

pojetí přírody, magického idealismu a románu Jindřich z Ofterdingenu.

Závěrečná stovacetistránková textová příloha přináší úryvky z děl a z korespondence J. G. Fichteho, Fr. Hölderlina, F. W. J. Schellinga, F. E. D. Schlegelmachera a Novalise. Nejvíce místa v ní – více než 60 stran – je věnováno Fr. Schlegelovi.

Horynova práce předpokládá čtenáře alespoň trochu obeznámené s kulturním a historickým vývojem Evropy. Na druhé straně autor zasazuje zkoumané problémy do tohoto kontextu tak, že umožňuje poměrně snadnou orientaci v problematice. Práce Dějiny rané romantiky potvrzuje naše tvrzení o jeho širokém záběru. Pohybuje se na pomezí mezi filozofií, religionistikou a dějinami literatury; pro čtenáře bude bezpochyby

I. HOLZBACHOVÁ

*Praha, Vyšehrad 2005, 454 s.
(včetně textových příloh a obr.)

Jan Šmarda, Jana Šmardová: Cílené genetické a epigenetické modifikace leukemických buněk*

Problematika nádorových onemocnění je stále aktuální. V současnosti představují tato onemocnění jednu z hlavních příčin úmrtí v lidské populaci a počet nově diagnostikovaných případů i u nás každoročně narůstá.

Rakovina je jedním z nejtěžších onemocnění známých v klinické medicíně. Podle publikovaných statistických údajů způsobí více než 20% ze všech úmrtí a ve vyspělých zemích je zodpovědná za téměř čtvrtinu výdajů za lékařskou péči. Příčinou abnormální akumulace buněk, neoplázie, se stává porušení rovnováhy mezi buněčnou proliferací a buněčným zánikem. Selháním některého z mechanismů, kterými zdravá buňka přizpůsobuje rychlost svého růstu a dělení potřebám organismu, dochází k nekontrolovatelné buněčné proliferaci, která vede k vy-

tvoření nádorové tkáně. Mezi primární typy poškození genetického materiálu v nádorových buňkách patří poškození genetické informace v kritických lokusech genů, souvisejících přímo s rakovinou, protoonkogenů a nádorových supresorů. Po vzniku nádoru dochází zpravidla ke kumulaci dalších genetických poškození, např. mutací, nebo k aktivaci epigenetických mechanismů, vedoucích k potlačení exprese genů, které jsou významné pro reparaci poškozené DNA.

Pochopení vztahů mezi normální a nádorovou buňkou, odhalení molekulárních mechanismů maligní transformace buňky a funkce onkogenů a nádorových supresorů v těchto procesech, to je úkol řady vědeckých pracovišť na celém světě, kterému je věnováno obrovské úsilí a kterému je věnována i publikace autorů **Jan Šmarda, Jana Šmardová: Cílené genetické a epigenetické modifikace leukemických buněk**, shrnující výsledky experimentů s cílenou supresí onkoproteinu v-Myb v monoblastické leukemické linii BM2.

Suprese transformace v-Myb onkoproteinu byla experimentálně indukována transfekováním lipofekcí cDNA zvolených 9 genů do buněk monoblastické linie BM2 a byly hodnoceny důsledky exprese těchto genů pro fenotyp hostitelských buněk. Pro transfekci byly zvoleny geny kódující transkripční faktory (c-myb, RARa, RXRa, c-jun, c-fos), jejich deriváty (3-R, v-jun, v-fos) a gen pro histonovou acetyltransferázu (CBP), všechny byly začleněny pod kontrolu stejného promotoru.

Z hlediska sledované suprese transformační aktivity v-Myb byly velice zajímavé účinky exprese RARa a RXRa.

RARa a RXRa jsou představitelé dvou rodin jaderných receptorů, které po vazbě se specifickým ligandem, kterým je kyselina retinová (RA), aktivují transkripci svých cílových genů, takže dochází k indukci buněčné diferenciaci. Oba receptory po aktivaci RA indukují diferenciaci monoblastické linie BM2 do stadia makrofágů a proliferace monoblastů byla zablokována ve stadiu G1 buněčného cyklu. Diferenciaci byla doprovázena snížením transkripční aktivity onkoproteinu v-Myb. Antagonistický vztah mezi receptory RA a v-Myb ukazuje na možnost

cíleného vychýlení rovnováhy mezi těmito dvěma proteiny, kdy posílení funkce RAR vede k obnově přirozené diferenciální schopnosti monoblastů a k omezení jejich další proliferace.

Změny genové exprese a její regulace jsou ovlivňovány úrovní aktivace řady transkripčních faktorů, která je do značné míry modulována lokálními změnami chromatinu (především změny acetylace, fosforylace a metylace histonů). Zvláště histonová acetylace hraje významnou úlohu v regulaci hematopoézy. Předpokládá se, že remodelování chromatinu může být signifikantně významné v regulaci proliferace a diferenciace leukemických buněk, a tak se nabízí jako jedna z možností stimulace leukemických buněk nereagujících na přítomnost RA k indukci diferenciace posílením funkce RAR a zvýšením jeho exprese látkami měnícími strukturu chromatinu.

V pozici nového induktoru diferenciace leukemických monoblastických buněk byl testován trichostatin A (TSA), zvyšující míru acetylace histonů s prokazatelně pozitivními výsledky na potlačení transformační funkce onkoproteinu v-Myb.

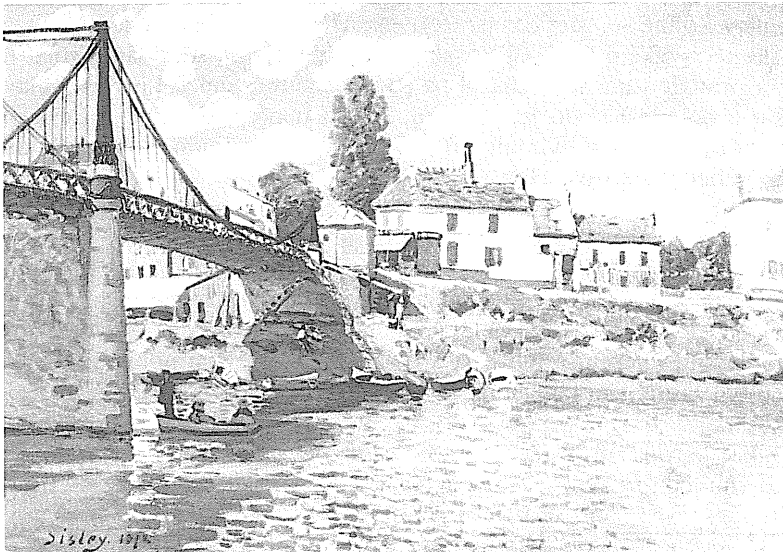
Ektopická exprese genu c-myb v BM2 je kompatibilní s přítomností v-Myb onkopro-

teinu, aniž by došlo k potlačení jeho transformační funkce. Tento náález ukazuje na dominanci onkoproteinu v-Myb ve vztahu k proteinu c-Myb. Pro maligní transformaci buněk není tedy zřejmě podmínkou absence proteinu c-Myb, který se v některých experimentech jevil jako potenciální supresor, ale tato absence c-Myb v transformovaných monoblastech je zřejmě až důsledkem útlumu exprese genu c-myb během diferenciace.

Publikace velice přehlednou a srozumitelnou formou seznamuje čtenáře se společnými výsledky experimentů kvalitních pracovních týmů za poslední roky a naznačuje další směry, kterými se může ubírat lidské poznání v této oblasti tak, aby se možnosti boje člověka s rakovinou dostaly o krok dále. „Pochopení molekulárních mechanismů maligní transformace buňky je první podmínkou pro vypracování účinných protinádorových terapií,“ uvádějí autoři v závěru své práce. S tímto tvrzením nelze než souhlasit.

D. DVOŘÁKOVÁ

* Masarykova univerzita, Sborník prací lékařské fakulty 120, Brno 2005, 95.



A. Sisley: Most u Villeneuve-Le-Garenne, 1872