

ABSTRAKT

Navzdory velkému úsilí je hlavní překážkou léčby rakoviny nízká odpověď na konvenční chemoterapeutika a/nebo rezistence. Chemorezistence způsobuje relaps rakoviny a tvorbu metastáz, což dramaticky ztěžuje prognózu pacientů. Odhaduje se, že přibližně 90 % úmrtí na rakovinu lze přímo či nepřímo přičíst chemorezistenci. Existuje několik vnitřních nebo získaných buněčných mechanismů chemorezistence nádorů, přičemž jedním z klíčových viníků ovlivňujících odpověď nádorových buněk na chemoterapeutika je oprava DNA. To vychází ze základního principu jejich působení, neboť většina chemoterapeutik je navržena tak, aby zvyšovala poškození DNA a inhibovala její opravu nebo odpověď na poškození DNA, což v konečném důsledku vyvolává smrt maligních buněk. Pochopení složitých mechanismů opravy DNA a její regulace je proto nezbytné pro cílenější a účinnější léčbu pacientů s rakovinou.

V této disertační práci jsme se pokusili objasnit některé regulační mechanismy opravy DNA a jejich vliv na odpověď na konvenční chemoterapeutika. Potvrdili jsme, že jednonukleotidové polymorfismy ve vazebných místech mikroRNA v DNA reparačních genech mohou ovlivňovat přežití pacientů a jejich odpověď na protinádorovou léčbu. Zkoumali jsme roli miR-140 u kolorektálního karcinomu a zjistili jsme, že miR-140 zlepšuje odpověď na oxaliplatinu prostřednictvím inhibice MRE11, důležitého proteinu při opravě dvouřetězcových zlomů DNA. Zkoumali jsme také vliv inhibice MRE11 pomocí Mirinu a pozorovali jsme zvýšení cytotoxických účinků karboplatiny na buňky karcinomu vaječnicků, a dokonce opětovnou senzibilizaci rezistentní buněčné linie na karboplatinu. Vytvořili jsme také buněčnou linii kolorektálního karcinomu rezistentní na 5-FU a prokázali jsme klíčovou roli dysregulace genů pro opravu DNA a odpověď na poškození při vzniku chemorezistence na 5-FU. Kromě toho jsme se také zajímali o kombinovanou léčbu konvenčními chemoterapeutiky a přírodními látkami s cílem zvýšit jejich účinnost. Analyzovali jsme účinek extraktu *Ganoderma Lucidum* a potvrdili jeho posilující účinek na účinnost 5-FU u kolorektálního karcinomu *in vitro* i *in vivo*.

Věříme, že naše výsledky mohou přispět k lepšímu pochopení molekulárních mechanismů rezistence a citlivosti na chemoterapeutika u různých typů rakoviny, což může v konečném důsledku vést k lepší odpovědi a výsledku léčby onkologických pacientů.