

Abstrakt

Nádory prsu jsou nejčastějšími malignitami postihujícími ženskou populaci jak u nás, tak i ve světě. Léčba tohoto onemocnění zahrnuje chirurgické odstranění nádoru, radioterapii, chemoterapii a léčbu systémovou (hormonoterapii). V poslední době se přistupuje i k cílené biologické léčbě. Každá pacientka však na léčbu reaguje jinak - interindividuální variabilita v odpovědi na léčbu je tudíž vysoká.

Jednou z nejvýznamnějších překážek úspěšné chemoterapie je mnohočetná léková rezistence (*multidrug resistance*, dále jen MDR). MDR často souvisí se sníženou intracelulární akumulací protinádorových léčiv a zvýšenou expresí ABC transportérů, jako je např. námi studovaný ABCC1. Tato rodina membránových transportních proteinů zahrnuje nejznámější prostředníky MDR, především ABCB1, ABCC1 a ABCG2, které pumpují různé typy léčiv ven z nádorových buněk, čímž vůči nim způsobují rezistenci.

Hlavním cílem této práce bylo stanovení genetické variability genu *ABCC1* u 191 pacientek s karcinomem prsu a stanovení expresních profilů 30 pacientek (ze souboru 191 pacientek, viz výše) léčených předoperačně. Dále jsme se zabývali vztahy mezi genotypem, resp. fenotypem *ABCC1* a prognostickými faktory, resp. výsledkem chemoterapie pacientek.

Genová exprese byla měřena u preamplifikovaných vzorků cDNA pomocí real-time PCR s relativní kvantifikací a genetická variabilita (jednotlivé polymorfizmy) byla stanovena prostřednictvím přímé sekvenace či HRM analýzy.

Tato studie poskytla náhled na expresní profily pacientek s karcinomem prsu. Podařilo se identifikovat všechny vybrané SNPs v rámci nejvýznamnější funkční domény (NBD1) genu *ABCC1*. Ze statistických analýz navíc vyplývá, že díky vztahu mezi polymorfismy a fenotypem *ABCC1* mohou mít pacientky rozdílné aktivity enzymu a tím i odlišné riziko vzniku nádoru při expozici substrátům enzymu během života. Ochranná alela tak může způsobit pozdější nástup onemocnění.

Závěrem lze konstatovat, že se nám nepodařilo prokázat vztah mezi fenotypem a/nebo genotypem *ABCC1* a účinností chemoterapie, avšak identifikovali jsme zajímavé vztahy k prognóze pacientek. Tyto vztahy bude třeba ověřit v následné cílené studii.

Klíčová slova: karcinom prsu, chemoterapie, mnohočetná léková rezistence, jednonukleotidový polymorfizmus, exprese, ATP-vázající kazetový transportér C1 (*ABCC1*), doména vázající nukleotid 1(NBD1)