

## ABSTRAKT

Rakovina představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění a výsledky v současnosti dostupné protinádorové léčby jsou vysoce variabilní s nedostatečnými počty vyléčených pacientů. Pro hledání a vývoj nových, selektivních a specifických, nádorových biomarkerů, které mohou být použity ke sledování stavu nemoci a terapie, se používá celá řada proteomických technik.

S ohledem na výše zmíněné skutečnosti jsme se v této práci zaměřili na studium proteomu nádorových buněk a jeho změn po působení protinádorových léčiv se specifickým zaměřením na (a) odpověď ke konvenčním léčivům ze skupiny antracyklinů s přihlédnutím k jejich rozdílnému klinickému využití a (b) identifikaci nových terapeutických cílů v nádorových buňkách rezistentních k biologickým preparátům jako jsou inhibitory (b1) cyklin-dependentních kináz a (b2) Aurora kináz.

V této studii jsme identifikovali několik klíčových aspektů, které se vztahovaly k účinkům daunorubicinu, doxorubicinu a mitoxantronu. Zaměřili jsme se na časné intervaly po působení léčiv, kdy je minimalizován vliv apoptózy, a našli jsme změny proteinů metabolických a celulárních procesů společné pro všechna tři léčiva. Podstatnější bylo pozorování signifikantních změn proteinů účastnících se tvorby metabolických a energetických prekurzorů, které byly specifické pro působení daunorubicinu, transportních proteinů v odpovědi na působení doxorubicinu a skupiny proteinů imunitního systému, které byly charakteristické pro působení mitoxantronu. Jak párové porovnání tak multivariační analýza odhalili daunorubicin jako nejrozdílnější ze sledované skupiny léčiv.

Práce zabývající se rezistencí nádorové buňky odhalila klíčovou úlohu Rho GDP-disociačního inhibitoru, Y-box binding proteinu a HSP70/90 organizujícího proteinu v rozvoji rezistence k inhibitoru cyklin-dependentních kináz. Výsledky dále ukazují, že pro rozvoj chemorezistence jsou důležité i další parametry jako jsou zkracování proteinů nebo jejich posttranslační modifikace. Na dalším příkladu zaměřeném na rezistenci k Aurora kinázovým inhibitorům se projevil vliv stavu proteinu p53 v nádorové buňce, ale také přímé spojení na proteinu p53 nezávislého mechanismu rezistence k CYC116 s procesem autofagie. Serin hydroxymethyltransferáza, serpin B5 a kalretinin představují proteiny, které mohou pomoci k překonání rezistence u kombinovaných terapií.

Změny proteinů typických pro konkrétní léčiva, které mohou pomoci k objasnění protinádorového účinku těchto léčiv, spolu s využitím blokace aktivovaných adaptivních nádorových signálních drah mohou významně přispět ke zlepšení výsledků protinádorové terapie. Stále ale zůstává potřeba provést relevantní biologickou a funkční interpretaci proteomických výsledků a poté je pečlivě validovat před jejich úspěšným zavedením do klinické onkologie.