

Abstrakt

Chemoterapie je jednou základních léčebných modalit karcinomu prsu, která chirurgickému odstranění nádoru může předcházet a/nebo jej následovat jako součást neoadjuvantní resp. adjuvantní léčby. Selektivní tlak chemoterapie na nádorové buňky však může vést ke změně jejich molekulárního a expresního profilu a následně i chemosenzitivity a zásadně tak ovlivnit další průběh léčby. Cílem této práce bylo zmapovat změny v expresi vybraných markerů v karcinomu prsu po neoadjuvantní chemoterapii, které by mohly přispět k porozumění, jakou roli tyto proteiny a geny sehrávají při odpovědi nádoru na léčbu a vzniku chemorezistence.

Imunohistochemická analýza exprese standardních markerů karcinomu prsu [estrogenových (ER) a progesteronových receptorů (PR), HER2 a proliferační aktivity (Ki67)] a proteinů mezibuněčných spojů (claudinů 1, 3 a 4, E- a N-cadherinu) před a po neoadjuvantní chemoterapii odhalila pokles exprese PR, Ki67 a claudinu 3 a zvýšení exprese claudinu 1. Exprese ER, HER2, claudinu 4, E- a N-cadherinu se významněji nezměnila. Stanovení exprese standardních markerů je součástí rutinního bioptického vyšetření vzorků karcinomu prsu a je nezbytné pro indikaci léčby. Naše výsledky podporují současná doporučení pro opakování vyšetření před indikací adjuvantní chemoterapie. Claudiny a cadheriny se podílejí na regulaci epiteliálně-mezenchymální tranzice (EMT), která ovlivňuje chemosenzitivitu nádoru. Změna v expresi claudinů 1 a 3 po léčbě by mohla svědčit pro jejich zapojení v odpovědi nádorové tkáně na chemoterapii. Exprese standardních markerů navíc korelovala s expresí claudinu 1 a N-cadherinu.

V další části práce jsme metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce s reverzní transkripcí (qRT-PCR) stanovili transkripční profil 84 genů asociovaných s apoptózou, jejíž funkční mechanismus je pro chemosenzitivitu nádorových buněk zásadní. Panel 13 genů, jejichž exprese se po léčbě změnila (*MCL1*, *IGF1R*, *BCL2L10*, *BCL2A1*, *HRK*, *CASP8*, *CASP10*, *CASP14*, *FADD*, *TNFRSF25*, *TNFSF8*, *CD70* a *CIDEB*), by mohl najít uplatnění jako součást multigenové eseje pro zpřesnění stratifikace pacientek dle očekávané prognózy.

Výsledky dizertační práce upozorňují na možné změny v expresním profilu karcinomu prsu po chemoterapii, které mohou ovlivnit průběh další léčby, a rozšiřují znalosti o konkrétních proteinech a genech, jejichž exprese může souviset s odpovědí nádoru na léčbu.