

Abstrakt

Karcinom vaječníků je závažné a velmi rozšířené gynekologické nádorové onemocnění. V jeho léčbě se jako léčivo první volby používá karboplatina. Avšak, po počáteční terapeutické odpovědi může docházet k relapsu onemocnění s vyvinutou rezistencí vůči karboplatině. Právě **nedostatečná odpověď na léčbu a chemorezistence bývá častým důvodem vysoké mortality v rámci tohoto onemocnění.**

Dráhy odpovědné za opravu poškozené DNA mají význam v terapeutické odpovědi na karboplatinu a taktéž ve vzniku rezistence. Obnova funkce dráhy homologní rekombinace v nádorech je klíčovým mechanismem získané rezistence vůči platinovým derivátům. Na základě těchto poznatků jsme vypracovali hypotézu, že inhibicí homologní rekombinace by bylo možné zvýšit citlivost na karboplatinu. Z tohoto důvodu je hlavním cílem naší práce definovat roli oprav dvouřetězcových zlomů v odpovědi na chemoterapii u karcinomu vaječníků. Protein MRE11 je součástí komplexu MRN, který se účastní opravy dvouřetězcových zlomů. Pomocí mirinu, farmaceutického inhibitoru MRE11, jsme se snažili zjistit vliv homologní rekombinace na účinek karboplatiny a také její roli v získané rezistenci.

V praktické části práce jsme pomocí biostatistické analýzy ozřejmili asociaci mezi zvýšenou expresí MRE11 a horším přežíváním pacientů s diagnostikovaným karcinomem vaječníků. V rámci *in vitro* funkčních analýz jsme testovali jak samostatný, tak i kombinovaný účinek karboplatiny a mirinu na buněčnou linii OVCAR3 a rezistentní linii, vytvořené na Oddělení molekulární biologie nádorů (ÚEM AVČR, v. v. i.). Naše výsledky ukázaly, že kombinovaná aplikace karboplatiny s mirinem vede k snížené buněčné proliferaci a růstu, a vyšší akumulaci DNA poškození než po samostatní aplikaci karboplatiny. Po našich pokusech na rezistentní linii jsme zjistili, že kombinovanou aplikací karboplatiny a mirinu dochází k snížení buněčného růstu. Získané výsledky naznačují, že inhibice homologní rekombinace pomocí inhibitoru MRE11 vede k zvýšené citlivosti nádorových buněk vůči účinkům karboplatiny jak u senzitivní buněčné linie, tak u buněčné linie se získanou rezistencí.

Klíčové slova: ovariální karcinom, mirin, karboplatina, chemoterapeutická rezistence, homologní rekombinace, odpověď na DNA poškození