

## ABSTRAKT

Neuroblastom (NB) je maligní embryonální nádor periferního sympatického nervového systému odvozeného od neurální lišty a nejčastější nádor u dětí do jednoho roku života. Pokud je amplifikován protoonkogen *MYCN* u NB vysokého rizika, současná protinádorová terapie selhává zejména kvůli vzniku rezistence. Ellipticin (ELLI) je potenciální kancerostatikum, jehož cytotoxický účinek je založen především na inhibici topoisomerasy II, interkalaci do struktury dvojšroubovice DNA a tvorbě aduktů s DNA po enzymatické aktivaci cytochromy P450, peroxidasami, sulfotransferasami a N,O-acetyltransferasami.

Dlouhodobá kultivace buněčné linie UKF-NB-4 s ellipticinem vedla ke vzniku rezistence, která je multifaktoriální. (i) Ukazuje se, že ELLI není z linie rezistentní na ELLI (UKF-NB-4<sup>ELLI</sup>) vylučován jako doxorubicin při vzniku rezistence v UKF-NB-4, ale je transportován z jádra a sekvestrován v intracelulárních kompartmentech. Cytotoxicitu ELLI také snižuje (ii) nízké intracelulární pH v UKF-NB-4<sup>ELLI</sup> a (iii) snížená exprese topoisomerasy II. (iv) Expese enzymů aktivujících ELLI zůstala nezměněná na úrovni mRNA detekované metodou „DNA microarray“, pomocí qRT-PCR již však byla pozorována zvýšená expese enzymů aktivujících ELLI cytochromu P450 3A4 a cyklooxygenasy-1. Navíc expese cytochromu b<sub>5</sub> se zvýšila, čímž se zvyšuje účinnost aktivace ELLI pomocí enzymů cytochromů P450 1A1/2 a 3A4. (v) Expese protoonkogenu *MYCN* se sice snížila, po dlouhodobější kultivaci UKF-NB-4 s ELLI ale došlo k narušení zpětnovazebné autoregulace expese *MYCN* a je indukována translokace proteinu *MYCN* zpět z cytosolu do jádra. (vi) Dochází také ke snížení apoptózy indukované ELLI a ke snížení proliferace. Zároveň buňky linie UKF-NB-4<sup>ELLI</sup> částečně diferencují. (vii) Linie UKF-NB-4<sup>ELLI</sup> navíc indukuje angiogenezi a má vyšší metastatický potenciál než parentální linie UKF-NB-4.

Pomocí expresního profilu linie UKF-NB-4<sup>ELLI</sup> vůči parentální linii lze tedy zjistit, že přístup ELLI k cílům svého cytotoxického účinku je omezen, zároveň je podpořen maligní fenotyp UKF-NB-4<sup>ELLI</sup>. Překvapivě expese enzymů aktivujících ellipticin se nesnížila a u některých se dokonce zvýšila.

**Klíčová slova:** neuroblastom, ellipticin, mechanismus rezistence, expresní profilování, protinádorové léčivo