

ABSTRACT (CZ)

Nádory jsou heterogenní a sestávají z několika buněčných populací. Populace buněk, se schopností iniciovat nádor je známá jako rakovinné kmenové buňky (RKB). Rakovinné buňky s kmenovými vlastnostmi a se zvýšenou rezistencí k protirakovinné léčbě, jsou nejvíce postiženy při zásahu do mitochondriální respirace, což koncept RKB spojuje s deregulovanou bioenergetikou. V souladu s tím bylo prokázáno, že funkční elektron transportní řetězec (ETC) je nezbytný pro vznik nádoru. Exprese onkogenu *HER2* v rakovině prsu je spojována s rezistencí k léčbě a byla též spojena s regulací mitochondriální funkce. Proto jsme zkoumali možnost, zda manipulací s mitochondriální bioenergetikou prostřednictvím narušení ETC je možné eliminovat buněčné populace rezistentní vůči zavedené léčbě, jako jsou RKB a buňky exprimující *HER2*.

Zjistili jsme, že buňky a nádory s vysokou expresí *HER2* vykazují zvýšenou respiraci přes komplex I a mají více respiračních superkomplexů (SK). Tyto buňky jsou citlivé k látce MitoTam (mitochondriálně cílený derivát tamoxifenu), která působí jako inhibitor komplexu I a narušuje SK. MitoTam překonává rezistenci k tamoxifenu a snižuje metastatický potenciál buněk s vysokou expresí *HER2*. Zvýšená citlivost buněk exprimujících *HER2* k látce MitoTam je závislá na mitochondriální frakci *HER2*. Další protirakovinná látka narušující ETC, MitoVES, účinně eliminuje RKB rakoviny prsu a prostřednictvím potlačení příjmu tryptofanu v RKB, vede k vystavení RKB imunitnímu systému.

V závěru můžeme konstatovat, že mitochondriálně cílené látky ovlivňující ETC působí pomocí několika mechanismů, jež jsou v kombinaci schopné překonat rezistenci rakoviny prsu k terapii.