

Zhruba jeden ze tří lidí čelí v průběhu života nádorovému onemocnění a zhruba každý šestý člověk nádorovému onemocnění podlehne. Nejčastěji diagnostikovaný typ nádoru u žen v celosvětovém měřítku je nádor prsu, přibližně postihne 2,2 milionů žen a má na svědomí 685 tisíc úmrtí ročně.

Navzdory pokrokům v diagnostice, molekulární biologii a vývoji nových léčiv za účelem personalizované medicíny, úmrtnost způsobená nádory prsu zůstává stejná. Pacienti neodpovídají na léčbu v důsledku rezistence na použitá léčiva. Obecně rozeznáváme mezi nádory již primárně rezistentními vůči léčbě medikamenty (přirozená rezistence) anebo se může rezistence vyvinout u nádoru, který byl na danou léčbu původně odpovídající (získaná rezistence).

Tato dizertační práce se zabývá mechanismy získané rezistence k taxanům u buněk nádorů prsu. Pokusili jsme se objasnit mechanismy účastníci se rezistence k paclitaxelu a derivátu paclitaxelu Stony Brook Taxane 0035 (SB-T-0035) a jak tyto mechanismy můžeme překonat.

Podařilo se nám identifikovat suspektní geny s rozdílnou expresí na úrovni proteinu mezi buňkami nádorů prsu senzitivními a rezistentními k taxanům. Mezi těmito geny jsme objevili univerzální transportér P-glykoprotein (kódovaný genem *ABCB1*) asociovaný s mnohočetnou lékovou rezistencí. P-glykoprotein se ukázal být nezbytný pro rezistenci k paclitaxelu a derivátu SB-T-0035.

Další geny vykazující změnu v expresi na úrovni proteinu byly primárně lokalizovány na chromosomu 7 v blízkosti lokusu genu *ABCB1*. Příkladem je gen kódující protein interagující s hormonem štítné žlázy 6 (*TRIP6*). Zjistili jsme, že v buňkách MCF-7 senzitivních i rezistentních k taxanům je zvýšená exprese genu *TRIP6* dána aktivním elementem responsivním pro cyklický AMP, hypomethylací proximálního promotoru genu *TRIP6*, absencí miRNA-138-5p regulující gen *TRIP6* a amplifikace lokusu genu *TRIP6*.

Taxanové deriváty druhé generace reprezentované taxoidem SB-T-1216 jsou schopné překonat rezistenci k taxanům zprostředkovanou transportérem *ABCB1*. Domníváme se, že deriváty s modifikacemi na C3' a C3'N pozicích hůře interagují s aminokyselinovými zbytky ve vazebné kapse transportéru *ABCB1*.

Závěrem lze říct, že transportér *ABCB1* má zásadní roli v rezistenci vůči taxanům *in vitro*. Deriváty taxanu nesoucí C3' a C3'N modifikace, mohou překonat rezistenci zprostředkovanou *ABCB1*. Kromě toho, když je *ABCB1* amplifikován, mohou být společně selektovány geny proximální k *ABCB1*, jejichž příkladem je gen CRE-stimulovaný gen *TRIP6*.