

Abstrakt

U nádorových buněk je vznik rezistence k chemoterapeutikům velmi rozšířený jev, který stojí v cestě úspěšné léčbě pacientů. V takto rezistentních buňkách mohou být detekované mimo jiné i zvýšené hladiny ABC transportérů představující suspektní mechanismus navozené nádorové rezistence. Molekulární mechanismus rezistence nádorových buněk k taxanům jsme studovali na buněčných liniích nádorů prsu SK-BR-3 a MCF-7. Srovnávali jsme účinek paclitaxelu na indukci apoptózy u původních senzitivních buněk těchto linií vůči buňkám rezistentním, které jsme získali postupnou adaptací na paclitaxel. V rezistentních buňkách obou linií jsme zaznamenali neprobíhající indukci apoptózy a současně výrazně zvýšenou expresi transportéru ABCB1 po aplikaci paclitaxelu. Úlohu transportéru ABCB1 v rezistenci buněk k paclitaxelu jsme testovali prostřednictvím umlčení exprese (siRNA) tohoto transportéru v rezistentních buňkách. Zjistili jsme, že rezistentní buňky s umlčenou expresí ABCB1 transportéru vykazují zvýšenou senzitivitu k paclitaxelu se statisticky signifikantním rozdílem vůči kontrolním buňkám s vysokou expresí tohoto transportéru. Zároveň se nám podařilo ukázat, že buňky rezistentní na paclitaxel jsou také částečně rezistentní i na doxorubicin. Zjišťovali jsme také přetrvávání rezistence na paclitaxel u rezistentních buněk po zpětné adaptaci na médium bez paclitaxelu. Tyto buňky po zpětné adaptaci vykazovaly víceméně stejnou rezistenci k paclitaxelu a expresi ABCB1 transportéru jako buňky rezistentní. Na základě našich výsledků tedy předpokládáme, že navozená rezistence k paclitaxelu má trvalý charakter a zvýšený eflux paclitaxelu buňkou v důsledku indukce exprese transportéru ABCB1 je mechanismem, který se výrazně podílí na rezistenci námi studovaných nádorových buněk prsu k léčivům. Vzhledem k tomu, že po umlčení exprese ABCB1 transportéru v rezistentních buňkách dochází k obnovení senzitivity buněk pouze částečně, můžeme předpokládat současné působení více mechanismů v rezistenci k paclitaxelu.

Klíčová slova: SK-BR-3, MCF-7, buňky nádorů prsu, paclitaxel, ABCB1 transporér, nádorová rezistence