

Souhrn

Disertační práce se zabývá chemorezistencí dětských nádorových onemocnění a detekcí cytogenetických změn, které s ní souvisí. Ovlivnění rizikových forem dětských nádorů vyžaduje použití vysokých dávek chemoterapie, která může vést ke vzniku chemorezistence. Průkaz chromozomálních aberací může přispět k určení prognózy a predikce efektu léčby chemorezistentních nádorů.

Většinu výsledků jsme získali studiem neuroblastomu (NBL). Ostatní prezentované výsledky pak představují genetické změny u Ewingova sarkomu a u dětských feochromocytomů. Ke studiu chromozomálních aberací byly použity metody komparativní genomová hybridizace (CGH) a array CGH doplněné o vyšetření mnohobarevnou nebo interfázní fluorescenční hybridizací *in situ*. Změny v expresi na úrovni mRNA byly vyšetřeny expresní čipovou analýzou doplněnou o kvantitativní polymerázovou řetězovou reakci, změny v expresi proteinu byly vyšetřeny pomocí western blottingu nebo průtokovou cytometrií.

Předkládaná disertace je komentovaný soubor šesti publikací. Studium chromozomálních aberací Ewingových sarkomů představuje literární rešerši doplněnou o vlastní výsledky. Práce týkající se feochromocytomů je jedním z největších souborů podrobně geneticky vyšetřených dětských feochromocytomů. Nejobsáhlejší část se zabývá cytogenetickými změnami u NBL. Dlouhodobou kultivací s ellipticinem jsme připravili rezistentní linii a porovnali jsme jí s linií mateřskou. Detekovali jsme cytogenetické změny, změny exprese mRNA a vybraných proteinů. Bylo zjištěno, že ABC transportéry se neuplatňují v chemorezistenci k ellipticinu, naopak významná je upregulace topoizomeráz a Bcl-2. Poslední část se týká amplifikace onkogenu *MYCN* - nejdůležitějšího prognostického znaku u NBL. Detekovali jsme změny v počtu kopií a změny exprese *MYCN* při kultivaci s cytostatiky. Jako první jsme prokázali cytostatiky indukované vypuzování amplifikovaných kopií z homogenně se barvících oblastí chromozómů. Navíc jsme zjistili, že po dlouhodobé kultivaci s cytostatikem se zvyšuje exprese *MYCN*, kterou tak lze považovat za charakteristiku chemorezistentních NBL buněk. Tyto výsledky mohou být klinicky významné, protože v terapii NBL se uvažuje o využití *MYCN* jako cíle biologické léčby.

Výsledky prezentované v této práci rozšiřují poznatky o genetických změnách a mechanismech chemorezistence u dětských nádorových onemocnění. Práce potvrzuje, že chemorezistence nádorových buněk je podmíněna komplexem mechanismů, které se vzájemně doplňují. Z tohoto důvodu bude k jejich překonání nutný komplexní přístup.