

Abstrakt

Rezistence k tamoxifenu, léčivu používaném v adjuvantní terapii při hormonální léčbě rakoviny prsu, představuje závažný klinický problém. Přestože byly popsány a intenzivně studovány různé mechanismy vedoucí k rezistenci k tamoxifenu, u značného počtu pacientů se objeví rezistence na terapii a následná recidiva.

Ukázalo se, že léčba tamoxifenem obohacuje nádory o nádorové buňky podobné kmenovým bunkám, které jsou přirozeně rezistentní a mají schopnost sebeobnovy a potenciál vytvářet sekundární nádory. Metabolická plasticita, změněný metabolismus železa a zvýšená exprese ABC transportérů jsou další faktory důležité při udržování fenotypu rakovinných kmenových buněk. Z tohoto důvodu jsme zkoumali výše uvedené mechanismy v dvou *in vitro* modelech tamoxifen rezistentních buněčných linií (Tam5R), které jsme zavedli.

Ukazujeme, že Tam5R buňky mají dramaticky rozložené a méně aktivní mitochondriální superkomplexy a vyšší hladinu mitochondriálního superoxidu spolu s fragmentovanou mitochondriální sítí. Taková dysfunkce mitochondrií vede k aktivaci AMPK signální dráhy a metabolickému posunu směrem ke glykolýze. Navíc buňky bez funkčních mitochondrií ($\rho 0$ buňky) jsou signifikantně více rezistentní k tamoxifenu, což podporuje úlohu mitochondrií v rezistenci k tamoxifenu.

Naše analýza odhalila signifikantní změny u Tam5R v proteinech účastnících se příjmu železa, jeho skladování, exportu, regulaci jeho vnitrobuněčné hladiny a dále proteinů podílejících se na skládání železo-sirných (Fe-S) klastrů a odpovědi buněk na hypoxii. Kromě toho jsme detekovali méně zabudovaného ^{55}Fe do mitochondriálních proteinů obsahujících železo. Naše data tak ukazují, že změny v metabolismu železa a jeho utilizaci by mohly být spojeny s rezistentním fenotypem.

Dále jsme popsali změny v expresním profilu ABC transportérů, proteinů přispívajících k mnohočetné lékové rezistenci. Popsali jsme identické změny na úrovni proteinu u ABCC5, ABCG1 a ABCF2 v obou rezistentních liniích, což ukazuje na jejich možnou roli v rezistenci k tamoxifenu.

Klíčová slova: rakovina prsu, rezistence k tamoxifenu, mitochondrie, metabolismus železa, ABC transportéry