

Abstrakt

Oxysteroly jsou oxidované deriváty cholesterolu, které hrají významnou roli v patogenezi řady onemocnění, včetně nádorových. Ovlivňují procesy jako je buněčná proliferace, apoptóza, či migrace buněk a mohou také ovlivňovat účinnost některých protinádorových léčiv. Jejich hladina může být rovněž asociována s prognózou onkologických pacientů. Předkládaná dizertační práce shrnuje studie, které na různých úrovních rozšiřují znalosti o významu oxysterolů u karcinomu prsu.

V první studii jsme se zaměřili na analýzu genové exprese klíčových faktorů signální dráhy oxysterolů na prognózu pacientek s estrogen receptor (ER) pozitivním typem karcinomu prsu. V rámci výsledků této analýzy jsme odhalili souvislost exprese některých genů s klinicko-patologickými daty pacientek, jako je například stádium dle TNM klasifikace, či stupeň diferenciaci onemocnění. Dále jsme odhalili asociaci mezi expresí genu *ABCG2* a bezpříznakovým přežíváním pacientek. Avšak pro ostatní geny bude jejich případný prognostický potenciál vyžadovat ověření na rozsáhlejší kohortě pacientek.

Druhá studie měla za úkol stanovení hladiny sedmi oxysterolů v plasmě pacientek s ER pozitivním karcinomem prsu. Výsledkem této studie byla asociace hladiny některých oxysterolů s velikostí, či stádiem nádoru. Vyšší hladina cholestan-3 β ,5 α ,6 β -triolu byla potom asociována s horší prognózou a kratším bezpříznakovým přežíváním pacientek, zejména u skupiny léčené pouze tamoxifenem.

Poslední studií této dizertační práce byla *in vitro* analýza zaměřená na vliv 7-ketocholesterolu na ER pozitivní i ER negativní buněčné linie karcinomu prsu. V tomto případě jsme zjistili, že 7-ketocholesterol může ovlivňovat účinnost tamoxifenu v závislosti na ER pozitivitě/negativitě buněčné linie a dále také migrační potenciál studovaných buněčných linií bez ohledu na jejich ER status. Analýza genové exprese ukázala na odlišnou regulaci enzymu *CYP11B1*, která byla následně potvrzena také na proteinové úrovni.

Výstupy této dizertační práce tak přináší nové poznatky o prognostickém potenciálu exprese genů oxysterolové dráhy, či rozšiřují dosavadní poznatky vztahu mezi hladinou oxysterolů a např. přežíváním pacientek s karcinomem prsu. Ukazují také dosud nepopsaný účinek 7-ketocholesterolu, jehož role může být významná v hormonální terapii karcinomu prsu a který je kandidátním oxysterolem pro navazující studie.