

1. Abstrakt

Ačkoliv první platinová sloučenina, cisplatina, byla poprvé popsána již v roce 1845, její biologická aktivita byla objevena o více než 100 let později. Od té doby je cisplatina a její klinicky využívané analogy karboplatina a oxaliplatina široce používána pro léčbu mnoha lidských karcinomů. Mezi ně patří zejména ovariální, cervikální, renální a nemalobuněčný plicní karcinom, karcinom hlavy a krku, prsu, tlustého střeva, žaludku, sarkom a lymfom. Bohužel je léčba často doprovázena vážnými nežádoucími účinky, ze kterých nefrotoxicita, periferní neurotoxicita a útlum kostní dřeně patří mezi ty nejzávažnější. Další významnou překážkou v jejich klinickém využití je vznik lékové rezistence. Tato práce hodnotí možné mechanismy vzniku rezistence na platinové sloučeniny. Jsou rozmanité a zahrnují (i) sníženou akumulaci platinových sloučenin způsobenou influxními (Aquaporin 9, CTR1, OCT1, OCT2) a efluxními (ATP7A, ATP7B, ABCG2) transportéry; (ii) zvýšenou detoxifikaci pomocí thiolových sloučenin glutathionu a metallothioneinu; (iii) zvýšenou schopnost opravovat jaderná poškození (NER, MMR a homologní rekombinace), zvýšenou toleranci k jaderným poškozením (Replicative bypass), inhibici pro-apoptických faktorů (kaspáza-3, -8, Fas a další) a nebo zvýšenou expresi inhibitorů apoptózy (XIap, Bcl-2, Bcl-xL). Některé z těchto mechanismů se zdají být pro vznik rezistence na platinová cytostatika klíčové, avšak význam většiny z nich je nejasný. Pro objasnění toho, jakou měrou se podílejí na rezistenci nádorů vůči platinovým cytostatikům a jak ovlivňují účinnost těchto léčiv v protinádorové terapii musí být provedeny další studie.