

Karcinom prsu je nejčastějším nádorovým onemocněním žen u nás i ve světě. Jednou z překážek úspěšné léčby je mnohočetná léková resistance. Může být způsobena různými faktory, jako jsou nadměrná exprese ABC transportérů nebo nedostatečná exprese SLC transportérů, působení enzymů metabolizujících léčiva, variabilita cílů cytostatik, selhání apoptózy nebo zvýšená kapacita reparačních genů. Cílem této práce bylo hledat vztahy genů transportu a metabolismu s prognózou nebo odpovědí na léčbu pacientek s karcinomem prsu. Z hlediska preventivní medicíny je tento cíl klíčový pro naplnění potřeby jak sekundární, tak i terciární prevence nádorových onemocnění, tj. hledat způsoby, jak zvolit optimální léčbu, zabránit progresi onemocnění do obtížně léčitelných stádií a eliminovat vedlejší účinky léčby.

Expresní profil kazetových transportérů vázajících ATP (ABC, 49 genů), cytochromů P450 (CYP, 10 genů), aldoketoreduktáz (AKR, 13 genů) a karbonylreduktázy 1 byl sledován v nádorové tkáni a v okolní nenádorové kontrolní tkáni pacientek s karcinomem prsu léčených neoadjuvantní chemoterapií. Vybrané geny byly na základě rozdílné exprese mezi nádorovou a kontrolní tkání a na základě vztahů s klinickými daty stanoveny na nezávislém adjuvantně léčeném souboru pacientek a protein v nádorové tkáni byl potvrzen pomocí imunoblotingu. U vybraných kandidátních genů byla prostudována genetická variabilita.

Naprostá většina genů byla deregulována v nádorech oproti kontrolní nenádorové tkáni. Byla nalezena řada statisticky významných vztahů hladin transkriptu v nádorové tkáni s prognostickými znaky pacientek. K nejvýznamnějším patří vztah genů ABCA12, ABCA13, ABCD2, AKR1C1, AKR1C2 a CYP2W1 s odpovědí na neoadjuvantní léčbu. AKR1C2, AKR7A3, CYP3A4 a CYP2B6 souvisely s přežíváním bez příznaků onemocnění a geny ABCC1, ABCC8, AKR7A3 a CYP2B6 souvisely s expresí hormonálních receptorů v obou skupinách pacientek. V nukleotidové vazebné doméně 1 genu *ABCC1* byly nalezeny polymorfismy ovlivňující dobu bezpříznakového přežívání pacientek a v genech *ABCC8* a *ABCD2* byly cíleným exomovým sekvenováním nalezeny dosud neznámé varianty, u kterých byl *in silico* předpovězen funkční význam.

Nově odhalené potenciální kandidátní geny a genetická variabilita v těchto genech mohou být klinicky významné. Některé z těchto genů mohou pravděpodobně ovlivňovat prognózu nebo odpověď pacientek na léčbu. Námi nalezené potenciální biomarkery prognózy a predikce účinků chemoterapie by měly být dále sledovány v navazujících studiích preklinického charakteru, kde by byl vyhodnocen jejich klinický význam a odhalen mechanismus působení.