

Vliv biotransformace a transportu na účinky chemoterapie a prognózu rakoviny prsu

Abstrakt:

Úvod: Cílem této práce bylo sledování vlivu biotransformačních enzymů a enzymů mnohočetné lékové rezistence na prognózu a účinky chemoterapie u pacientek s karcinomem prsu. První část se zabývala genetickými faktory, a to vlivem genetických polymorfismů ve vybraných biotransformačních genech a v genu *ABCB1* a jejich vlivu na vznik a prognózu karcinomu prsu. V další části byly analyzovány expresní profily těchto genů a jsou sledovány jejich případné vztahy ke genotypu, prognóze, a predikci odpovědi na onkologickou léčbu.

Materiál a metody: Polymorfismy biotransformačních genů byly stanoveny pomocí real-time PCR a polymorfismy genu *ABCB1* byly stanoveny pomocí metody NanoChip Assay, která byla provedena na spolupracujícím pracovišti. V obou případech byly polymorfismy stanoveny v DNA získané z krve pacientek. Expres genů byly stanoveny metodou kvantitativní real-time PCR v párových vzorcích nádorové a okolní nenádorové tkáně. Expres proteinu NQO1 a p53 byla stanovena imunohistochemicky ve vzorcích nádorové tkáně.

Výsledky: Frekvence studovaných polymorfismů se významně nelišily od dříve publikovaných výsledků, zajímavým však byl SNP *SOD3* rs1799895, u kterého nebyly nalezeny nosičky variantní alely. Pro gen *NQO1* byly v první studii nalezeny významné vztahy, které ale nebyly buď validačním souborem nebo druhou, rozšířenou studií potvrzeny. Pro gen *NQO2* byl nalezen významný vztah alely Leu SNP rs1143684 ke stádiu a prognóze onemocnění. Nosičky genotypu Ala/Ala v *SOD2* rs4880 léčené cyklofosfamidem bez hormonální terapie měly výrazně kratší PFS oproti ostatním pacientkám. Byl nalezen také významný vztah mezi PFS a polymorfismem rs699473 genu *SOD3*, kdy nosičky variantní alely léčené tamoxifenem nebo aromatázovým inhibítorem měly zhoršené PFS oproti ostatním pacientkám. U genu *ABCB1* byl nalezen významný vztah mezi nosičkami variantních alel polymorfismů rs1128503 a rs1045642 a expresí ER, u kterých častěji nebyla exprese ER v nádorech nalezena. V expresní studii *CYPs* byla nalezena nejvyšší exprese v nádorové i okolní nenádorové tkáni u genu *CYP1B1*.

Závěry: Naše výsledky z prvních dvou studií naznačily zásadní význam zařazení validačních souborů do prováděných studií či ověřování výsledků na větších souborech vzorků, které byly původně provedeny na malém počtu vzorků. Dle našich studií se námi studované biotransformační enzymy (především geny *CYP2E1* a *CYP1B1*) a enzymy modifikující

oxidativní stres (především geny *SOD2* a *SOD3*) jeví jako nadějně prognostické markery s využitím v budoucí cílené léčbě karcinomu prsu. Nejzajímavějšími polymorfismy pro další studium rezistence karcinomu prsu se nyní jeví polymorfismy *ABCBI* v exonu 12 a 26.