

ABSTRAKT

Změny v regulaci apoptózy a buněčného cyklu se uplatňují při vzniku nádoru, při jeho progresi i při rezistenci k protinádorové léčbě. Cílem této práce bylo stanovit význam kaspáz buněčné smrti a regulátorů cytokineze jako možných prognostických a prediktivních markerů u pacientek s karcinomech prsu.

Kromě stanovení transkriptu vybraných genů v nádorových a kontrolních tkáních získaných od pacientek s karcinomech prsu jsme se zaměřili na význam alternativních sestřihových variant kaspáz a jejich potenciální geneticky podmíněnou regulaci. Získaná data jsme hodnotili v souvislosti s klinicko-patologickou charakteristikou nádorů, délkou přežívání pacientek bez návratu onemocnění a s odpovědí pacientek na neoadjuvantní chemoterapeutickou léčbu. Součástí práce bylo stanovení expresních hladin na proteinové úrovni a ověření významu vybraných kandidátů pro účinek chemoterapie pomocí funkční studie.

Hladiny transkriptu kaspáz 2, 3, 7, 8, 9 a 10, specificky detekovaných sestřihových variant kaspáz 2S, 2L, 3A a B, 3S, 9A, 9B a 8L, a hladiny transkriptu regulátorů cytokineze KIF14 a CIT v karcinomech prsu nesouvisely s délkou bezpříznakového přežívání pacientek ani s odpovědí pacientek na neoadjuvantní léčbu. Zvýšená exprese alternativní antiapoptické varianty kaspázy 9B na úkor hlavní proapoptické varianty 9A, hodnocena jako poměr těchto variant, souvisela s kratší dobou bezpříznakového přežívání pacientek léčených následně adjuvantně chemoterapií. Haplotyp polymorfismů rs4645978-rs2020903-rs4646034 v genu *CASP9* navíc souvisel s hladinami transkriptu kaspázy 9 a expresí receptorů pro progesteron a HER2 v karcinomech prsu. Vysoká exprese PRC1 v karcinomech prsu souvisela s kratším bezpříznakovým přežíváním nijak selektovaných pacientek. Nicméně vysoké hladiny PRC1 v nádorech s nejvyšší pravděpodobností neovlivňují účinek léčby chemoterapií založenou na taxanech.

Vysoká exprese PRC1 v karcinomech prsu je faktorem špatné prognózy nezávisle na podtypu karcinomu nebo léčbě. Poměr sestřihových variant kaspázy 9 by měl být dále studován jako možný prognostický a prediktivní faktor u pacientek léčených chemoterapií.