

## Abstrakt

Taxany jsou cytostatika rutinně používaná k léčbě solidních nádorů prsu, vaječníků, prostaty, hlavy a krku a dalších typů nádorů. Rezistence nádorových buněk k účinkům taxanů představuje vážnou komplikaci v použití taxanů k léčbě nádorů. Tato rezistence může být mimo jiné spojena se sníženou mírou indukce apoptózy v nádorových buňkách a nebo také se zvýšenou hladinou transportérů, které transportují taxany ven z buňky.

V této disertační práci jsme se pokusili: (1) Přispět k objasnění úlohy molekulárních mechanismů indukce apoptózy taxany v buňkách lidských nádorů prsu. Konkrétně to znamenalo přispět k objasnění úlohy iniciačních kaspáz 8, 9, a hlavně potom iniciační kaspázy 2. Dále přispět k objasnění úlohy exekučních kaspáz 3, 6 a 7 a vybraných proteinů rodiny Bcl-2. (2) Přispět k objasnění molekulárních mechanismů rezistence buněk lidských nádorů prsu k taxanům. Konkrétně to znamenalo popsat úlohu vybraných funkčních skupin struktury taxanů v navození a překonávání rezistence k taxanům a dále přispět k objasnění úlohy P-glykoproteinu (ABCB1 transportér) v rezistenci k jednotlivým taxanům.

(1) Zjistili jsme, že apikální kaspázou v indukcii apoptózy taxany v buňkách nádorů prsu s původem v mléčné žláze je kaspáza 2. V aktivaci kaspázy 2 v těchto buňkách nehraje zásadní úlohu protein p53 ani komplex PIDDosom. Je však možné, že se kaspáza 2 aktivuje v důsledku transportu do cytosolu po rozpadu jaderného obalu. Aktivovaná kaspáza 2 poté aktivuje exekuční kaspázy 3 a 7. Důležitá je také vzájemná aktivace kaspáz 3 a 7, která vede k amplifikaci proapoptotického signálu. Kaspáza 9 je také aktivovaná kaspázou 2. Nezdá se tedy pravděpodobné, že je zde mitochondriální dráha pro indukcii apoptózy klíčová. V buňkách s původem v duktu se aktivuje pouze iniciační kaspáza 8 a exekuční kaspázy 7 a 6. V těchto buňkách je tedy apoptóza pravděpodobně indukována alternativním mechanismem. Pokud jde o proteiny rodiny Bcl-2, indukce apoptózy taxany je v buňkách nádorů prsu spojena se zvýšením hladiny proapoptotického proteinu Bad. Dále jsme pozorovali jisté zvýšení hladin proapoptotických proteinů Bim a Bok. Naopak hladina antiapoptotického proteinu Bcl-2 klesá.

(2) Ukázali jsme, že rezistenci k taxanům lze u buněk nádorů prsu navodit jenom proti takovým taxanům, které mají v pozicích C3' a C3'N fenylové skupiny (např. klinicky používaný paclitaxel). Pokud je alespoň jedna fenylová skupina v pozicích

C3' a C3'N nahrazena nearomatickou skupinou, nelze k takovému taxanu rezistenci navodit. Tyto deriváty překonávají rezistenci nádorových buněk k taxanům s fenylly v obou pozicích C3' a C3'N. Dále jsme zjistili, že taxany s fenylly v obou zmíněných pozicích mají vysokou afinitu k vazebnému místu ABCB1 transportéru a jsou tak ABCB1 transportérem účinně transportovány ven z buňky. Pokud je ve zmíněných pozicích alespoň jedna nearomatická skupina, je vazebná afinita taxanu k ABCB1 transportéru nižší a taxan není účinně transportován ven z buněk. K takovému taxanu pak nelze navodit rezistenci.

Můžeme tedy shrnout, že indukce apoptózy taxany se může lišit mezi jednotlivými typy buněk nádorů prsu v závislosti na jejich původu. V některých pak hraje zásadní úlohu kaspáza 2 jako apikální kaspáza a důležitou úlohu zde hrají některé proteiny rodiny Bcl-2. Rezistenci lze navodit pouze k takovým taxanům, které mají v obou pozicích C3' a C3'N fenyl. Pouze takové taxany jsou účinně transportovány ven z buněk ABCB1 transportérem, který má tak zásadní úlohu v navození rezistenci k těmto taxanům.