

## Souhrn

Karcinom ovarií je heterogenní skupinou onemocnění zpravidla epiteliálního původu. Naprostá většina diagnostikovaných případů je tzv. high-grade serózní karcinom, který tvoří přes 80 % všech odhalených případů. Karcinom ovarií je jednou z nejčastějších příčin úmrtí žen na gynekologické malignity. Hlavními příčinami vysoké úmrtnosti je diagnostika onemocnění až v pozdějších fázích onemocnění z důvodu dlouhodobého bezpříznakovému průběhu. Druhou důležitou příčinou je rozvoj mnohočetné rezistence k podávané léčbě, která je stále u většiny pacientek založena na kombinaci paklitaxelu a platinových derivátů – cisplatina či karboplatina. Toto jsou jedny z důvodů, které motivují vědce k hledání nových biomarkerů, které by mohly pomoci odhalit onemocnění v brzkých stádiích, nebo sledovat úspěšnost léčby a předpovědět rozvoj rezistence. Molekulární charakterizace nádorových onemocnění obecně může také objevit nové terapeutické cíle. Rozvoj rezistence, k již existujícím léčivům podněcuje směřování vědců k přípravě nových léčiv, které by byly zejména účinné proti již rezistentním nádorům.

Hlavním cílem předkládané práce bylo rozšířit informace o molekulárním profilu karcinomu ovarií, odhalit prognostické a prediktivní molekulární biomarkery ovariálního karcinomu a identifikovat geny hrající roli ve vzniku a rozvoji mnohočetné lékové rezistence. Dalším neméně důležitým cílem práce bylo studium účinnosti nových taxanových derivátů – tzv. Stony Brook taxanů potenciálně účinných v terapii rezistentních forem nádorů.

Při studiu molekulárního profilu ovariálního karcinomu byla zjištěna souvislost expresních hladin membránových ABC transportérů, hráčů v rozvoji rezistence, se specifickou citlivostí na podávanou chemoterapii. Konkrétně senzitivní status vůči chemoterapii a delší doba do progresu byly spojeny se sníženou expresí ABC transportérů – *ABCC4*, *ABCC10*, *ABCD3*, *ABCE1*, *ABCF1*, *ACBF2* a *ABCF3*. Oproti tomu rezistentní status k chemoterapii byl spojen se zvýšenou expresí *ABCB1*, *ABCG2* a sníženou expresí *ABCB11*. Pacientky s tímto expresním profilem rychleji progradovaly.

Komplexní analýza molekulárního profilu (expresní, metylační profil a genetická variabilita) DNA reparačního systému ukázala zajímavé kandidáty pro další studie v rozvoji rezistence k taxanům a platinovým derivátům. Analýza odhalila vzájemný vztah genů *XPC-PRKDC-FAAP20* a *BRCA1-RAD9A-RBBP8* ve spojitosti s odpovědí na chemoterapii. Taktéž vyšší hladina metylace genu *RAD50* byla pozorována u pacientek s rezistentním statutem na chemoterapii. Přítomnost somatických mutací v genech *XPC* a *PRKDC* významně zhoršovala celkové přežívání pacientek. Mimo jiné s přítomností peritoneálních metastáz byla

spojena vyšší exprese genu *DUT*. High-grade serózní subtyp byl spojen s vyšším výskytem mutací v genu *TP53*, oproti ostatním subtypům karcinomu ovarií.

V druhé části práce zaměřené na nová experimentální léčiva byla analýzou účinnosti nových taxanových derivátů, ať druhé (SB-T-1214 a SB-T-1216), tak zejména třetí generace (SB-T-121402, SB-T-121605, SB-T-121606) zjištěna vyšší efektivita oproti paklitaxelu v *in vitro* modelu karcinomu ovarií. V porovnání s paklitaxelem nové taxany skoro více jak 50x indukovaly zastavené buněk v G2/M fázi buněčného cyklu a jejich intracelulární koncentrace také byla výrazně vyšší v porovnání s paklitaxelem. Nejstabilnější efekt byl pozorován u taxanů SB-T-121605 a SB-T-121606. Efektivita SB-T-121605 a SB-T-121606 byla pozorována rovněž v *in vivo* modelu rezistentního karcinomu ovarií, kde jejich aplikace vedla ke zpomalení růstu nádorů a u vyšší koncentrace SB-T-121606 (3 mg/kg) v kombinaci s paklitaxelem i ke zmenšení velikosti nádoru.

Z dalších kandidátních molekul se jako nejslibnější kandidát pro další detailnější studie ukázal být CPS1 (carbamoyl-phosphate synthase 1), mitochondriální enzym účastnící se močovinného cyklu. Expresse CPS1 bývá často zvýšena v nádorové tkáni a zejména u rezistentních nádorů. V naší studii byla vysoká expresse *CPS1* ve vzorcích nádorové tkáně karcinomu ovarií signifikantně asociována s kratším časem do progresu pacientek, mohl by teda být potenciálně využit jako prognostický biomarker. Expresse CPS1 byla navíc ovlivňována podáváním taxanů. Na našich *in vitro* a *in vivo* rezistentních modelech karcinomu ovarií docházelo k signifikantnímu snížení exprese CPS1 po podání nových taxanových derivátů třetí generace – SB-T-121605 a SB-T-121606.

Molekulárně-genetické analýzy odhalily kandidátní molekuly z řady ABC transportérů a DNA reparačního systému pro detailnější studie jejich funkce v rozvoji mnohočetné lékové rezistence. *In vitro* a *in vivo* experimenty ukázaly účinnost nových taxanových derivátů v modelu paklitaxel rezistentního karcinomu ovarií oproti paklitaxelu.

**Klíčová slova:** karcinom ovarií, mnohočetná léková rezistence, biomarker, léčebná odpověď, taxany