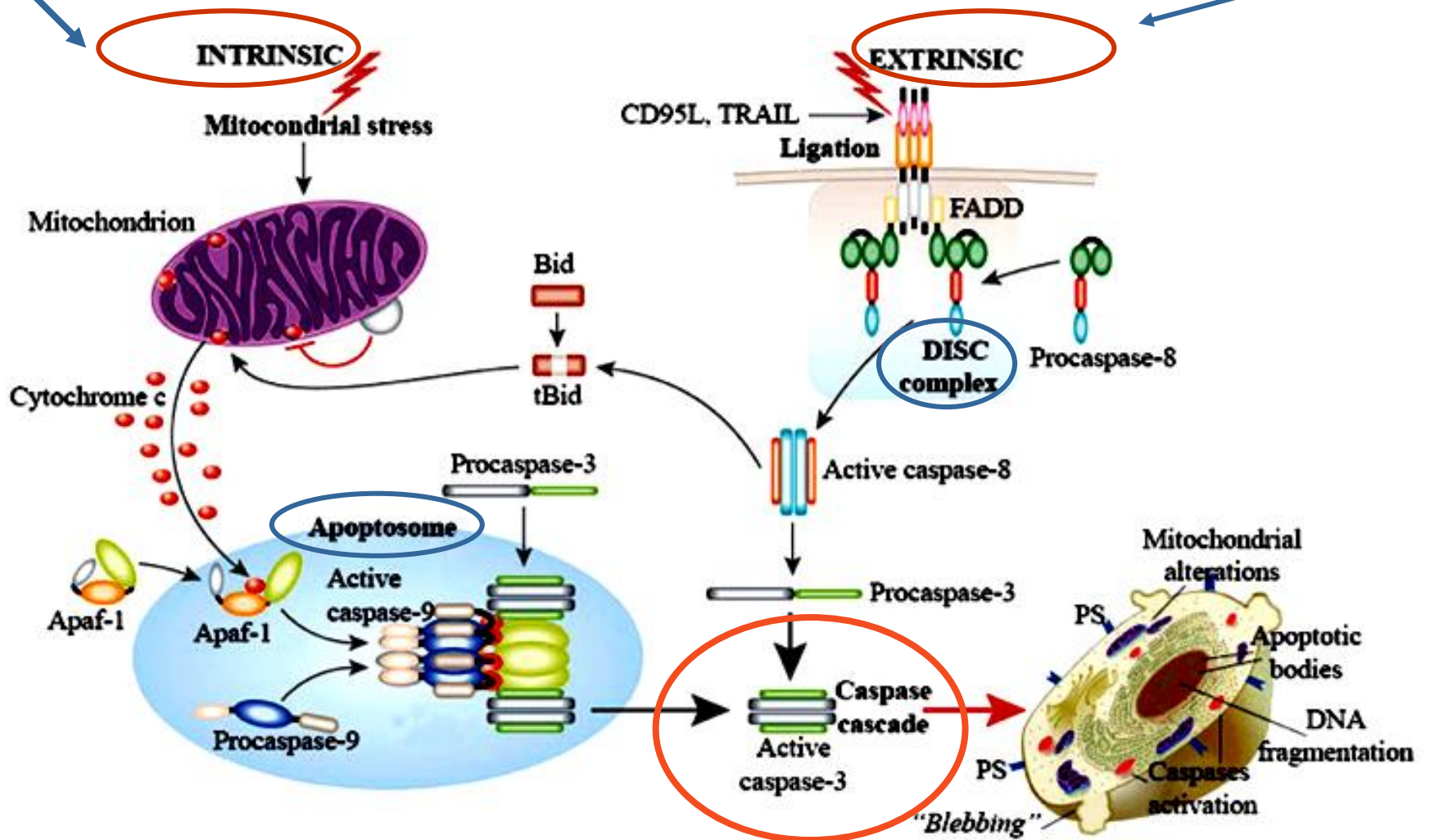
Zak et al., 2004, J Med Chem,

V řadě případů se však ukazuje,
že **monoterapie** využívající
TRAIL je **nedostačující** - velká
šance ve využití
kombinované terapie -
TRAIL + chemoterapeutické látky

Dvě hlavní dráhy aktivace kaspáz a spuštění apoptózy

Chemotherapeutic drugs

TRAIL



Apoptóza vs. léčba nádorového onemocnění

- Možnost spustit apoptózu nádorové buňky je základní podmínkou úspěšné protinádorové terapie
- Řada nádorových buněk je však vůči apoptóze rezistentní
- Je nutné objasnit mechanismy rezistence a překonat ji
 - nová léčiva, kombinovaná terapie

**Cílené spuštění apoptózy -
efektivní a klíčová strategie
protinádorové terapie**

Význam našeho studia

- Snaha pochopit a popsat molekulární mechanismy, které jsou zodpovědné za rezistenci nádorových buněk k apoptóze a používané chemoterapii
- Najít nové účinné látky, které by zcitlivěly nádorové buňky k apoptóze
- Popsat mechanismus působení těchto látek a otestovat jejich účinky na buňkách nádorových a normálních
- Využít výhod kombinované terapie a popsat její efekty s ohledem na úspěšnou aplikaci v protinádorové terapii

Děkuji za pozornost!

RNDr. Alena Hyršlová Vaculová, Ph.D.

vaculova@ibp.cz

The Traditional Healthy Asian Diet Pyramid



Vše, co chcete vědět o lipidech
<http://www.cyberlipid.org/>

Děkuji Vám za pozornost!

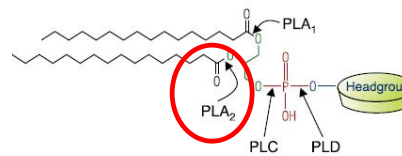
Oddělení cytokinetiky
BFÚ AV ČR v.v.i. Brno



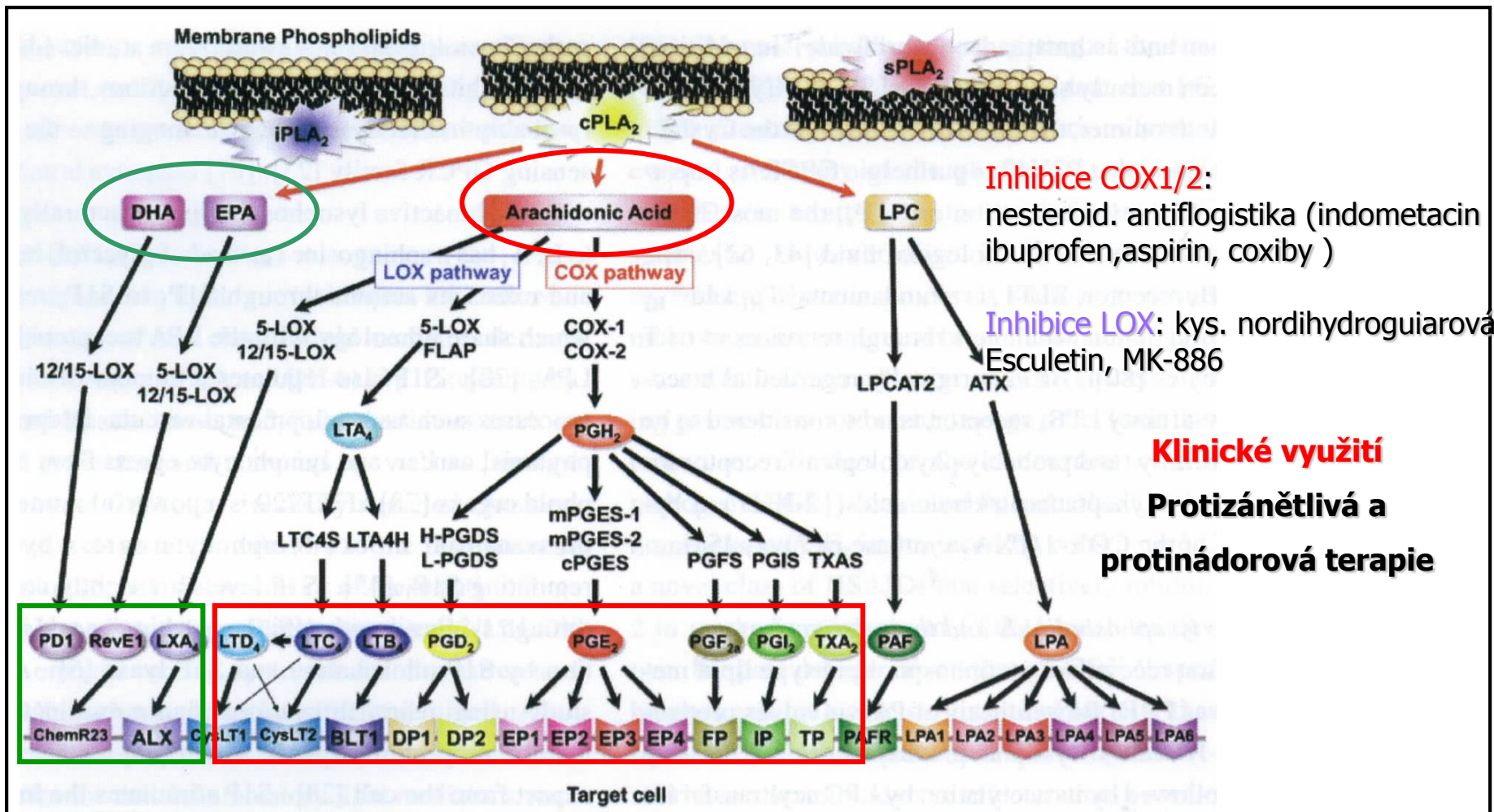
INKORPORACE VNMK DO BUNĚK

- ▶ odráží složení a obsah VNMK v dietě
- ▶ n-6 a n-3 VNMK soutěží o
 - stejné pozice v membránových fosfolipidech
 - stejné metabolizující enzymy

FOSFOLIPID



Headgroup	Phospholipid
OH	PA
choline	PC
ethanolamine	PE
serine	PS
glycerol	PG
inositol	PI
inositolmonophosphate	PIP
inositobisphosphate	PIP ₂
inositoltrisphosphate	PIP ₃



VZNIK LIPIDOVÝCH MEDIÁTORŮ (eikosanoidů) a jejich inhibice