

## ABSTRAKT

Estrogénová signalizácia zohráva kľúčovú úlohu v karcinogéze rakoviny prsníka. Estrogénový receptor (ER) predstavuje prototyp hormónového receptora, ktorý po naviazaní ligandu, estradiolu, translokuje do jadra a zapína cieľové gény súvisiace s bunkovou proliferáciou a prežívaním. Hoci estrogénová signalizácia fyziologicky podporuje vývoj normálneho prsného tkaniva, deregulácie v tejto dráhe prispievajú k rozvinutiu nádorov prsníka, ktoré sú závislé na estrogénovom receptore.

Jedným z hlavných problémov v liečbe rakoviny prsníka je vznik získanej rezistencie k bežným protinádorovým liečivám, známej ako mnohonásobná lieková rezistencia (MDR). Prechod od chemoterapie senzitívneho k rezistentnému fenotypu je zvyčajne sprevádzaný zvýšenou expresiou ABC (ATP-binding cassette) transportérov, špeciálnych membránových proteínov zodpovedných za export rôznych bežne používaných protinádorových liečiv z intracelulárneho do extracelulárneho priestoru a je taktiež spájaný s existenciou nádorových kmeňových buniek (CSCs). ABC transportéry nielenže exportujú chemoterapeutiká, ale tak isto modulujú nádorové mikroprostredie prostredníctvom transportu endogénnych intracelulárnych substrátov ako sú leukotriény, sfingolipidy a prostaglandíny. Táto funkcia môže tak isto zohrávať dôležitú úlohu v karcinogéze.

Cieľom práce bolo porovnať expresný profil všetkých 49 ľudských ABC transportérov medzi ER pozitívnou MCF7 nádorovou líniou a MCF7 nádorovou líniou rezistentnou k najčastejšie používanému liečivu v endokrinatej terapii – tamoxifenu. Naše výsledky ukazujú signifikantne zmenenú expresiu niektorých ABC transportérov z A rodiny, ktoré sú zahrnuté hlavne v transporte lipidov (*ABCA2*, *ABCA4*, *ABCA5*, *ABCA7*, *ABCA10* a *ABCA12*). Taktiež dokumentujeme vyššiu expresiu ABC transportérov patriacich do C rodiny (*ABCC5*, *ABCC6*, *ABCC8* a *ABCC10*), jedného peroxizomálneho transportéra (*ABCD4*) a jedného mitochondriálneho transportéra (*ABCB10*). Tak isto bola pozorovaná zmenená expresia dvoch členov F rodiny (*ABCF2* a *ABCF3*).

Detegovali sme i signifikantne vyššiu expresiu vybraných markerov kmeňových buniek (*ABCG2*, *SOX2*, *CD44*, *CDH2*, *CXCR4*) navrhujúc, že ošetrovanie buniek tamoxifénom selektuje nádorové bunky vykazujúce vlastnosti kmeňových buniek čo podporuje hypotézu, že nádorové kmeňové bunky môžu prispievať k zlyhaniu terapie rakoviny prsníka.

**Kľúčové slová:** rakovina prsníka; ABC transportéry; tamoxifen; rezistencia