

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**

**Disertační práce**

**Plzeň 2022**

**Karolína Šeborová**

**Univerzita Karlova**

**Lékařská fakulta v Plzni**

Studijní obor: Anatomie, histologie a embryologie



Molekulární biomarkery účinnosti protinádorových léčiv v experimentálních  
modelech a u pacientů se solidními nádory

Molecular biomarkers of anticancer drugs efficacy in experimental models  
and in patients with solid tumors

Disertační práce

Školitelka: RNDr. Radka Václavíková, Ph.D.

Plzeň, 2022

Mgr. Karolína Šeborová

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Zároveň prohlašuji, že práce nebyla využita k získání stejného nebo jiného akademického titulu.

V Plzni dne 22. 07. 2022

Mgr. Karolína Šeborová

## Poděkování

Na tomto místě bych chtěla v první řadě poděkovat své školitelce RNDr. Radce Václavíkové, Ph.D. nejprve za příležitost vypracovat disertační práci pod jejím vedením a za veškerý věnovaný čas, odborné vedení a diskuse nad studovanou problematikou. Velké poděkování je také směřováno vedoucímu našich oddělení doc. RNDr. Pavlu Součkovi, CSc. a všem kolegům, jmenovitě Ing. Simoně Šůsové, Ing. Marii Ehrlichové, Mgr. Viktoru Hlaváčovi, Ph.D., Mgr. Petru Holému, Mgr. Veronice Bouškové, Ph.D. za jejich neocenitelné rady a příjemné pracovní prostředí. Ze všech svých kolegů bych nejvíce poděkovala své kolegyni a kamarádce Mgr. Alžbětě Spálenkové za veškerou její podporu a za diskuse o protokolech a hodnocení výsledků.

Na závěr bych z celého srdce poděkovala své rodině za neustálou podporu v mém životě a mých rozhodnutích a také všem svým přátelům, bez nichž by celé doktorské studium mnohem složitější.

Publikace podporující předkládanou disertační práci byly podpořeny následujícími institucemi: Grantovou agenturou České republiky (projekty č. 19-10543S a č. 21-10482S), Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (program INTER-EXCELLENCE – podprogram INTER-ACTION – projekt č. LTAUSA19032 a projekt č. LTC19020 z programu INTER-COST), Ministerstvem zdravotnictví (projekt č. NU20-09-00174), Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt č. GAUK 1074120, projekt č. UNCE/MED/006).

# Obsah

<b>1 Literární úvod.....</b>	<b>20</b>
1.1 Nádorová onemocnění.....	20
1.2 Karcinom ovaríí .....	22
1.2.1 Epidemiologie karcinomu ovaríí .....	22
1.2.2 Diagnostika a léčba karcinomu ovaríí .....	23
1.2 Mnohočetná léková rezistence .....	27
1.3 Taxany.....	34
1.3.1 Mechanismus účinku.....	36
1.3.2 Metabolismus taxanů.....	37
1.3.3 Rezistence k taxanům.....	38
1.4 Překonání mnohočetné lékové rezistence.....	42
1.4.1 Stony Brook taxany (SB-T).....	43
<b>2 Hypotéza a cíle práce .....</b>	<b>46</b>
<b>3 Materiál a metody .....</b>	<b>48</b>
3.1 Vzorky tkání pacientek s karcinomem ovaríí.....	48
3.2 Buněčné linie karcinomu ovaríí .....	48
3.3 Xenografty.....	49
3.4 Taxany.....	49
3.5 Základní zpracování vzorků .....	49
3.6 <i>In vitro</i> experimenty .....	50
3.6.1 Analýza cytotoxicity – růst a přežívání buněk .....	50
3.6.2 Analýza buněčného cyklu .....	51
3.6.3 Intracelulární obsah taxanů .....	51
3.7 <i>In vivo</i> experimenty .....	51
3.8 Analýza molekulárního profilu .....	52
3.8.1 Syntéza a kontrola cDNA.....	52
3.8.2 RNA sekvenování .....	52
3.8.3 Analýza metylačního profilu DNA .....	53
3.8.4 Celoxomové sekvenování.....	53
3.8.5 Real-time PCR.....	53
3.9 Western blot – analýza proteinové exprese.....	54
3.10 Zpracování dat a statistické vyhodnocení .....	54
3.10.1 Sledované klinické parametry .....	54
3.10.2 Real-time PCR.....	55
3.10.3 Hodnocení RNA sekvenování .....	55

3.10.4	Hodnocení metylačních mikročipů .....	55
3.10.5	Hodnocení DNA sekvenování.....	56
3.10.6	Hodnocení <i>in vivo</i> experimentů.....	56
3.10.7	Hodnocení Western blotů.....	57
<b>4</b>	<b>Výsledky .....</b>	<b>57</b>
4.1	Molekulární profil pacientek s karcinomem ovarii .....	57
4.1.1	Expresní profil ABC transportérů u pacientek s karcinomem ovarii .....	57
4.1.2	Molekulární profil DNA reparačního systému u pacientek s karcinomem ovaria.....	62
4.1.3	Dlouhé nekódující RNA (lncRNA).....	70
4.2	Sledování účinnosti nových taxanových derivátů .....	71
4.2.1	Účinnost taxanů <i>in vitro</i> .....	72
4.2.2	Účinnost taxanů <i>in vivo</i> .....	75
4.2.3	Role kandidátních molekul ABCC3, CPS1 a TRIP6 v rezistenci k taxanům .....	77
<b>5</b>	<b>Diskuze .....</b>	<b>83</b>
5.1	Expresní profil ABC transportérů .....	83
5.2	Komplexní profil DNA reparačního systému .....	86
5.3	Účinnost nových SB-T taxanů .....	88
5.4	Kandidátní molekuly ABCC3, CPS1 a TRIP6.....	90
	<b>Závěr.....</b>	<b>93</b>
	<b>Seznam literatury .....</b>	<b>95</b>
	<b>Seznam publikací .....</b>	<b>142</b>
	<b>Seznam příloh .....</b>	<b>143</b>

## Seznam zkratek

<b>3'UTR</b>	3' nepřekládaná oblast, z angl. three prime untranslated region
<b>5'UTR</b>	5' nepřekládaná oblast, z angl. five untranslated region
<b>5-FU</b>	5-fluorouracil
<b>ABC transportér</b>	ATP vazebné transportéry, z angl. ATP Binding Cassette Transporter
<b>ATP</b>	adenosintrifosfát
<b>BMI</b>	z angl. Body Mass Index
<b>BSA</b>	hovězí sérový albumin, z angl. bovine serum albumine
<b>CA125</b>	nádorový antigen 125, z angl. cancer antigen 125
<b>CAF(s)</b>	nádorově asociované fibroblasty, z angl. cancer-associated fibroblasts
<b>cDNA</b>	komplementární DNA, z angl. complementary DNA
<b>CT</b>	výpočetní tomografie, z angl. computed tomography
<b>DFS</b>	doba po ukončení terapie bez známek nádorového onemocnění, z angl. disease-free survival
<b>dg</b>	diagnóza
<b>DMSO</b>	dimethylsulfoxid
<b>DNA</b>	deoxyribonukleová kyselina, z angl. deoxyribonucleic acid
<b>DTX</b>	docetaxel
<b>FBS</b>	fetální bovinní sérum
<b>FDA</b>	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, z angl. U.S. Food and Drug Administration
<b>FIGO systém</b>	systém pro určení stádia karcinomu ovarií, z angl. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
<b>FNKV</b>	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
<b>FNM</b>	Fakultní nemocnice v Motole
<b>FNP</b>	Fakultní nemocnice Plzeň

<b>EOC</b>	epiteliální ovariální karcinom, z angl. epithelial ovarian carcinoma
<b>GEO</b>	databáze expresních dat, z angl. Gene Expression Omnibus
<b>GSH</b>	glutathion
<b>GST</b>	glutathion-S-transferasa
<b>HE4</b>	lidský epididymální protein 4, z angl. Human Epididymal Protein-4
<b>HEPES</b>	N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonová kyselina
<b>HPLC</b>	vysokoúčinná kapalinová chromatografie, z angl. high-performance liquid chromatography
<b>HR</b>	homologní rekombinace
<b>HRD status</b>	z angl. Homologous Recombination Deficiency Status
<b>IDS</b>	radikalizující operace, z angl. interval debulking surgery
<b>lncRNA(s)</b>	dlouhé nekódující RNA, z angl. long non-coding RNA
<b>logFC</b>	zlogaritmovaný fold change
<b>MAF</b>	z angl. minor allele frequency
<b>MAP proteiny</b>	proteiny asociované s mikrotubuly, z angl. microtubule-associated proteins
<b>NBD</b>	nukleotid vazebná doména, z angl. nucleotid binding domain
<b>MDR</b>	mnohočetná lékové rezistence, z angl. multidrug resistance
<b>MIQE pokyny</b>	z angl. Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments Quidelines
<b>miRNA(s)</b>	mikroRNA, z angl. microRNA
<b>MMR</b>	z angl. Mismatch Repair
<b>MR</b>	magnetická rezonance
<b>mRNA</b>	mediátorová RNA, z angl. messenger RNA
<b>MT</b>	metallothionein



<b>NAT</b>	N-acetyltransferasa
<b>ncRNA</b>	nekódující RNA, z angl. non-coding RNA
<b>NER</b>	excizní oprava DNA, z angl. Nucleotide Excision Repair
<b>NS</b>	nesignifikantní výsledek, z angl. non-significant
<b>OS</b>	celkové přežití, z angl. overall survival
<b>PBS</b>	fosfátový pufr, z angl. Phosphate Buffered Saline
<b>PET</b>	pozitronová emisní tomografie
<b>PFS</b>	doba od ukončení léčby do progresu, z angl. progression-free survival
<b>pM</b>	peritoneální metastáze
<b>PTX</b>	paklitaxel
<b>RNA</b>	ribonukleová kyselina, z angl. ribonucleic acid
<b>ROMA algoritmus</b>	z angl. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
<b>ROS</b>	reaktivní forma kyslíku, z angl. Reactive Oxygen Species
<b>RT-PCR</b>	PCR v reálném čase, z angl. real-time PCR
<b>SAC komplex</b>	z angl. spindle assembly checkpoint complex
<b>SAR studie</b>	strukturně aktivní studie, z angl. structure-activity relationship studies
<b>SB-T(s)</b>	z angl. Stony Brook taxanes
<b>SD</b>	směrodatná odchylka, z angl. standard deviation
<b>SDS</b>	docecylosíran sodný, z angl. sodium dodecyl sulfate
<b>siRNA</b>	krátká interferující RNA, z angl. small/short interfering RNA
<b>SLC transportér</b>	z angl. Solute Carrier
<b>SNP</b>	jednobodový polymorfismus, z angl. single nucleotide polymorphism
<b>SULT</b>	sulfotransferasa
<b>SZÚ</b>	Státní zdravotní ústav
<b>TAU proteiny</b>	z angl. tubulin associated unit
<b>TAM(s)</b>	nádorově asociované makrofágy, z angl. tumor-associated macrophages

<b>TBS</b>	TRIS pufované fyziologický roztok, z angl. TRIS-buffered saline
<b>TCGA</b>	databáze molekulárního profilu nádorů, z angl. The Cancer Genome Atlas
<b>TCGA-OV</b>	databáze molekulárního profilu karcinomu ovarií, z angl. The Cancer Genome Atlas – Ovarian Cancer
<b>TMD</b>	transmembránová doména
<b>TSS200</b>	region 200bp od začátku transkripce po jejím směru, z angl. Transcription start site 200
<b>TSS1500</b>	region 1500bp od začátku transkripce po jejím směru, z angl. Transcription start site 1500
<b>TTP</b>	doba do progrese, z angl. time to progression
<b>UGT</b>	UDP-glucuronosyltransferasa
<b>ÚZIS</b>	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

## Seznam genu

<i>ABCA1</i>	ATP binding cassette subfamily A member 1
<i>ABCA2</i>	ATP binding cassette subfamily A member 2
<i>ABCA3</i>	ATP binding cassette subfamily A member 3
<i>ABCA7</i>	ATP binding cassette subfamily A member 7
<i>ABCA8</i>	ATP binding cassette subfamily A member 8
<i>ABCA9</i>	ATP binding cassette subfamily A member 9
<i>ABCA10</i>	ATP binding cassette subfamily A member 10
<i>ABCA12</i>	ATP binding cassette subfamily A member 12
<i>ABCA13</i>	ATP binding cassette subfamily A member 13
<i>ABCB1/MDR1/P-gp</i>	ATP binding cassette subfamily B member 1
<i>ABCB2</i>	ATP binding cassette subfamily B member 2
<i>ABCB3</i>	ATP binding cassette subfamily B member 3
<i>ABCB4</i>	ATP binding cassette subfamily B member 4
<i>ABCB11</i>	ATP binding cassette subfamily B member 11
<i>ABCC1</i>	ATP binding cassette subfamily C member 1
<i>ABCC2</i>	ATP binding cassette subfamily C member 2
<i>ABCC3</i>	ATP binding cassette subfamily C member 3
<i>ABCC4</i>	ATP binding cassette subfamily C member 4
<i>ABCC5</i>	ATP binding cassette subfamily C member 5
<i>ABCC6</i>	ATP binding cassette subfamily C member 6
<i>ABCC9</i>	ATP binding cassette subfamily C member 9
<i>ABCC10</i>	ATP binding cassette subfamily C member 10
<i>ABCC11</i>	ATP binding cassette subfamily C member 11
<i>ABCD1</i>	ATP binding cassette subfamily D member 1
<i>ABCD2</i>	ATP binding cassette subfamily D member 2
<i>ABCD3</i>	ATP binding cassette subfamily D member 3
<i>ABCD4</i>	ATP binding cassette subfamily D member 4
<i>ABCE1</i>	ATP binding cassette subfamily E member 1
<i>ABCF1</i>	ATP binding cassette subfamily F member 1
<i>ABCF2</i>	ATP binding cassette subfamily F member 2
<i>ABCF3</i>	ATP binding cassette subfamily F member 3
<i>ABCG1</i>	ATP binding cassette subfamily G member 1

<b><i>ABCG2/BCRP</i></b>	ATP binding cassette subfamily G member 2 (Junior blood group)
<b><i>ABCG8</i></b>	ATP binding cassette subfamily G member 8
<b><i>ALKBH3</i></b>	alkB homolog 3, alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase
<b><i>ANG-1</i></b>	angiopoietin 1
<b><i>APEX2</i></b>	apurinic/aprimidinic endodeoxyribonuclease 2
<b><i>APLF</i></b>	aprataxin and PNKP like factor
<b><i>ATM</i></b>	ATM serine/threonine kinase
<b><i>ATP7A</i></b>	ATPase copper transporting alpha
<b><i>ATP7B</i></b>	ATPase copper transporting beta
<b><i>BARD1</i></b>	BRCA1 Associated RING Domain 1
<b><i>BAX</i></b>	BCL2 associated X, apoptosis regulator
<b><i>BCL-2</i></b>	BCL2 apoptosis regulator
<b><i>BCL-XL</i></b>	B-cell lymphoma-extra large
<b><i>BRCA1</i></b>	BRCA1 DNA repair associated
<b><i>BRCA2</i></b>	BRCA2 DNA repair associated
<b><i>BRIP1</i></b>	BRCA1 interacting helicase 1
<b><i>BubR1</i></b>	Mitotic checkpoint serine/threonine-protein kinase BUB1 beta
<b><i>CASP8</i></b>	caspase 8
<b><i>CDH11</i></b>	cadherin 11
<b><i>CDK1</i></b>	cyclin dependent kinase 1
<b><i>CDKN1A/p21</i></b>	cyclin dependent kinase inhibitor 1A
<b><i>CDKN2A/p16</i></b>	cyclin dependent kinase inhibitor 2A
<b><i>CPS1</i></b>	carbamoyl-phosphate synthase 1
<b><i>CYP1B1</i></b>	cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1
<b><i>CYP2C8</i></b>	cytochrome P450 family 2 subfamily C member 8
<b><i>CYP3A1</i></b>	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 1
<b><i>CYP3A4</i></b>	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4
<b><i>CYP3A5</i></b>	cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5
<b><i>DCLRE1C</i></b>	DNA cross-link repair 1C
<b><i>DDB2</i></b>	damage specific DNA binding protein 2

<b><i>DUT</i></b>	deoxyuridine triphosphatase
<b><i>EGFR</i></b>	epidermal growth factor receptor
<b><i>ERCC1</i></b>	ERCC excision repair 1, endonuclease non-catalytic subunit
<b><i>ERCC2</i></b>	ERCC excision repair 2, TFIIH core complex helicase subunit
<b><i>EZH2</i></b>	enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit
<b><i>FAAP20</i></b>	FA core complex associated protein 20
<b><i>FAN1</i></b>	FANCD2 and FANCI associated nuclease 1
<b><i>FANCB</i></b>	FA complementation group B
<b><i>FANCI</i></b>	FA complementation group I
<b><i>HELQ</i></b>	helicase, POLQ like
<b><i>HUS1</i></b>	HUS1 checkpoint clamp component
<b><i>hMLH1</i></b>	mutL homolog 1
<b><i>hMSH2</i></b>	mutS homolog 2
<b><i>CHEK2</i></b>	checkpoint kinase 2
<b><i>KIF14</i></b>	kinesin family member 14
<b><i>KIF18A</i></b>	kinesin family member 18A
<b><i>KIF18B</i></b>	kinesin family member 18B
<b><i>KIF20A</i></b>	kinesin family member 20A
<b><i>KIF22</i></b>	kinesin family member 22
<b><i>KIF24</i></b>	kinesin family member 24
<b><i>KIF5A</i></b>	kinesin family member 5A
<b><i>KIFC1</i></b>	kinesin family member C1
<b><i>KIFC3</i></b>	kinesin family member C3
<b><i>KRAS</i></b>	KRAS proto-oncogene, GTPase
<b><i>LINC01118</i></b>	long intergenic non-protein coding RNA 1118
<b><i>MAD2</i></b>	Mitotic spindle checkpoint component MAD2
<b><i>MAD2L2</i></b>	mitotic arrest deficient 2 like 2
<b><i>MALAT1</i></b>	metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1
<b><i>MCL-1</i></b>	MCL1 apoptosis regulator, BCL2 family member

<b><i>MDM2</i></b>	MDM2 proto-oncogene
<b><i>MGMT</i></b>	O-6-methylguanine-DNA methyltransferase
<b><i>MPG</i></b>	N-methylpurine DNA glycosylase
<b><i>MSH3</i></b>	mutS homolog 3
<b><i>MSH5</i></b>	mutS homolog 5
<b><i>NBN</i></b>	nibrin
<b><i>NEAT1</i></b>	nuclear paraspeckle assembly transcript 1
<b><i>NR1I2</i></b>	nuclear receptor subfamily 1 group I member 2
<b><i>OBFC2B</i></b>	nucleic acid binding protein 2
<b><i>PALB2</i></b>	partner and localizer of BRCA2
<b><i>PARP1</i></b>	poly(ADP-ribose) polymerase 1
<b><i>PARP3</i></b>	poly(ADP-ribose) polymerase family member 3
<b><i>PCNA</i></b>	nucleic acid binding protein 2
<b><i>PMS2</i></b>	PMS1 homolog 2, mismatch repair system component
<b><i>POLH</i></b>	DNA polymerase eta
<b><i>POLL</i></b>	DNA polymerase lambda
<b><i>POLM</i></b>	DNA polymerase mu
<b><i>PPIA</i></b>	peptidylprolyl isomerase A
<b><i>PRKDC</i></b>	protein kinase, DNA-activated, catalytic subunit
<b><i>PRPF19</i></b>	pre-mRNA processing factor 19
<b><i>PTEN</i></b>	phosphatase and tensin homolog
<b><i>RAD9A</i></b>	RAD9 checkpoint clamp component A
<b><i>RAD50</i></b>	RAD50 double strand break repair protein
<b><i>RAD51</i></b>	RAD51 recombinase
<b><i>RAD51C</i></b>	RAD51 paralog C
<b><i>RAD51D</i></b>	RAD51 paralog D
<b><i>RALBP1/RLIP76</i></b>	ralA binding protein 1
<b><i>RECQL5</i></b>	RecQ like helicase 5
<b><i>RPA1</i></b>	replication protein A1
<b><i>SLC22A1</i></b>	solute carrier family 22 member 1
<b><i>SLC22A2</i></b>	solute carrier family 22 member 2
<b><i>SLC22A3</i></b>	solute carrier family 22 member 3
<b><i>SLC22A4</i></b>	solute carrier family 22 member 4

<b><i>SLC28A1</i></b>	solute carrier family 28 member 1
<b><i>SLC29A1</i></b>	solute carrier family 29 member 1
<b><i>SLC31A1</i></b>	solute carrier family 31 member 1
<b><i>SLC31A2</i></b>	solute carrier family 31 member 2
<b><i>SLC35A5</i></b>	solute carrier family 35 member 5
<b><i>SLC41A2</i></b>	solute carrier family 41 member 2
<b><i>SLC43A1</i></b>	solute carrier family 43 member 1
<b><i>SLC47A1</i></b>	solute carrier family 47 member 1
<b><i>SLC47A2</i></b>	solute carrier family 47 member 2
<b><i>SLCO1B1</i></b>	solute carrier organic anion transporter family member 1B1
<b><i>SLCO1B3</i></b>	solute carrier organic anion transporter family member 1B3
<b><i>SMUG1</i></b>	single-strand-selective monofunctional uracil-DNA glycosylase 1
<b><i>SNAIL</i></b>	snail family transcriptional repressor 1
<b><i>SOD2</i></b>	superoxide dismutase 2
<b><i>STK11</i></b>	serine/threonine kinase 11
<b><i>TDG</i></b>	thymine DNA glycosylase
<b><i>TP53/p53</i></b>	tumor protein p53
<b><i>TREX1</i></b>	three prime repair exonuclease 1
<b><i>TRIP6</i></b>	thyroid hormone receptor interactor 6
<b><i>TWIST</i></b>	twist family bHLH transcription factor 1
<b><i>UBC</i></b>	ubiquitin C
<b><i>UCA1</i></b>	urothelial cancer associated 1
<b><i>UCP2</i></b>	uncoupling protein 2
<b><i>UGT1A4</i></b>	UDP glucuronosyltransferase family 1 member A4
<b><i>VEGFA</i></b>	vascular endothelial growth factor A
<b><i>XAB2</i></b>	XPA binding protein 2
<b><i>XIST</i></b>	X inactive specific transcript
<b><i>XPC</i></b>	XPC complex subunit, DNA damage recognition and repair factor
<b><i>ZEB1/2</i></b>	zinc finger E-box binding homeobox 1/2

## Souhrn

Karcinom ovarií je heterogenní skupinou onemocnění zpravidla epiteliálního původu. Naprostá většina diagnostikovaných případů je tzv. high-grade serózní karcinom, který tvoří přes 80 % všech odhalených případů. Karcinom ovarií je jednou z nejčastějších příčin úmrtí žen na gynekologické malignity. Hlavními příčinami vysoké úmrtnosti je diagnostika onemocnění až v pozdějších fázích onemocnění z důvodu dlouhodobého bezpříznakovému průběhu. Druhou důležitou příčinou je rozvoj mnohočetné rezistence k podávané léčbě, která je stále u většiny pacientek založena na kombinaci paklitaxelu a platinových derivátů – cisplatina či karboplatina. Toto jsou jedny z důvodů, které motivují vědce k hledání nových biomarkerů, které by mohly pomoci odhalit onemocnění v brzkých stádiích, nebo sledovat úspěšnost léčby a předpovědět rozvoj rezistence. Molekulární charakterizace nádorových onemocnění obecně může také objevit nové terapeutické cíle. Rozvoj rezistence, k již existujícím léčivům podněcuje směřování vědců k přípravě nových léčiv, které by byly zejména účinné proti již rezistentním nádorům.

Hlavním cílem předkládané práce bylo rozšířit informace o molekulárním profilu karcinomu ovarií, odhalit prognostické a prediktivní molekulární biomarkery ovariálního karcinomu a identifikovat geny hrající roli ve vzniku a rozvoji mnohočetné lékové rezistence. Dalším neméně důležitým cílem práce bylo studium účinnosti nových taxanových derivátů – tzv. Stony Brook taxanů potenciálně účinných v terapii rezistentních forem nádorů.

Při studiu molekulárního profilu ovariálního karcinomu byla zjištěna souvislost expresních hladin membránových ABC transportérů, hráčů v rozvoji rezistence, se specifickou citlivostí na podávanou chemoterapii. Konkrétně senzitivní status vůči chemoterapii a delší doba do progrese byly spojeny se sníženou expresí ABC transportérů – *ABCC4*, *ABCC10*, *ABCD3*, *ABCE1*, *ABCF1*, *ACBF2* a *ABCF3*. Oproti tomu rezistentní status k chemoterapii byl spojen se zvýšenou expresí *ABCB1*, *ABCG2* a sníženou expresí *ABCB11*. Pacientky s tímto expresním profilem rychleji progradovali.

Komplexní analýza molekulárního profilu (expresní, metylační profil a genetická variabilita) DNA reparačního systému ukázala zajímavé kandidáty pro další studie v rozvoji rezistence k taxanům a platinovým derivátům. Analýza odhalila vzájemný vztah genů *XPC-PRKDC-FAAP20* a *BRCA1-RAD9A-RBBP8* ve spojitosti s odpovědí na chemoterapii. Taktéž vyšší hladina metylace genu *RAD50* byla pozorována u pacientek s rezistentním statutem na chemoterapii. Přítomnost somatických mutací v genech *XPC* a *PRKDC*



signifikantně zhoršovala celkové přežívání pacientek. Mimo jiné s přítomností peritoneálních metastáz byla spojena vyšší exprese genu *DUT*. High-grade serózní subtyp byl spojen s vyšším výskytem mutací v genu *TP53*, oproti ostatním subtypům karcinomu ovarií.

V druhé části práce zaměřené na nová experimentální léčiva byla analýzou účinnosti nových taxanových derivátů, ať druhé (SB-T-1214 a SB-T-1216), tak zejména třetí generace (SB-T-121402, SB-T-121605, SB-T-121606) zjištěna vyšší efektivita oproti paklitaxelu v *in vitro* modelu karcinomu ovarií. V porovnání s paklitaxelem nové taxany skoro více jak 50x indukovaly zastavené buněk v G2/M fázi buněčného cyklu a jejich intracelulární koncentrace také byla výrazně vyšší v porovnání s paklitaxelem. Nejstabilnější efekt byl pozorován u taxanů SB-T-121605 a SB-T-121606. Efektivita SB-T-121605 a SB-T-121605 byla pozorována rovněž v *in vivo* modelu rezistentního karcinomu ovarií, kde jejich aplikace vedla ke zpomalení růstu nádorů a u vyšší koncentrace SB-T-121606 (3 mg/kg) v kombinaci s paklitaxelem i ke zmenšení velikosti nádoru.

Z dalších kandidátních molekul se jako nejslibnější kandidát pro další detailnější studie ukázal být CPS1 (carbamoyl-phosphate synthase 1), mitochondriální enzym účastnící se močovinného cyklu. Exprese CPS1 bývá často zvýšena v nádorové tkáni a zejména u rezistentních nádorů. V naší studii byla vysoká exprese *CPS1* ve vzorcích nádorové tkáně karcinomu ovarií signifikantně asociována s kratším časem do progresu pacientek, mohl by teda být potenciálně využit jako prognostický biomarker. Exprese CPS1 byla navíc ovlivňována podáváním taxanů. Na našich *in vitro* a *in vivo* rezistentních modelech karcinomu ovarií docházelo k signifikantnímu snížení exprese CPS1 po podání nových taxanových derivátů třetí generace – SB-T-121605 a SB-T-121606.

Molekulárně-genetické analýzy odhalily kandidátní molekuly z řady ABC transportérů a DNA reparačního systému pro detailnější studie jejich funkce v rozvoji mnohočetné lékové rezistence. *In vitro* a *in vivo* experimenty ukázaly účinnost nových taxanových derivátů v modelu paklitaxel rezistentního karcinomu ovarií oproti paklitaxelu.

**Klíčová slova:** karcinom ovarií, mnohočetná léková rezistence, biomarker, léčebná odpověď, taxany

## Summary

Ovarian carcinoma is a heterogeneous group of diseases usually of epithelial origin. The vast majority of diagnosed cases are high-grade serous carcinomas, which account for over 80% of all cases. Ovarian carcinoma is one of the most common causes of death in women from gynecological malignancies. The main cause of high mortality is diagnosis of the disease in late stages due to the long-term asymptomatic course. The second important cause is the development of multidrug resistance to the administered treatment, which is in the case of ovarian carcinoma patients still mainly based on a combination of paclitaxel and platinum derivatives - cisplatin or carboplatin. These are some of the reasons that motivate scientists to search for new biomarkers, which could help detect the disease in early stages, or monitor the success of treatment, and predict the development of resistance. Molecular characterization of cancer in general may also reveal new therapeutic targets. The development of resistance to already existing drugs stimulates the direction of scientists to prepare new drugs that would be especially effective against already resistant tumors.

The main aim of the presented theses was to expand information on the molecular profile of ovarian carcinoma, to reveal prognostic and predictive molecular biomarkers of ovarian carcinoma and to identify genes that play a role in the development of multidrug resistance. Another important aim of the work was to study the efficacy of new taxane derivatives - the Stony Brook taxanes, potentially effective in the therapy of resistant tumors.

During the study of the molecular profile of ovarian carcinoma, a connection was found between the expression levels of membrane ABC transporters, players in the development of resistance, and specific sensitivity to administered chemotherapy. Specifically, chemotherapy-sensitive status and longer time to progression were associated with reduced expression of ABC transporters – *ABCC4*, *ABCC10*, *ABCD3*, *ABCE1*, *ABCF1*, *ACBF2*, and *ABCF3*. In contrast, chemotherapy-resistant status was associated with increased expression of *ABCB1*, *ABCG2* and decreased expression of *ABCB11*. Patients with this expression profile progressed faster.

A comprehensive analysis of the molecular profile (expression, methylation profile, and genetic variability) of the DNA repair system showed interesting candidates for further studies in the development of resistance to taxanes and platinum derivatives. The analysis revealed the interaction of *XPC-PRKDC-FAAP20* and *BRCA1-RAD9A-RBBP8* genes in connection with response to chemotherapy. A higher methylation level of the *RAD50* gene was also observed in patients with chemotherapy-resistant status. The presence of somatic

mutations in the *XPC* and *PRKDC* genes significantly worsened the overall survival of patients. Among other things, higher expression of the *DUT* gene was associated with the presence of peritoneal metastases. The high-grade serous subtype was associated with a higher number of mutations in the *TP53* gene, compared to other subtypes of ovarian carcinoma.

The second part of the work, focused on new experimental drugs, was an analysis of the efficacy of the new taxane derivatives, both the second (SB-T-1214 and SB-T-1216) and especially the third generation (SB-T-121402, SB-T-121605, SB-T-121606) was found to be more effective than paclitaxel in an *in vitro* model of ovarian carcinoma. Compared to paclitaxel, the new taxanes induced cell arrest in the G2/M phase of the cell cycle almost more than 50 times, and their intracellular concentration was also significantly higher compared to paclitaxel. The most stable effect was observed with the taxanes SB-T-121605 and SB-T-121606. The efficacy of SB-T-121605 and SB-T-121606 was also observed in an *in vivo* model of resistant ovarian carcinoma, where their application led to a slowdown of tumor growth, and at a higher concentration of SB-T-121606 (3 mg/kg) in combination with paclitaxel also in reduction of the tumor size.

Of the other candidate molecules, CPS1 (carbamoyl-phosphate synthase 1), a mitochondrial enzyme involved in the urea cycle, turned out to be the most promising candidate for further detailed studies. CPS1 expression is often increased in tumor tissue and especially in the resistant tumors. In our study, high expression of *CPS1* in ovarian carcinoma tumor tissue samples was significantly associated with a shorter time to progression, so it could be potentially used as a prognostic biomarker. In addition, CPS1 expression was affected by taxane administration. In our *in vitro* and *in vivo* resistant ovarian carcinoma models, there was a significant reduction in CPS1 expression after administration of the new third generation taxane derivatives – SB-T-121605 and SB-T-121606.

Molecular-genetic analyses revealed candidate molecules from a series of ABC transporters and the DNA repair system for more detailed studies of their function in the development of multidrug resistance. *In vitro* and *in vivo* experiments showed the efficacy of new taxane derivatives in the model of paclitaxel resistant ovarian carcinoma compared to paclitaxel.

**Key words:** ovarian carcinoma, multidrug resistance, biomarker, therapy response, taxanes

# 1 Literární úvod

## 1.1 Nádorová onemocnění

Maligní nádorová onemocnění jsou společně s kardiovaskulárními chorobami nejčastější příčinou úmrtí v lidské populaci, i přes významný pokrok v porozumění rozvoje a progresu nádorových onemocnění, či vývoji nových účinnějších léčiv (Sung et al. 2021). Rovněž v České republice jsou nádorová onemocnění dlouhodobě druhou nejčastější příčinou úmrtí po kardiovaskulárních onemocněních. Podle dat Ústavu pro zdravotnické informace (ÚZIS) bylo v roce 2018 diagnostikováno celkem 96 000 nových případů maligních nádorů a celkem 27 261 onkologických pacientů zemřelo. Kumulativní incidence dle relativních ukazatelů roste, což je dáno běžícími preventivními programy a odhalením onemocnění v časných stádiích, ale úmrtnost dlouhodobě klesá. Nejčastěji diagnostikovanými nádorovými onemocněními jsou nádory kůže (dg. C44), následují karcinomy tlustého střeva (dg. C18 – C20), karcinom prostaty (dg. C61), karcinom prsu (dg. C50) a karcinomy průdušnice, průdušek a plic (dg. C33 – C34). Uvedené diagnózy tvoří až 1/3 všech nově diagnostikovaných případů (Krejčí et al. 2018).

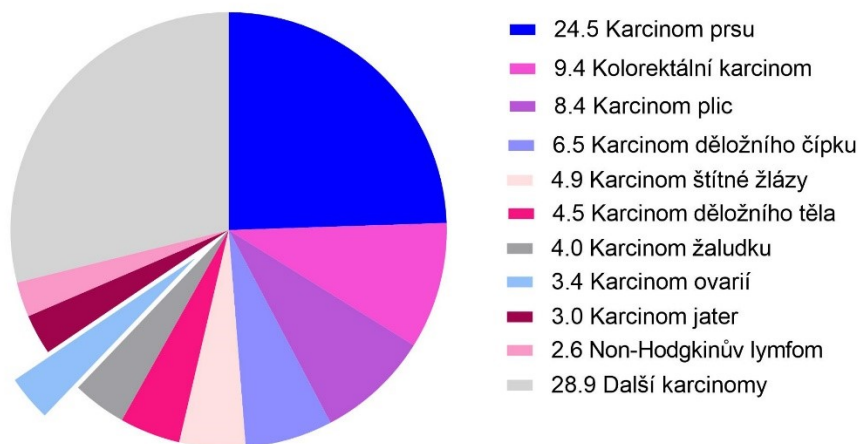
U mužů je nejčastěji diagnostikován karcinom plic (14,3 %), prostaty (14,1 %), tlustého střeva (10,6 %), žaludku (7,1 %), jater (6,3 %), močového měchýře (4,4 %), jícnu (4,2 %), Non-Hodgkinův lymfom (3 %), karcinom ledvin (2,7 %) a leukémie (2,7 %). Úmrtnost nádorových onemocnění u mužů je nejvyšší u karcinomu plic, následuje karcinom jater, tlustého střeva, žaludku, prostaty, jícnu, slinivky břišní a leukémie (Sung et al. 2021).

V ženské populaci je nejčastěji diagnostikovaným nádorovým onemocněním karcinom prsu. Dalšími častými diagnózami jsou karcinom tlustého střeva, plic, děložního čípku, štítné žlázy, děložního těla, žaludku, ovarií, jater a Non-Hodgkinův lymfom (**Obrázek 1**). Úmrtnost žen na nádorová onemocnění je celosvětově největší na karcinom prsu, následuje karcinom plic, tlustého střeva, děložního čípku, žaludku, jater, slinivky břišní, ovarií, jícnu a leukémie (**Obrázek 2**) (Sung et al. 2021).

Maligní gynekologická nádorová onemocnění stojí na předních příčkách incidence a úmrtnosti u žen. Celkem rozpoznáváme sedm diagnóz postihujících ženské reprodukční orgány – karcinom vulvy (dg. C51), pochvy – vaginy (dg. C52), děložního hrdla (dg. C53), děložního těla (dg. C54), dělohy (dg. C55), ovarií (dg. C56), jiných a neurčených ženských pohlavních orgánů (dg. C57) a placenty (dg. C58) (Krejčí et al. 2018). Dle databáze GLOBOCAN 2020 je nejčastěji diagnostikovaným gynekologickým maligním

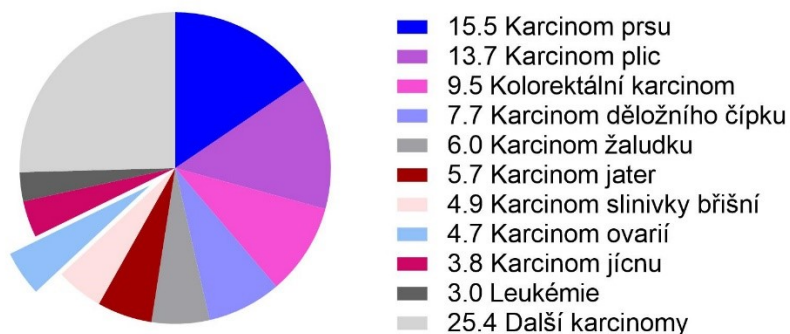
onemocněním karcinom děložního čípku, děložního těla a ovarií. Největší úmrtnost byla pozorována u karcinomu děložního čípku a ovarií (Sung et al. 2021).

### Incidence maligních nádorů dle GLOBOCAN 2020 (%)



**Obrázek 1.** Incidence maligních nádorových onemocnění u žen. Procentuální zastoupení jednotlivých nádorových onemocnění u žen dle databáze GLOBOCAN, verze 2020 (Sung et al., 2021).

### Mortalita maligních nádorů dle GLOBOCAN 2020 (%)

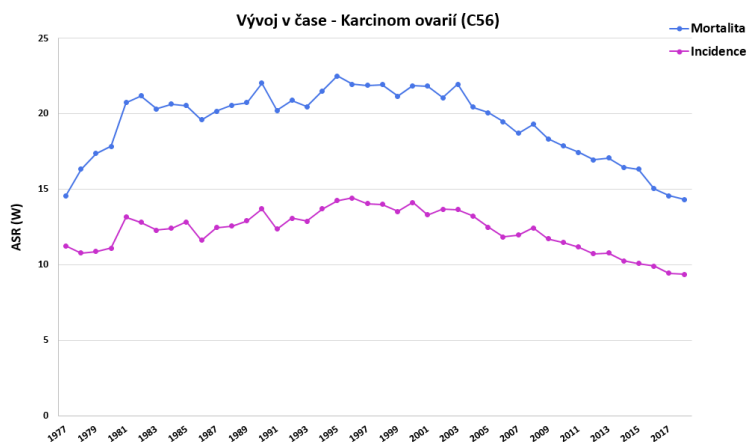


**Obrázek 2.** Mortalita maligních nádorových onemocnění u žen. Procentuální úmrtnost jednotlivých nádorových onemocnění u žen dle databáze GLOBOCAN, verze 2020 (Sung et al., 2021).

## 1.2 Karcinom ovarii

### 1.2.1 Epidemiologie karcinomu ovarii

Karcinom ovarii (dg. C56) je celosvětově osmnáctým nejčastějším diagnostikovaným nádorovým onemocněním a čtrnáctým nejčastějším důvodem úmrtí. V rámci gynekologických nádorů je karcinom ovarii třetí nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění a druhá nejčastější příčina úmrtí žen na nádorové onemocnění (Sung et al. 2021). Medián věku patientek s diagnostikovaným karcinomem ovarii je 65 let (55-74 let). Incidence karcinomu ovarii v posledních letech mírně klesá, v České republice se řadí na osmé místo v incidenci nových případů (17,7 případů/100 000 obyvatel), incidence úmrtí byla v roce 2018 – 11,5 případů/100 000 obyvatel) (**Obrázek 3**). Dlouhodobým a velkým problémem je diagnostika onemocnění až v pozdních fázích díky dlouhému průběhu bez zjevných příznaků či nespecifických příznaků a neexistenci spolehlivého přístupu/metodě pro detekci časných fází onemocnění. V České republice bylo mezi lety 2014-2018 diagnostikováno 32 % případů ve stádiu III, 29 % ve stádiu IV, oproti malému zachytu onemocnění v brzkých stádiích (16 % případů ve stádiu I a 7 % ve stádiu II) z 5023 případů (Krejčí et al. 2018). S diagnostikou v pozdní fázi onemocnění souvisí i nízké 5leté přežití patientek, které je pro pacientky ve stádiu III a IV okolo 30 %, zatímco pro pacientky s onemocněním v nižším stádiu to je 90 %. Statistika 5letého přežití se v posledních letech zlepšuje, v letech 2004-2008 bylo v České republice pro léčené pacientky 45,1 měsíců, přičemž v letech 2014-2018 došlo ke zvýšení na 48,4 měsíců (Krejčí et al. 2018; <https://seer.cancer.gov>).



**Obrázek 3.** Věkově standardizovaná mortalita a incidence karcinomu ovarii v České republice mezi lety 1977–2018. Analyzovaná data: incidence (N=43 572), mortalita (N=28 425). Zdroj dat: ÚZIS ČR a [www.svod.cz](http://www.svod.cz).

Ve vztahu ke karcinomu ovarií byla identifikována řada rizikových i protektivních faktorů ovlivňujících jeho vznik. Mezi identifikované rizikové faktory zvyšující celoživotní riziko vzniku karcinomu ovarií řadíme brzký nástup menstruačního cyklu (Gong et al. 2013), bezdětnost (Lundberg et al. 2019) či obezitu/vysoké BMI (Olsen et al. 2007). U žen aktuálně léčených substituční hormonální léčbou bylo taktéž pozorováno vyšší riziko vzniku karcinomu ovarií (Reid et al. 2017; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015). Mezi rizikové faktory taktéž řadíme ovulaci, při které dochází k narušení epitelového povrchu ovarií (Purdie et al. 2003; Murdoch et al. 2010; Fathalla 2013). Z environmentálních faktorů byly nejednoznačné výsledky publikovány pro vliv požívání alkoholu (Genkinger et al. 2006; Yan-Hong et al. 2015) a kouření cigaret. U aktuálních žen kuřáček bylo pozorováno zvýšené riziko invazivního mucinózního a borderline mucinózního karcinomu ovarií, oproti tomu u bývalých kuřáček bylo pozorováno zvýšené riziko vzniku borderline serózního karcinomu ovarií (Faber et al. 2013; Licaj et al. 2017). Vliv jednotlivých rizikových faktorů se liší mezi jednotlivými histologickými subtypy karcinomu ovarií (Reid et al. 2017).

Významnou roli hrají též genetické rizikové faktory. Mezi ně jsou dnes řazeny již dobře známé zárodečné mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2*. Tyto mutace jsou spojovány s celoživotním zvýšeným rizikem vzniku hereditárního karcinomu prsu či ovarií (Kuchenbaecker et al. 2017) a též karcinomu pankreatu (Rosen et al. 2021). Kumulativní riziko vzniku je ~42 % pro ženy nesoucí mutace v genu *BRCA1* a ~14 % pro nosičky mutace v *BRCA2* genu a je vyšší u žen s karcinomem ovarií v rodinné anamnéze (Antoniou et al. 2003; Kuchenbaecker et al. 2017). Mezi další geny spojované se zvýšeným rizikem jsou *ATM*, *CHEK2*, *RAD51*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *BARD1* a *NBN*, které jsou stejně jako geny *BRCA1/2* součástí DNA reparačních drah (Toss et al. 2015; Angeli et al. 2020; Pietragalla et al. 2020).

Na druhou stranu existuje celá řada protektivních faktorů vzniku ovariálního karcinomu, kam řadíme např. kojení (Babic et al. 2020) či užívání antikoncepce (Michels et al. 2018).

### **1.2.2 Diagnostika a léčba karcinomu ovarií**

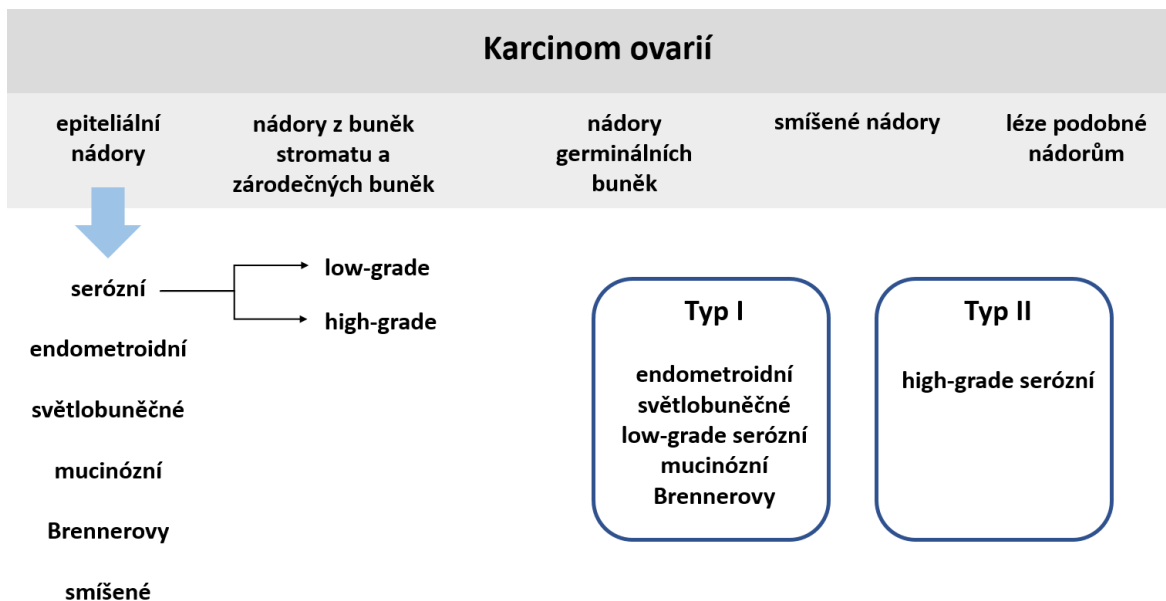
Jak už bylo zmíněno, problémem včasné diagnostiky karcinomu ovarií je dlouhý průběh onemocnění bez jakýkoliv specifických symptomů, což vede k odhalení onemocnění až v pozdějších fázích. Mezi symptomy nejčastěji se objevující u žen s později

diagnostikovaným karcinomem ovarií je řazeno zvětšování objemu a pocit plnosti břicha, bolesti břicha, únava a ztráta chuti k jídlu (Ebell et al. 2016).

Mezi hlavní diagnostické postupy karcinomu ovarií jsou řazeny palpační vyšetření břicha, pánevní oblasti, vagíny, či rekta, tímto přístupem může být nalezena hmatatelná rezistentní léze. Upřesnění diagnózy je následně provedeno pomocí ultrazvukového vyšetření, počítačové tomografie (CT), magnetické rezonance (MR) či pozitronové emisní tomografie (PET). Biochemické vyšetření je soustředěno na stanovení nádorového markeru CA125 (z angl. cancer antigen 125) v krvi pacientek, jehož hladina je u pacientek s karcinomem ovarií zvýšena. Problémem nádorového markeru CA125 je jeho nespecifičnost, zvýšená hladina CA125 v krvi může mít i jinou příčinu – např. benigní útvary na ovariích, endometrióza, děložní myomy či jiná nádorová onemocnění. Hladina markeru CA125 je také ovlivňována věkem, rodinou historií karcinomu ovarií a prsu, obezitou, či rasou pacientky (Jelovac a Armstrong 2011; Adam et al. 2010; Babic et al. 2017). Nevýhodou markeru CA125 je nedostatečná schopnost detekovat brzká stadia onemocnění, jeho hlavním využitím je sledování terapeutické odpovědi. Dalším diskutovaným nádorovým markerem je HE4 (z angl. human epididymis protein 4). Využití ve standardní diagnostice je stále diskutováno, jisté studie ukazují větší senzitivitu než CA125, jiné studie ukazují horší výsledky než u nádorového markeru CA125 (Van Gorp et al. 2011; Suri et al. 2021). Lepší výsledky ukazují některé studie sledující nádorové markery CA125 a HE4 dohromady v rámci ROMA algoritmu (z angl. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), kde je patrná větší senzitivita u časných stadií onemocnění (Wei et al. 2016; Salminen et al. 2020; Suri et al. 2021). V České republice je stále nejvíce využíván nádorový marker CA125 a to jak pro diagnostiku, tak zejména pro sledování terapeutické odpovědi. Další důležitou součástí diagnostiky je stanovení histologického typu, které je důležité pro rozhodnutí o následné léčbě. V rámci tohoto vyšetření je také stanoveno stádium a grade onemocnění.

Histologicky se karcinomy ovarií dělí do sedmi hlavních skupin: epiteliální, mesenchymální, epiteliálně-mesenchymální nádory, nádory z buněk stromatu a zárodečných pruhů, nádory z germinálních buněk, smíšené nádory a léze podobné nádoru. Přes 90 % diagnostikovaných nádorů je epiteliálního původu, v České republice v letech 2014-2018 tvořily nádory tohoto typu 83 % diagnostikovaných případů (Krejčí et al. 2018; Herrington a Board 2020). Epiteliální nádory jsou dále rozděleny na serózní, endometroidní, světlo-buněčné, mucinózní, Brennerovy a smíšené nádory. Serózní nádory ještě dělíme na low-grade a high-grade nádory (Rojas et al. 2016) (**Obrázek 4**).





**Obrázek 4.** Klasifikace karcinomu ovarií. Histologická klasifikace karcinomu ovarií dle buněčného původu a rozdělení epiteliálních ovariálních nádorů dle dualistického modelu na Typ I a Typ II. Modifikováno dle (Kurman a Shih 2016).

Stádium onemocnění je určeno pomocí FIGO systému Mezinárodního společenství pro gynekologii a porodnictví (FIGO, z angl. The International Federation of Gynecology and Obstetrics), který rozděluje karcinomy ovarií dle závažnosti onemocnění do čtyř stádií (Prat a FIGO Committee on Gynecologic Oncology 2015). Pro následnou klasifikaci na základě specifických vlastností jednotlivých subtypů byl navržen dualistický model dělící epiteliální nádory do dvou skupin – Typ I a Typ II. Nádory spadající do skupiny nádorů Typu I jsou charakterizovány diagnostikou onemocnění v brzkých stádiích, nízkým gradem nádoru, není u nich častý výskyt ascitu a mají dobrý klinický výstup. Pro nádory skupiny Typu II je charakteristické odhalení onemocnění v pozdních stádiích onemocnění, vysoký grade nádoru, přítomnost ascitu u pacientek, vysoká agresivita, chromosomální instabilita, častý výskyt mutace genu *TP53* a špatný klinický stav pacientek (Kurman a Shih 2016) (**Obrázek 4**).

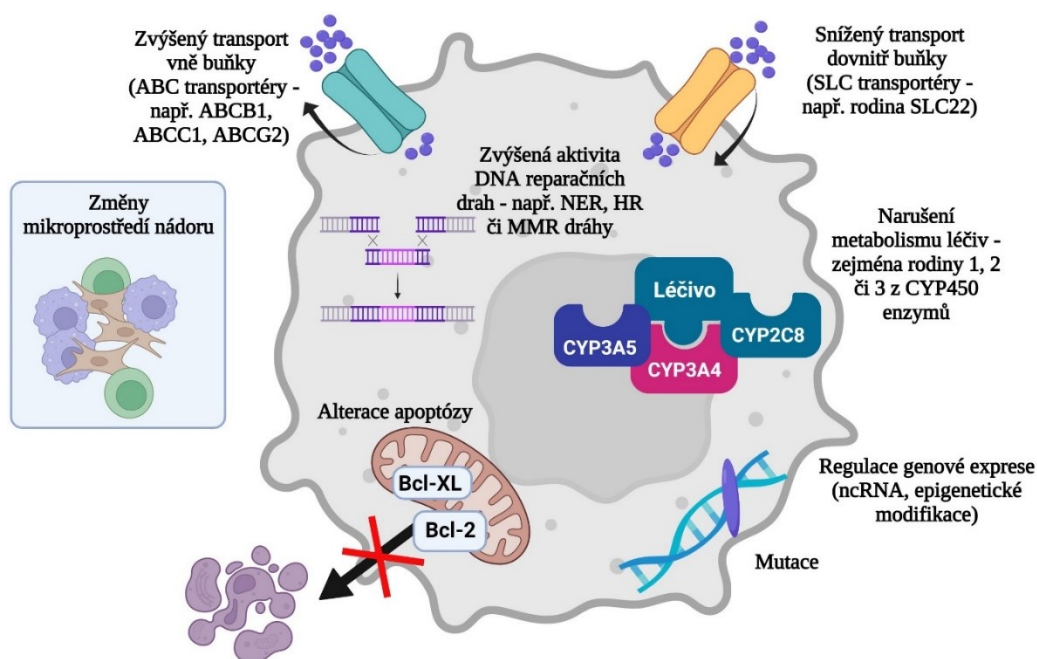
Standardním léčebným postupem je kombinace cytoreduktivní operace a chemoterapeutické léčby. U pacientek ve špatném počátečním stavu a pokročilém stádiu onemocnění je často indikována neoadjuvantní chemoterapie kombinující paklitaxel a karboplatinu (3–4 cykly) s následující cytoreduktivní operací (z angl. interval debulking surgery, IDS), tento postup je aplikován u pacientek s primárně inoperabilním nálezem. U pacientek s operabilním nálezem je nejprve indikována cytoreduktivní operace s následnou adjuvantní chemoterapií.

Chemoterapeutická léčba je u pacientek s karcinomem ovarií stále založena zejména na kombinaci paklitaxelu a karboplatiny, a to jak v rámci neoadjuvantní, tak adjuvantní chemoterapie, viz. Modrá kniha České onkologické společnosti (Kiss et al. 2022). Následná adjuvantní léčba u high-grade serózního karcinomu se skládá ze 3-6 cyklů chemoterapie kombinující paklitaxel a karboplatinu pro stádium IA, IB, IC1, IC2, IC3, či 6-9 cyklů pro stádium II, III a IV. U pacientek se stádiem III a IV s reziduem po operaci  $> 1 \text{ cm}^3$  je indikována kombinace paklitaxel, karboplatina a bevacizumab. V sekundární léčbě je používán bevacizumab, ať v monoterapii či v kombinaci s paklitaxelem, topotecanem, pegylovaným liposomálním doxorubicinem u pacientek, u kterých se nepředpokládá odpověď na léčbu na bázi platiny. U pacientek s předpokladem odpovědi na platinu je doporučována kombinace karboplatiny, pegylovaného liposomálního doxorubicinu a bevacizumabu. Přesné schéma a dávkování chemoterapeutik je dáno stádiem onemocnění a daným stavem pacientky. U pacientek s high-grade serózním karcinomem a pozitivním nálezem somatických/germinálních *BRCA1/BRCA2* mutací, HRD deficiencí (deficience v homologní rekombinaci), či genomovou nestabilitou je indikována léčba PARP inhibítorem (Lynparza, Zeluja) v monoterapii, nebo v kombinaci s bevacizumabem v rámci udržovací léčby u pacientek s relapsem a kompletní či částečnou odpovědí na platinu v rámci adjuvantní léčby (Kiss et al. 2022; Colombo et al. 2019). Sledování pacientek po ukončení terapie je prováděno komplexním gynekologickým vyšetřením, včetně stanovení markeru CA125 každé 3 měsíce po dobu 3 let, následně každých 6 měsíců po dobu 2 let a v případě stále dobrého stavu pacientky kontroly přecházejí do preventivních kontrol jednou ročně (Cibula et al. 2009). Řada klinických studií ukazuje slibné výsledky a nové terapeutické kombinace pro léčbu pacientek. Klinická studie SOLO1 ukázala snížení rizika progresu onemocnění a smrti pacientek až o 70 % u pacientek s *BRCA1/2* mutacemi léčených olaparibem po primární léčbě kombinací platiny a taxanů (Moore et al. 2018). Studie PAOLA-1 ukázala zlepšení doby do progresu u pacientek léčených bevacizumabem v první linii léčby s navazující léčbou olaparibem, zlepšení bylo výraznější u pacientek s HRD deficiencí a *BRCA1/2* mutacemi (Ray-Coquard et al. 2019). U pacientek je také v současné době studováno zařazení imunoterapie. U studií soustředěných na imunoterapii je vkládána naděje na režimy kombinující imunoterapeutické léky a další chemoterapeutika (Barber a Matei 2021). Nicméně, např. studie Javelin Ovarian 200 neukázala očekávané zlepšení celkového přežití či doby do progresu u pacientek léčených avelumabem či s/bez pegylovaným liposomálním doxorubicinem (Pujade-Lauraine et al. 2021).

## 1.2 Mnohočetná léková rezistence

Jedním z největších problémů úspěšné terapie nádorových onemocnění je rezistence nádorových buněk. I když zprvu většina onkologických pacientů na léčbu reaguje úspěšně a dochází k ústupu nádorového onemocnění, postupem času často dochází k rozvoji rezistence k podávanému léčivu. Samozřejmě existuje i tzv. přirozená rezistence, kdy už pacient od počátku na léčbu nereaguje. Většina případů rezistence je ovšem tzv. získaná rezistence, ke které dochází až během léčby. Důležitým typem rezistence je tzv. mnohočetná léková rezistence (MDR, z angl. multidrug resistance), kdy dochází k rozvoji rezistence vůči více typům léčiv, které si nejsou strukturně, ani funkčně podobné (Nosková et al. 2000).

Rozvoj mnohočetné lékové rezistence je heterogenním, avšak komplexním, procesem. Mezi hlavní mechanismy MDR řadíme narušení transportu léčiv do/z buňky, řádného metabolismu léčiv, DNA reparačních drah či apoptózy. Nelze opomenout ani vliv nádorového mikroprostředí, přítomnost genetických mutací či epigenetické modifikace expresního profilu (**Obrázek 5**). Studium molekulární podstaty vzniku mnohočetné lékové rezistence je důležité pro porozumění tohoto procesu a identifikaci nových potenciálních terapeutických cílů či nových biomarkerů pro sledování účinnosti terapie.



**Obrázek 5.** Zjednodušené schéma mnohočetné lékové rezistence (MDR). Za rozvojem MDR stojí řada procesů, jako narušení transportu léčiva do nádorové buňky (např. SLC transportéry), transportu z buňky (např. ABC transportéry), zvýšená aktivita DNA reparačních drah (např. NER, HR či MMR dráhy), metabolismu léčiv (zejména rodiny 1, 2 a 3 z cytochromů P450), řádného průběhu apoptózy (zejména skrz proteiny z Bcl-2 rodiny). Důležitou roli sehrává taktéž samotné mikroprostředí nádoru

a genetické mutace či regulační mechanismy, jako ncRNA a epigenetické modifikace. Schéma vytvořeno pomocí [www.biorender.com](http://www.biorender.com).

Jednu z prvních příček v příčinách vzniku MDR zauímají membránové **ABC transportéry** (z angl. ATP-binding cassette) přenášející řadu substrátů ven z intracelulárního prostoru do extracelulárního, včetně léčiv (Holland et al. 2003). Celkově bylo popsáno 49 členů této nad-rodiny proteinů, které se dělí do celkem 7 rodin (ABCA – ABCG). Jejich struktura je charakterizována celkem 4 doménami – 2 domény vázající ATP (tzv. NBD doména, z angl. Nucleotide Binding Domain) a 2 transmembránové domény (tzv. TMD, z angl. Transmembrane Domain) (Linton 2007; Ward et al. 2007). Deregulace ABC transportérů v rozvoji mnohočetné lékové rezistence je velmi dobře známa, zejména jejich zvýšená exprese související se zvýšeným exportem léčiva ven z buňky (shrnuto v Gottesman et al. 2002; Tamaki et al. 2011; Glavinas et al. 2004). Ale stále je co vyjasňovat s ohledem na širokou řadu transportérů v této nad-rodině a na velkém spektru přenášených látek (shrnuto v Leonard et al. 2003). Nejznámějšími a nejprostudovanějšími s ohledem na rezistenci jsou tři ABC transportéry, a to ABCB1, ABCC1 a ABCG2 (Yasuhisa et al. 2007; Cole 2014; Robey et al. 2007; Mao a Unadkat 2015). Přehled ABC transportérů s předpokládanou rolí v rozvoji rezistence k paklitaxelu či platinovým derivátům u karcinomu ovarií byl publikován členy naší laboratoře v roce 2017 (Cеровska et al. 2017).

Z rodiny A byl pozorován vztah mezi expresí ABC transportéru ABCA3 s rezistencí k doxorubicinu, daunorubicinu, mitoxantronu, etoposidu a vincristinu u akutní myeloidní leukémie (Chapuy et al. 2008; Steinbach et al. 2006).

Nejznámějším transportérem stojícím za mnohočetnou lékovou rezistencí je ABC transportér ABCB1 z rodiny B (MDR1, P-glykoprotein). Je spojován s rezistencí k řadě léčiv, např. kolchicin, doxorubicin, vinblastin, vinca alkaloidy, antracyklin, taxany, topotecan a mnoho dalších (Ueda et al. 1987a; 1987b; Ambudkar et al. 1999). Tento transportér byl také prvním popsaným, a to v roce 1976 (Juliano a Ling 1976). Např. paklitaxel rezistentní linie karcinomu ovarií A2780 s vysokou expresí ABCB1 vykazovala taktéž zkříženou rezistenci k olaparibu, doxorubicinu a rucaparibu. Při inhibici exprese ABCB1 pomocí inhibitorů jako verapamil a elacridar došlo k zvýšení senzitivity této linie k těmto léčivům (Vaidyanathan et al. 2016). Důležitost ABCB1 nespočívá pouze v exportu léčiv, ale pravděpodobně také v indukci apoptózy nádorových buněk, jak bylo pozorováno v několika studiích (Zu et al. 2014; Galski et al. 2013; Souza et al. 2015). ABCB1 je také nejvíce prostudován, co se genetické variability týče, mutace mohou vést ke změně např.

vazebných míst pro léčivo či pro ATP katalyzující transport (Cascorbi 2006; López-Fernández 2018; Skarke et al. 2003). ABCB4 je spojován s rezistencí k digoxinu, paklitaxelu či vinblastinu (Smith et al. 2000). S rezistencí k paklitaxelu je také spojován transportér ABCB11, který sdílí vysokou homologii s ABCB1 (Childs et al. 1998).

Z rodiny ABCC je s rozvojem rezistence spojován zejména transportér ABCC1 (MRP1) (Cole et al. 1992). Řada transportérů z této rodiny je spojována s rezistencí (Zhang et al. 2015). ABCC1 je často asociován s rezistencí k vinca alkaloidům, antracyklinům či k methotrexátu (Borst et al. 2000; Young et al. 2001). Z dalších členů rodiny ABCC je s rezistencí spojován transportér ABCC2 a to konkrétně vůči cisplatině (Materna et al. 2006; Guminski et al. 2006; Sprowl et al. 2012; Cui et al. 1999; Myint et al. 2015; Ushijima et al. 2007; Cui et al. 1999), taktéž k paklitaxelu (Huisman et al. 2005), či etoposidu, doxorubicinu či epirubicinu (Cui et al. 1999; Lagas et al. 2010). ABCC3 je spojován s rezistencí k doxorubicinu či etoposidu (Young et al. 2001; Lagas et al. 2010). Zvýšená exprese transportérů ABCC4 a ABCC5 je spojována s rezistencí k nukleotidovým analogům jako je 6-merkaptopurin či 6-thioguanin (shrnutu v Borst et al. 2000). Transportér ABCC6 se podílí na transportu léčiv jako je etoposid, doxorubicin či daunorubicin (Belinsky et al. 2002). Zvýšená exprese ABCC10 je asociována s rezistencí k docetaxelu (Hopper-Borge et al. 2004), vinoreblinu (Bessho et al. 2009), nukleotidovým analogům (Hopper-Borge et al. 2009), či paklitaxelu (Hopper-Borge et al. 2011). Posledním členem této rodiny je ABCC11, který je spojován s rezistencí k 5-fluorouracilu (Guo et al. 2003; Hlavata et al. 2012).

Konečně posledním dosud zásadně spojovaným transportérem s rezistencí je ABC transportér ABCG2 (BCRP) z rodiny G (Doyle et al. 1998). Zvýšená exprese ABCG2 byla pozorována v řadě nádorových buněčných liniích a je spojována s exportem řady léčiv ven z buňky, jako jsou např. antracykliny, kamptotecin, inhibitory topoizomerázy I (Abbott 2003; Robey et al. 2007; Austin a Ross 2003), mitoxantron, doxorubicin a daunorubicin (Doyle et al. 1998), či etoposid (Allen et al. 2003).

**SLC transportéry** (z angl. Solute Carrier Transporters) jsou další velkou skupinou membránových transportních proteinů (~400 členů v této nad-rodině, která se dále dělí na 52 rodin) ([www.genenames.org](http://www.genenames.org)) (Perland a Fredriksson 2017), které slouží zejména jako importéři materiálu do buněk, včetně léčiv používaných v protinádorové léčbě, jako jsou např. nukleosidové analogy (Zhang et al. 2007), gemcitabin – SLC28A1 a SLC29A1 (Mackey et al. 1998), paklitaxel – SLC01B1 a SLC01B3 (Smith et al. 2005; Svoboda et al.

2011), platinové deriváty – SLC22A1, SLC22A2 a SLC22A3 (Hall et al. 2008), doxorubicin a mitoxantron – SLC22A4 (Okabe et al. 2008).

ABC a SLC transportéry nejsou jedinými transportéry přenášejícími léčiva skrz buněčnou membránu. Jako další můžeme jmenovat transportéry **ATP7A/B**, které jsou dobře známými přenašeči platinových derivátů a jsou spojovány s rezistencí k těmto léčivům (Safaei et al. 2008; Inoue et al. 2010; Komatsu et al. 2000), či **RLIP76** přenášející doxorubicin je také ATP závislý přenašeč, který je spojován zejména se zprostředkováním transportu glutathionových konjugátů ven z buňky (Drake et al. 2007; Awasthi et al. 2002; 2000; Singhal et al. 2009). Přehled nejdůležitějších transportérů účastnících se transportu a vzniku rezistence k taxanům a platinovým derivátům přímo u karcinomu ovarií je zobrazen v **Tabulce 1**.

**Tabulka 1.** Přehled transportérů (ABC, SLC a ATP) v transportu taxanů a platinových derivátů používaných v léčbě u karcinomu ovarií. Modrá barva indikuje asociaci daného transportéru s vybraným léčivem. Založeno na informacích z přehledového článku (Cerovska et al. 2017).

	<b>Paklitaxel</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Cisplatina</b>	<b>Karboplatina</b>
<b>ABCA1</b>				
<b>ABCA3</b>				
<b>ABCB1</b>				
<b>ABCB4</b>				
<b>ABCB11</b>				
<b>ABCC1</b>				
<b>ABCC2</b>				
<b>ABCC6</b>				
<b>SLC22A1</b>				
<b>SLC22A2</b>				
<b>SLC31A1</b>				
<b>SLC31A2</b>				
<b>SLC47A1</b>				
<b>SLC47A2</b>				
<b>SLCO1B3</b>				
<b>ATP7A</b>				
<b>ATP7B</b>				

Dalším procesem stojícím za MDR je zvýšený **metabolismus léčiv** vedoucí zpravidla k detoxifikaci používaných cytostatik. Hlavními činiteli v I. fázi metabolismu jsou enzymy z velké nad-rodiny cytochromů P450 (více jak 2400 enzymů členěných do 18 rodin) (Werck-Reichhart a Feyereisen 2000; Nelson 2018). Většina (70-80 %) využívaných léčiv je metabolizována enzymy z rodin 1, 2 a 3 (Zanger a Schwab 2013). Jako příklad lze uvést CYP1B1, jehož zvýšená exprese byla pozorována ve spojitosti s rezistencí k paklitaxelu

u karcinomu ovarií (Zhu et al. 2015), či genetická variabilita CYP2B6 s účinností léčby docetaxelem u karcinomu prsu (Song et al. 2015). U karcinomu prsu byla též pozorována spojitost mezi aktivitou CYP2D6 a účinností tamoxifenu (Hoskins et al. 2009). Vliv změny exprese či genetická variabilita enzymů z rodiny CYP3A, CYP3A4 a CYP3A5, byl pozorován ve spojitosti s účinností několika léčiv – irinotecanu u karcinomu kolorekta, tamoxifenu u karcinomu prsu, či u erlotinibu, dosatinibu a paklitaxelu u karcinomu pankreatu (Buck et al. 2019; Wegman et al. 2007; Noll et al. 2016). Důležitá je také souhra různých mechanismů, jako např. transport a metabolismus. Léky metabolizované enzymem CYP3A4 jsou lepším substrátem pro transportér ABCB1 (Pal a Mitra 2006). I enzymy II. fáze metabolismu mají svoji nezastupitelnou roli. Např. inhibice UGT1A4 enzymu zvýšila sensitivitu k ribavirinu (Osborne et al. 2019), či zvýšená exprese UGT2B17 byla spojena s horší odpovědí na terapii fludarabinem u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (Gruber et al. 2013).

Narušení **DNA reparačních drah**, tedy zvýšení jejich aktivity, je další nedílnou součástí problému mnohočetné lékové rezistence. Změna aktivity DNA reparačních drah je nejvíce spojena s rezistencí a úspěšností terapie založené na platinových derivátech a alkylačních činidlech (Martin et al. 2008; Gutierrez a O'Connor 2021). Nejčastěji jsou pozorovány alterace NER dráhy (z angl. nucleotide excision repair) s rezistencí k platinovým derivátům, jak bylo pozorováno u karcinomu ovarií, kolorekta, nemalobuněčného karcinomu plic, zejména ve spojitosti s vyšší expresí genu *ERCC1*, *XPF* či *XPB* (Du et al. 2016; Dabholkar et al. 1992; 1994; Li et al. 2013; Suzuki et al. 2022; Ryu et al. 2004; Dabholkar et al. 2000). NER dráha je hlavní dráhou opravující poškození DNA způsobené funkčním mechanismem platinových derivátů (Reardon et al. 1999). Druhou nejzajímavější dráhou je MMR dráha (z angl. mismatch repair), která má svůj podíl na úspěšnosti léčby platinovými deriváty a alkylačními činidly (Fink et al. 1996; 1998; Zhu et al. 2018; Fink et al. 1997). Často pozorované změny v této dráze jsou mutace jednotlivých členů této dráhy či změny jejich DNA metylačního profilu. Zejména její snížená aktivita, která je označovaná jako tzv. MMR deficiency, která je spojena s vyšší tolerancí buňky na poškození DNA a tím zvýšenou akumulací mutací, které mohou vést až k rezistenci (Pečina-Šlaus et al. 2020; Fedier a Fink 2004; V et al. 2014). V řadě studií byla pozorována souvislost hypermetylace genu *hMLH1* a *hMSH2* s rezistencí k platinovým derivátům (Tian et al. 2019; Kelley et al. 2014; Helleday et al. 2008; Lima et al. 2022; Cejka et al. 2003; Pani et al. 2007). Zvýšená aktivita HR dráhy (homologní rekombinace) a exprese *RAD51* byla

zase pozorována ve spojitosti s rezistencí k doxorubicinu u pacientů s mnohočetným myelomem (Alagpulinsa et al. 2014). Alterace v DNA reparačním systému buňky jsou mimo jiné spojovány se vznikem nádorových onemocnění, ale nejznámějším rizikovým faktorem jsou mutace v genech *BRCAl/2*, ale také v genech, jež jsou členy MMR dráhy (shrnutí Tomasova et al. 2020).

Důležitou roli v rozvoji mnohočetné lékové rezistence má také narušení procesu **apoptózy** (Neophytou et al. 2021), a to zejména narušením rovnováhy mezi pro- a anti-apoptotickými proteiny z Bcl-2 rodiny (Hsu et al. 1994; Srivastava et al. 1999). Hlavní roli hraje zvýšená exprese anti-apoptotických proteinů Bcl-2, Bcl-XL a MCL-1 (shrnutí v Hata et al. 2015; Kapoor et al. 2020), např. v případě rozvoje rezistence k cisplatině (Yang et al. 2019; Cho et al. 2006). Samozřejmě i genetická variabilita těchto genů může ovlivňovat jejich funkci a tím správný průběh a načasování apoptózy (Fresquet et al. 2014).

Důležitost **nádorového mikroprostředí** v rozvoji rezistence je nepopiratelná, jeho heterogenita zvyšuje komplexitu samotného nádoru (shrnutí v Hirata a Sahai 2017; Klemm a Joyce 2015; Doktorova et al. 2015). Charakteristickou vlastností mikroprostředí je hypoxie, jejíž důležitost v MDR je dobře známa (Milane et al. 2011; Liang 1996). Hypoxické buňky vykazují nižší proliferační kapacitu a vyšší expresi Bcl-2 proteinu, která ústí k nižší úrovni apoptózy. Hypoxické buňky taktéž vykazují vyšší expresi biotransformačních enzymů – glutathion (GSH) a metallothionein (MT), které snižují efektivitu alkylačních činidel, platinových derivátů či etoposidu (Lluis et al. 2005; Krizkova et al. 2012; Murphy et al. 1994; Kojima et al. 2009). Klíčovou molekulou hypoxie je transkripční faktor HIF-1 indukující expresi taktéž klíčových ABC transportérů – ABCB1 (Comerford et al. 2002), ABCC1 (Lv et al. 2015; Liu et al. 2008) a ABCG2 (He et al. 2016; Krishnamurthy a Schuetz 2005) a tím přispívá k MDR fenotypu nádorových buněk.

Mezi nejdůležitější **regulační mechanismy** hrající svou roli ve vzniku MDR řadíme epigenetické modifikace, zejména DNA metylace a nekódující RNA, jako jsou mikroRNA (miRNA, z angl. microRNA) či dlouhé nekódující RNA (lncRNA, z angl. long non-coding RNA). Tyto klíčové elementy jsou schopny regulovat hladiny exprese řady transportérů, apoptotických genů, členů DNA reparačních drah a tímto způsobem ovlivňovat mnohočetnou lékovou rezistenci. Jako příklad můžeme uvést hypermetylaci genu pro kaspázu 8 (*CASP8*), která vede k snížení jeho exprese a tím snížení míry apoptózy (Teitz et al. 2001; Soejima et al. 2005). Zvýšená senzitivita nádorových buněk k alkylačním činidlům



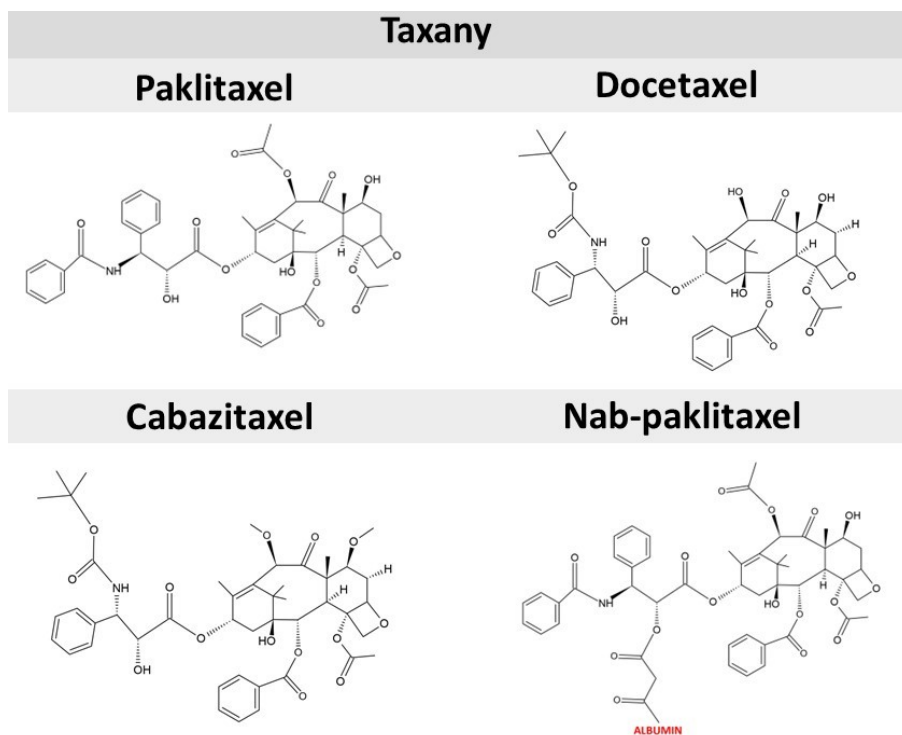
či tenizolamidu je spojována taktéž s hypermetylací genu *MGMT*, která koresponduje s lepší odpovědí na terapii u pacientů s karcinomem ovarií a gliomy na terapii (Hegi et al. 2005; Teodoridis et al. 2005; Teng et al. 2017). Role nekódujících RNA v mnohočetné lékové rezistenci je studována zejména v posledních letech. Jejich primární funkcí je regulace genové exprese, přičemž lncRNA mají v porovnání s miRNA širší paletu mechanismů regulace exprese cílového genu (shrnuto v Liu et al. 2020; Zhang et al. 2019; Marchese et al. 2017; Fang a Fullwood 2016; MacFarlane a Murphy 2010). miRNA, stejně tak lncRNA, mohou regulovat expresi genů podílejících se na regulaci buněčného cyklu, proliferace buněk, samotných membránových transportérů (Cui et al. 2013; Si et al. 2019; Mondal a Meeran 2021). Jako příklad můžeme uvést miRNA miR-200, která je spojována s rezistencí k tamoxifenu u karcinomu prsu (Gao et al. 2019), miR-579-3p je spojována s rezistencí k vemrafenibu u melanomu (Fattore et al. 2016), či spojitost exprese miR-26a s rezistencí k doxorubicinu, metotrexátu a cisplatině u osteosarkomu (Li a Ma 2021) a miR-208b s rezistencí k oxaliplatině u kolorektálního karcinomu (Ning et al. 2021). Toto je pouze pár příkladů z mnoha studií popisujících spojitost miRNA s rezistencí, více informací je možné dohledat v přehledových článcích (Pan et al. 2021; Mihanfar et al. 2019; Lampis et al. 2020).

Samozřejmě genetické **mutace** ve specifických genech a přestavby chromozomů patří také k příčinám rozvoje rezistence a selhání léčby (Duesberg et al. 2000; 2001). Nejprostudovanějším genem v souvislosti s rezistencí je tumor supresorový gen *TP53*. Mutace v tomto genu jsou často pozorovány u nádorových buněk rezistentních k léčivům účinkujících skrz modifikace DNA – platinové deriváty či alkylační činidla (Mantovani et al. 2019). Genetická změna v genu *ABCB1* 3435 C>T vedla k větší míře transportu docetaxelu z buňky ven v nádorových buňkách karcinomu ovarií ES-2 a SKOV-3 (Yin et al. 2019), ale jiné mutace v genu *ABCB1* (rs2032582) je spojována s lepším přežíváním pacientek s karcinomem prsu (Vulsteke et al. 2014). Mutace v genu *DPYD* ovlivňuje míru metabolismu 5-fluorouracilu, mutace *DPYD\*2A* (c.1905+1G>A) a *DPYD\*13* (c.1679T>G) jsou spojeny s nízkou mírou metabolismu 5-fluorouracilu a tím účinností léčby (Dean a Kane 2012). Je však nutno zmínit, že mutace mít i pozitivní vliv na úspěšnost léčby, např. mutace v genech *BRCA1/2* jsou spojovány s lepší odpovědí pacientek s karcinomem ovarií na léčbu platinovými deriváty a PARP inhibitory (Bolton et al. 2012; Yang et al. 2011; Faraoni a Graziani 2018). Podobným příkladem jsou některé mutace *EGFR* u pacientů

s nemalobuněčným karcinomem plic, které jsou spojovány s lepší odpovědí těchto pacientů na EGFR inhibitory (Kobayashi et al. 2005).

### 1.3 Taxany

Předkládaná disertační práce se kromě molekulárních profilů ovariálního karcinomu věnuje přímo i novým možnostem terapie právě rezistentních forem nádorů. V souvislosti s touto tematikou je práce zaměřena na taxany a jejich využití. Taxany jsou klasickým zástupcem cytostatik s anti-mitotickým účinkem. Hlavní mechanismus jejich účinku spočívá ve vazbě na  $\beta$ -tubulin s následnou stabilizací mikrotubulů zvýšením jejich polymerace a inhibicí depolymerace již stávajících mikrotubulů, což ve výsledku vede k narušení mitózy a indukci apoptózy (Schiff et al. 1979; Schiff a Horwitz 1980). Taxany jsou v klinické praxi používány v rámci neoadjuvantní, adjuvantní či paliativní terapie. Nejčastěji používaným taxanem je paklitaxel, následně docetaxel a nab-paklitaxel. Jsou používány v léčbě řady solidních nádorů – karcinomu ovarií, prsu, plic, pankreatu, prostaty, děložního hrdla a těla, vulvy, pochvy či nosohltanu (Kiss et al. 2022). Prvně byl paklitaxel schválen FDA (z angl. U.S. Food and Drug Administration) roku 1984 pro léčbu karcinomu ovarií, roku 1994 pro léčbu metastatického karcinomu prsu, docetaxel byl schválen pro léčbu karcinomu prsu v roce 1996, nab-paklitaxel byl v roce 2005 schválen pro léčbu metastatického karcinomu prsu a jako poslední byl schválen v roce 2010 cabazitaxel pro léčbu hormonálně refrakterního karcinomu prostaty v kombinaci s prednisonem (Mosca et al. 2021; Galsky et al. 2010). Struktura základních konvenčních taxanů je zobrazena na **Obrázku 6**.



**Obrázek 6.** Chemická struktura taxanů. 2D struktura taxanových derivátů paklitaxelu, docetaxelu, cabazitaxelu a nab-paklitaxelu používaných v léčbě nádorových onemocnění.

**Paklitaxel** (PTX, Taxol<sup>®</sup>, Anzatax<sup>®</sup>, Paxene<sup>®</sup>) je historicky první objevený taxan, který byl i jako první schválen pro klinické použití. Původně byl izolován z kůry tisů červeného (*Taxus brevifolia*) (Wani et al. 1971). Dnes je paklitaxel vyráběn semisynteticky z prekursoru – 10-deacetylbačatinu III nebo fermentačně z buněčné linie *Taxus* (Gennari et al. 1997; Goleniowski 2000).

**Docetaxel** (DTX, Taxotere<sup>®</sup>) je vyráběn semisynteticky také z 10-deacetylbačatinu III, který je izolován z jehličí tisů evropského (*Taxus baccata*). Docetaxel se volně v přírodě nevyskytuje. Od PTX se strukturně odlišuje v pozici C3' postranního řetězce a na C10' pozici taxanového kruhu. V porovnání s PTX má vyšší afinitu k tubulinům a produkuje strukturně odlišné polymery tubulinu (Rohena a Mooberry 2014; Verweij et al. 1994; Fromes et al. 1996).

Novějšími formami paklitaxelu je nab-paklitaxel (Abraxane<sup>®</sup>), což je paklitaxel navázaný na molekulu albuminu (Viúdez et al. 2014). Vazba na albumin zvyšuje prostupnost cév pro paklitaxel a následně k nádorové tkáni (Gradishar et al. 2005; shrnuto v Hawkins et al. 2008). Cabazitaxel (Jevtana<sup>®</sup>), který je derivátem docetaxelu (liší se metylovou skupinou na pozici C7 a C10) je zase v porovnání s PTX a DTX je horším substrátem pro P-glykoprotein (Galsky et al. 2010).

### 1.3.1 Mechanismus účinku

Hlavní mechanismus účinku taxanů spočívá v narušení rovnováhy mezi solubilními dimery tubulinů a polymerizovanými mikrotubuly. Taxany svojí vazbou na tubuliny, které jsou hlavní stavební jednotkou mikrotubulů, podporují polymeraci tubulin, vznik mikrotubulů, stabilizují již stávající mikrotubuly a brání jeho depolymeraci, čímž dojde primárně k narušení procesu mitózy (Gjyrezi et al. 2020; Band Horwitz 1992).

Mikrotubuly jsou dynamickou cytoskeletární strukturou a spolu s aktinovými mikrofilamenty a intermediárními filamenty tvoří buněčný cytoskelet. Mají svoji důležitou roli v procesu buněčného dělení, pohybu buněk, signalizaci, buněčném transportu a udržování tvaru buněk. Základní stavební jednotkou jsou tubuliny –  $\alpha$  a  $\beta$  tubuliny, které tvoří heterodimery, ty se následně polymerují do protofilament a 13 protofilement vytváří finální mikrotubulus (Löwe et al. 2001; Nogales 2000; Downing a Nogales 1998). Nerovnováha a porušená dynamika tvorby a rozkladu mikrotubulů vede k chybám segregace chromozomů a genomické nestabilitě (Hanahan a Weinberg 2011; Wilhelm et al. 2020).

Taxany se váží na  $\beta$  tubulin a preferenčně dochází k zastavení buněčného cyklu během G2/M kontrolního bodu (Parness a Horwitz 1981; Horwitz 1994). K zastavení buněčného cyklu v G2/M kontrolnímu bodu dochází pravděpodobně aktivací cyklin-dependentní kinázy CDK1 a akumulací cyklinu B1 a následující aktivací/deaktivací proteinů z rodiny Bcl-2 (Ibrado et al. 1998; Ling et al. 1998; Sakurikar et al. 2012).

Taxany svojí funkcí a vazbou na mikrotubuly narušují zejména funkci mitotického dělicího vřeténka. Narušení struktury dělicího vřeténka je odhaleno díky kontrolnímu bodu během mitotické fáze buněčného cyklu vyžadujícího komplex Cdk1/Cyklin B (Visconti et al. 2016; Serpico a Grieco 2020).

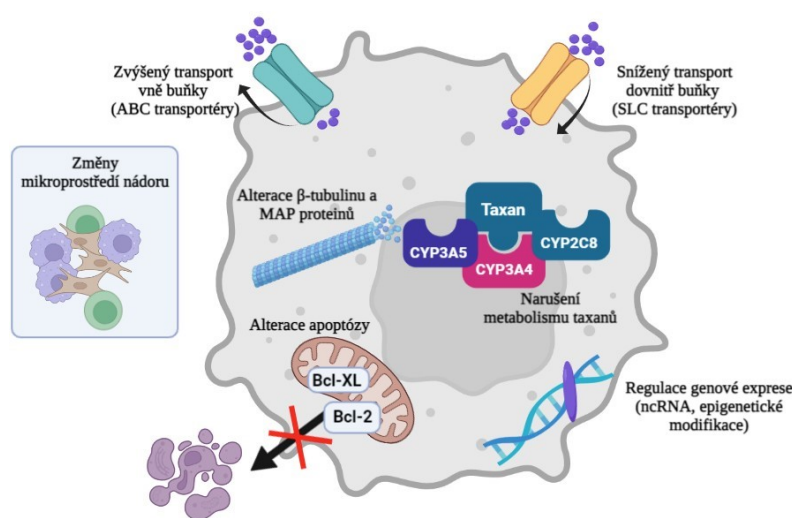
Také byl popsán vliv PTX na vytváření kapilár a mikrocév, zejména jeho cytotoxický efekt na proliferaci endoteliálních buněk (Bocci et al., 2013) a snížení exprese VEGFA signalizační dráhy a Angiopoietinu-1 (ANG-1) (Hata et al. 2004; Loo et al. 2005).

PTX taktéž indukuje produkci mitochondriálního ROS (z angl. reactive oxygen species, reaktivní forma kyslíku) a oxidativní stres (Cui et al. 2018). Rovnováha oxidativního stresu rozhoduje o osudu buňky, zda přežije či dojde k apoptóze (shrnuto v Clerkin et al. 2008). Mitochondriální ROS indukovaný PTX je schopen aktivovat STAT signalizační dráhu, což vede ke snížení exprese proteinu UCP2 (Uncoupling protein

2). Protein UCP-2 snižuje množství ROS v mitochondriích, takže snížení jeho exprese vede k indukci buněčné smrti po podání PTX (Su et al. 2012; Huang et al. 2019).

Finálním mechanismem indukovaným taxany je apoptóza. Taxany indukují obě hlavní apoptotické dráhy – vnější (extrinická) i vnitřní (intrinická) (Wang et al. 2000). Byla popsána aktivace apoptózy aplikací PTX skrz dráhu aktivovanou tzv. receptory smrti – Fas či DR4/DR5 receptory (Huisman et al. 2002; Huang et al. 2020c; Hunter et al. 2011; Kim et al. 2003). Taxany taktéž indukují fosforylace anti-apoptotického proteinu Bcl-2 a tím převažují váhu pro-apoptotických proteinů v buňce (Hüsemann et al. 2020).

Zjednodušené schéma mechanismu účinku je vyobrazeno na **Obrázku 7**.



**Obrázek 7.** Mechanismus účinku taxanů (paklitaxelu) na zjednodušeném schématu. Hlavním mechanismem účinku paklitaxelu je vazba na mikrotubuly a narušení jejich funkce. Schéma vytvořeno pomocí [www.biorender.com](http://www.biorender.com).

### 1.3.2 Metabolismus taxanů

Taxany jsou primárně metabolizovány v játrech a metabolity jsou vylučovány žlučí. Hlavními enzymy metabolismu taxanů jsou enzymy z nad-rodiny cytochromů P450 (Gligorov a Lotz 2004). Paklitaxel je metabolizován enzymy CYP3A4 a CYP2C8 (Dai et al. 2001; Cresteil et al. 2002). V případě docetaxelu to jsou enzymy CYP3A4 a CYP3A5 (Shou et al. 1998).

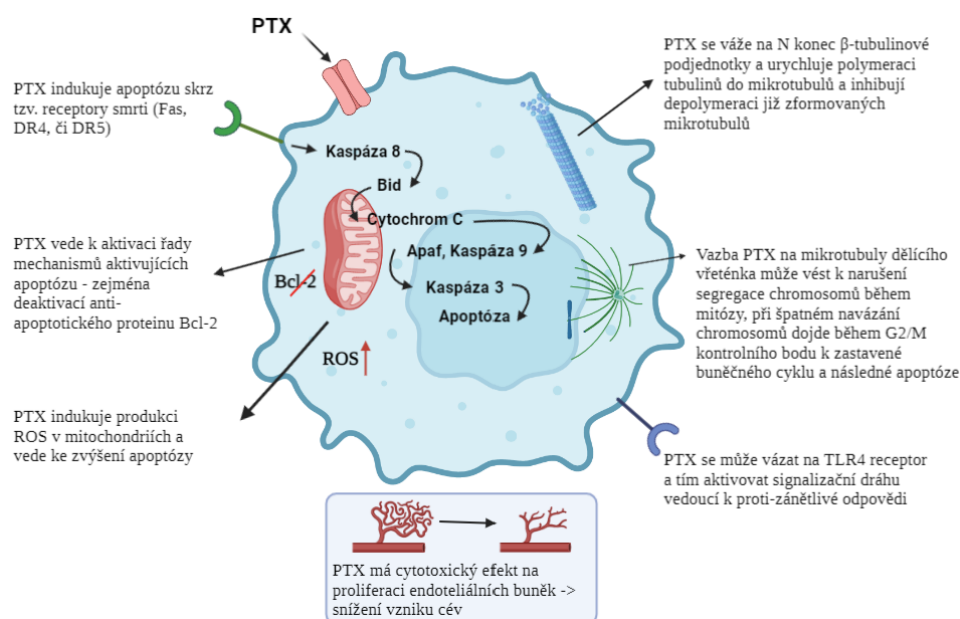
Hlavním metabolitem paklitaxelu, který vzniká hydroxylací enzymem CYP2C8 na pozici C6 je 6 $\alpha$ -hydroxy-paklitaxel a 3'-p-hydroxyfenyl-paklitaxel, který vzniká pomocí CYP3A4 hydroxylací v pozici C13. Hlavní metabolická dráha docetaxelu zahrnuje hydroxylaci postranní terc-butylové skupiny enzymy CYP3A4 či CYP3A5, za vzniku alkoholové skupiny. Ta je následně oxidována na nestálý aldehyd a cyklizací vznikají dva

diastereoisomerické hydroxy-oxazolidinony (Joerger 2015; Vaclavikova et al. 2004; Bořek-Dohalská a Stiborová, 2000).

V druhé fázi metabolismu nastupují enzymy detoxifikující vzniklé metabolity – UGT enzym (UDP-glucuronosyl transferasa), GST (Glutathion S-transferasa), SULT (sulfottransferasa), NAT (N-acetyltransferasa) (Jancova et al. 2010).

### 1.3.3 Rezistence k taxanům

Rezistence k taxanům je příkladem mnohočetné lékové rezistence a jde tedy o multifaktoriální proces. Dochází k narušení mnoha procesů zahrnujících narušení jejich metabolismu, transportu, ke změnám ve struktuře mikrotubulů zabraňujících vazbě taxanů, změnám v apoptóze, alteraci DNA reparačních drah a regulačních mechanismů genové exprese (nekódující RNA a epigenetické modifikace) (**Obrázek 8**). V této kapitole jsou alterace těchto procesů, které stojí za vznikem rezistence, detailněji popsány.



**Obrázek 8.** Zjednodušené schéma hlavních mechanismů stojících za rozvojem rezistence k taxanům – zejména paklitaxelu a docetaxelu. Mezi tyto mechanismy řadíme transport léčiv a jejich metabolismus, strukturální změny tubulinů a aktivity MAP proteinů, alterace apoptózy a nádorového mikroprostředí. Důležitou roli rovněž mají mechanismy regulující expresi genů – epigenetické modifikace a nekódující RNA (miRNA, lncRNA). Schéma vytvořeno pomocí [www.biorender.com](http://www.biorender.com)

Jedním z procesů stojících za rozvojem rezistence k taxanům je narušení jejich metabolismu, které vede ke změně jejich vnitrobuněčné koncentrace. Rezistence k taxanům bývá spojována se zvýšenou expesí enzymů z nad-rodiny cytochromů P450 metabolizujících PTX (CYP2C8 a CYP3A4) či DTX (CYP3A4 a CYP3A5). Zvýšený metabolismus léčiv vede k efektivnější tvorbě metabolitů, které už nevykazují dostatečnou účinnost v porovnání s originálním léčivem (Vaclavikova et al. 2004). Byla též prokázána

aktivita PTX/DTX v aktivaci transkripčního faktoru NR1I2, který indukuje expresi CYP2C8, CYP3A4 (Synold et al. 2001). Taktéž genetická variabilita cytochromů může ovlivňovat jejich schopnost metabolizovat taxany, např. změna P404A v CYP2C8 snížila afinitu vazby mezi CYP2C8 a PTX v porovnání s wild-type formou CYP2C8, oproti tomu varianta I264M měla opačný efekt (Jiang et al. 2011; Leskelä et al. 2011; Lambrechts et al. 2015; Gréen et al. 2011). Zvýšená exprese CYP1B1 byla také pozorována ve spojitosti s rezistencí k PTX (Zhu et al. 2015).

Zvýšený transport léčiv ven z buňky je dalším a jedním z hlavních mechanismů rezistence, včetně taxanů. Zejména zvýšená exprese ABCB1 je spojena s rezistencí k taxanům (Patch et al. 2015; Scotto et al. 1986; Fojo et al. 1985; Shen et al. 1986), protože taxany (PTX i DTX) jsou také dobrým substrátem pro transport pomocí transportérů ABCB1 (Genovese et al. 2017; Wang et al. 2006). S rezistencí k paklitaxelu je spojován nejen dobře známý transportér ABCB1 (Januchowski et al. 2013; 2014; 2017), ale i ABCB4 (Genovese et al. 2017), či ABCB3, ABCB4, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCG2 (Němcová-Fürstová et al. 2016; Auner et al. 2010). Genetická variabilita ABCB1 může ovlivňovat jeho schopnost transportovat paklitaxel (Gao et al. 2014), ale tato problematika vyžaduje detailnější studium (Johnatty et al. 2013).

Narušení transportu taxanů do nitra buňky má také svoji roli v rozvoji rezistence. Zvýšená exprese SLCO1B3, SLC22A1, SLC22A2 a SLC31A1 byla pozorována u PTX rezistentních nádorových buněk (Takano et al. 2009; Gaudelot et al. 2017; Gupta et al. 2012). Ve studii z roku 2012 byl pozorován vztah mezi expresí a genetickou variabilitou transportérů SLC31A2, SLC43A1, SLC35A5, SLC41A2 se senzitivitou nádorových buněk k PTX (Njiaju et al. 2012).

Důležitou roli mají změny struktury mikrotubulů, které mohou bránit vazbě taxanů k mikrotubulům a tím zabránit jejich funkci. Už jenom existence několika isoform β tubulinů vede k narušení ideální efektivity taxanů. V řadě studií byla prokázána asociace vysoké exprese isoformy β3 s rezistencí k taxanům u solidních nádorů např. karcinomu ovarií (Du et al. 2015; Kavallaris et al. 1997; Mozzetti et al. 2005), pankreatu (Lee et al. 2007; McCarroll et al. 2014), prsu (Yuan et al. 2012; Shalli et al. 2005), prostaty (Sobue et al. 2016; Ploussard et al. 2010). S rezistencí k taxanům jsou též spojovány mutace v nejčastější isoformě – β1 tubulinu např. A185T, A248V, R306C, F270V, A364T, F270I či D26E (Yin et al. 2010; Zhou et al. 2002; Hara et al. 2010; Hari et al. 2006). Funkčně významné mutace se nejčastěji vyskytují ve vazebných místech paklitaxelu na mikrotubuly.

Neopomítnou roli mají proteiny asociované s mikrotubuly, tzv. MAP proteiny, které ovlivňují funkci mikrotubulů bez změny jejich struktury. Nejznámějšími zástupci této skupiny proteinů jsou motorové proteiny – kinesiny. S rezistencí k taxanům jsou spojovány KIF18A/18B (Leung a Cassimeris 2019), KIF14 (Wang et al. 2016), KIF14/23/18B/24/C1 (Galletti et al. 2020), KIFC3/5A (Tan et al. 2012), KIF20A (Khongkow et al. 2016; Li et al. 2018). Výsledky několika studií zaměřených na protein Stathmin, indukujícího destabilizaci mikrotubulů, ho spojují s rezistencí k taxanům, zejména jeho zvýšenou expresí (Sun et al. 2015; McGrogan et al. 2008; Su et al. 2009; Balachandran et al. 2003; Alli et al. 2007). Snížení exprese proteinů MAD2 a BubR1, které jsou součástí tzv. SAC komplexu (z angl. Spindle Assembly Checkpoint), podílejícího se na separaci chromosomů během mitózy je také spojována s rezistencí k PTX (Lara-Gonzalez et al. 2012; Bargiela-Iparraguirre et al. 2014; Furlong et al. 2012; Chong et al. 2018; Sudo et al. 2004). TAU protein vázající se do stejného místa jako PTX je také spojován s rezistencí a jeho umělé snížení exprese zvýšilo citlivost k PTX v *in vitro* modelu karcinomu ovarií – buněčné linii SKOV-3. (Smoter et al. 2011; 2013; Gurler et al. 2015).

Narušení normálního průběhu apoptózy má svoji úlohu v rozvoji rezistence. Nejčastěji je pozorována zvýšená exprese anti-apoptotických proteinů Bcl-2 a Bcl-XL (Stover et al. 2019; Huang et al. 1997), snížená exprese pro-apoptotických proteinů jako Bax (Strobel et al. 1996) a také exprese transkripčního faktoru NF- $\kappa$ B regulujícího jejich expresi (Mabuchi et al. 2004). Genetická variabilita v genu pro Bcl-2 má pravděpodobně vliv na odpověď na paklitaxel (Ben-Hamo et al. 2019). Také protein Mcl-1, který je součástí Bcl-2 rodiny proteinů a podílí se na ochraně vnější mitochondriální membrány, pravděpodobně přispívá k rozvoji rezistence (Habata et al. 2016; Wertz et al. 2011; Morciano et al. 2016).

Z hlediska genetické variability souvisí s rozvojem rezistence přítomnost mutací v jednom z nejdůležitějších tumor supresorových proteinů – protein p53, který je spojován s karcinogenezí obecně (Cao et al. 2020; Mantovani et al. 2019). Studie genové editace vedoucí k obnově řádné funkce p53 v rezistentních nádorových buňkách obnovovaly apoptózu (Cao et al. 2020; Giannakakou et al. 2000; Chan a Lung 2004). S rezistencí jsou spojovány nejenom mutace, ale i zvýšená exprese p53 (Schmidt et al. 2003). Mechanismu role p53 v rezistenci k PTX byl již nastíněn v několika studiích. PTX indukuje expresi proteinu p38, který fosforyluje protein p53 a degraduje komplex s MDM2, čímž dochází



k stabilizaci p53. Stabilizovaný p53 aktivuje EGFR, který je schopen zastavit apoptózu indukovanou PTX (Gan et al. 2011; Lu et al. 2007; 2008).

Vliv nádorového mikroprostředí a zejména jeho složení neodmyslitelně reguluje reakci nádorové buňky na léčivo (Wu et al. 2021; Junttila a de Sauvage 2013). Byla pozorována asociace CAFs (z angl. Cancer Associated Fibroblasts) a TAMs (z angl. Tumor Associated Macrophages) s rezistencí k PTX v případě nádorových buněčných linií karcinomu ovarií a kolorekta (Wang et al. 2018b; Zhang et al. 2017; Olson et al. 2017; Li et al. 2017).

V neposlední řadě svoji nezastupitelnou roli v rozvoji rezistence mají epigenetické modifikace regulující expresi řady cílových genů. Rezistence k PTX je nejčastěji spojována s histon metyltransferázou EZH2 (z angl. Enhancer of Zeste Homolog 2) (Czermin et al. 2002; Yamaguchi a Hung 2014), která často umlčuje protein p16, které je nedílnou součástí regulačního bodu buněčného cyklu (Liu et al. 2019).

Neopomenutelnou regulační entitou jsou nekódující RNA, nejvíce prostudované jsou v tomto ohledu mikroRNA (miRNA). Jejich abnormální exprese vede ke změně exprese cílových genů, které už mají samostatný funkční dopad na rozvoj rezistence. Umělé snížení exprese několika miRNA mělo za účinek zvýšení citlivosti buněk k PTX, např. miR-1307 (Chen et al. 2017), miR-630 (Eoh et al. 2018). Oproti tomu zvýšení exprese miR-136 a snížení exprese miR-591 zvýšilo senzitivitu nádorových buněk karcinomu ovarií k PTX (Jeong et al. 2017; Huh et al. 2013). Kupříkladu zvýšení exprese miR-146a snižuje expresi SOD2, což vede ke zvýšené akumulaci ROS a zvýšení apoptózy, a tím vlastně citlivosti k PTX (Cui et al. 2016). Snížená exprese miR-200c a miR-194-5p vede také pravděpodobně k rozvoji rezistence (Nakamura et al. 2019; Citty et al. 2012; Brozovic et al. 2015). Ve studii Kenworthy et al. predikovali regulaci expresi ABCB1 pomocí miRNA-149 (Kenworthy et al. 2018). Dalšími miRNA s predikovanou rolí v rozvoji rezistence k taxanům jsou miR-31, miR-130a, miR-451, miR-363 a mnoho dalších (Mitamura et al. 2013; Fujita et al. 2015; Mohamed et al. 2018; Huang et al. 2016). Velký souhrnný přehledový článek z roku 2020, který prošel 497 publikací zabývajících se celkem 350 miRNAs v souvislosti s rezistencí k PTX popsal profil spojovaný s rezistencí k PTX je spojován se zvýšenou expresí miR-106a, miR-182, miR1307, miR-21, miR-27a, miR-30a, miR-490-3p a sníženou expresí miR-141, miR-145, miR-148a, miR-490-3p. Senzitivita k PTX byla charakterizována zvýšenou expresí miR-29b, let-7i, miR-199a, miR-200a, miR-200c a miR-215 (Ferreira et al. 2020).

Role dalších typů nekódujících RNA, tzv. dlouhých nekódujících RNA (lncRNA, z angl. long non-coding RNA), je detailněji studována až v posledních letech. Kupříkladu snížením exprese lncRNA UCA1 dochází ke snížení exprese miR-129 a následnému zvýšení exprese ABCB1, která vede ke zvýšené rezistenci buněk k PTX (Wang et al. 2018a). Exprese ABCB1 je také pravděpodobně regulována lncRNA BC032585 (Zeng et al. 2019). Oproti tomu snížení exprese lncRNA FER1L4 zvyšuje rezistenci buněk k PTX (Liu et al. 2018b). Regulace exprese ABC transportéru ABCC1, který je také spojován s rezistencí, byla pozorována pro lncRNA LINC01118, která jej reguluje skrz miR-134 (Shi a Wang 2018). Jedna z nejvíce studovaných lncRNA – MALAT1, je také spojována s rezistencí k PTX a adriamycinu u karcinomu prsu (Yu et al. 2020). Dalšími kandidátními lncRNA s rolí v rezistenci k taxanům jsou – XIST, HORAS5, SDHAP1, či NEAT1 (Huang et al. 2020b; Pucci et al. 2020; Zhao et al. 2020; An et al. 2017).

#### **1.4 Překonání mnohočetné lékové rezistence**

Vznik a rozvoj MDR je velmi závažnou překážkou v úspěšné terapii nádorových onemocnění. Proto jsou hledány možnosti, jak tento fenomén překonat. Jednou z možností překonání mnohočetné lékové rezistence je syntéza nových léčiv či modifikace měnící strukturu již stávajících léčiv s cílem zvýšit jejich účinnost v porovnání s původním léčivem.

Taxany, jako jedny z nejčastěji a nejdéle používaných léčiv, jsou častým cílem zájmu vědců věnujících se jejich strukturním modifikacím zvyšujícím jejich účinnost a eliminaci nežádoucích účinků. A právě derivátům konvenčních taxanů byla věnována pozornost v předkládané práci.

Nejznámější konvenční taxany PTX a DTX jsou označovány jako první generace. Do druhé generace je řazen dnes klinicky využívaný cabazitaxel a nab-paklitaxel. Do nové generace taxanů, které jsou už testovány v rámci klinických studií, jsou pak zařazeny např. liposomální formy PTX (LEP-ETU, EndoTAG<sup>®</sup>-1, Lipusu<sup>®</sup>) (Koudelka a Turánek 2012). Liposomální formy PTX vykazují méně vedlejších efektů než PTX, ale srovnatelný protinádorový účinek (Huang et al. 2018; Liu et al. 2018a). Slibné výsledky byly v počátku pozorovány pro tesetaxel u karcinomu prsu a žaludku, ale vývoj a testování byl roku 2021 přerušeno (Tanaka et al. 2012; <https://ascopost.com/>). V klinických studiích je testován i larotaxel a jeho liposomální forma (Metzger-Filho et al. 2009; Li et al. 2021; Sternberg et al. 2013; Diéras et al. 2008).

### 1.4.1 Stony Brook taxany (SB-T)

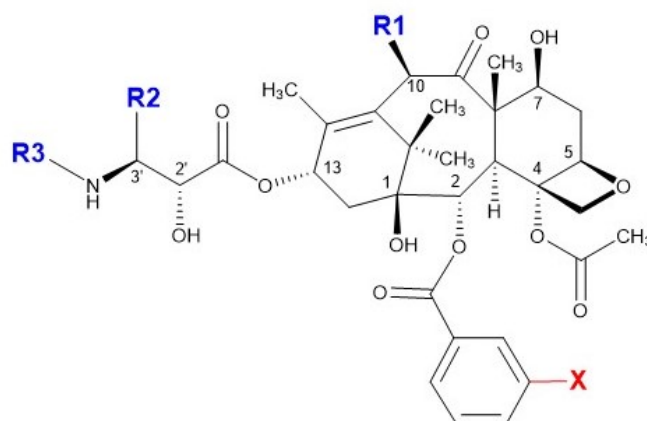
Potenciálně účinnou skupinou látek pro využití v léčbě rezistentních forem nádorů představují nové deriváty klasických taxanů nazývané Stony Brook Taxany (SB-T) dle místa svého vzniku v laboratořích prof. Iwao Ojimy (New York University at Stony Brook, NY, USA). Jsou syntetizovány s cílem překonat mnohočetnou lékovou rezistenci způsobenou nejenom P-glykoproteinem, ale také zvýšenou expresí  $\beta 3$  tubulinu či změnou vazebného místa na mikrotubulech (Ojima et al. 2008; Matesanz et al. 2014).

Na základě rozsáhlých strukturně-aktivních studiích (tzv. SAR studie, z angl. structure-activity relationship) se jako nejslibnější pro další studium zdají být deriváty paklitaxelu nesoucí různé syntetické modifikace v polohách C-2, C-10, C-3' a C3'N paklitaxelu a jsou označovány jako SB-T taxany druhé generace (Ferlini et al. 2003; Geney et al. 2005; Ojima a Das 2009). SAR studie také ukázaly, že: i) phenylová skupina na C3 není esenciální pro aktivitu PTX, ii) změna skupiny na C10 a C3 dokáže zvýšit aktivitu nové molekuly až dvakrát oproti PTX. Řada těchto derivátů druhé generace byla testována z hlediska mechanismu působení a prokázala svoji účinnost u různých typů rezistentních nádorových buněk např. deriváty SB-T-1213, SB-T-1214 a SB-T-1216 (Ojima et al. 1996; 2008; Matesanz et al. 2014). Přehled výsledků studií zaměřených na účinnost SB-T druhé generace a dalších potenciálních taxanových derivátů byl publikován proj. Ojimou v roce 2016 (Ojima et al. 2016). Např. efektivita SB-T-1214 by mohla spočívat v indukci předem chybějící exprese proteinů p21 a p53 či snížením exprese P-glykoproteinu a CYP3A1, jak poukazují studie (Botchkina et al. 2010; Otová et al. 2012).

Na studiích účinnosti SB-T taxanů se podílí i laboratoře Odd. Toxikogenomiky SZÚ a 3. LF UK v Praze v rámci unikátní spolupráce s americkým pracovištěm prof. Ojimy. V rámci těchto studií byla prokázána účinnost taxanových derivátů řady 1214 a 1216 v rezistentních nádorových buňkách a popsány principy indukce apoptózy, které tyto taxany vyvolávají (Ehrlichova et al. 2005; Ehrlichová et al. 2005; Gut et al. 2006; Kovár et al. 2009; Vobořilová et al. 2011; Ehrlichová et al. 2012; Němcová-Fürstová et al. 2016; Jelínek et al. 2018). Mechanismus účinků SB-T taxanových derivátů je lehce odlišný od PTX – formují kratší mikrotubuly, na rozdíl od PTX, který indukuje tvorbu dlouhých a rovných mikrotubulů (Ojima et al. 2008; Matesanz et al. 2014). Další typ SB-T taxanů druhé generace tzv. fluorinované SB-Ts (SB-T-12851, SB-T-12852, SB-T-12853, SB-T-12854) také prokázaly větší efektivitu než PTX v rezistentních liniích *in vitro*. Jejich vyšší aktivita pravděpodobně spočívá v aktivaci kaspáz 3/2/9 a zastavení buněčného cyklu v G2/M bloku

(Vobořilová et al. 2011). SB-T deriváty druhé generace byly testovány rovněž v *in vivo* modelech (Geney et al. 2005; Otová et al. 2012; Mohelnikova-Duchonova et al. 2017), kde prokázaly svůj účinek na lymfomy či karcinom pankreatu. Konkrétně efektivita SB-T-1216 na *in vivo* modelu karcinomu pankreatu odvozeného od linie Paca-44, účinek tohoto SB-T pravděpodobně spočíval ve snížení exprese členů dvou signalizačních drah – Hedgehog a KRAS, které mají důležitou roli v rozvoji rezistence (Mohelnikova-Duchonova et al. 2017; Oliverius et al. 2019; Liang et al. 2021). SB-T-1214 zas prokázal svoji efektivitu i v *in vivo* modelech karcinomu pankreatu a střeva, odvozených od rezistentních linií CFPAC-1, respektive DLD-1 (Ojima et al. 2008). Studie *in vivo* odhalily kromě vysoké účinnosti SB-T taxanů druhé generace i jejich poměrně vysokou systémovou toxicitu. Na základě těchto zjištění vznikla potřeba vyvíjet další látky, např. konjugáty taxanů druhé generace s folátem či biotinem pro větší cílení či zavést další substituce ve struktuře taxanů snižující projevy toxicity a umožňující podávání látek v co nejnižších koncentracích (Ojima et al. 2014) či látky s dalšími substituenty. I proto byly v roce 2016 syntetizovány zcela nové deriváty taxanů tzv. třetí generace s následujícími modifikacemi C2 pozice taxanů druhé generace (3-OCF<sub>3</sub> a 3-OCF<sub>2</sub>H či 3-CH<sub>3</sub>). Tyto látky jsou mnohem účinnější v buněčných liniích reprezentujících modely mnohočetné lékové rezistence (NCI/ADR, LCC6-MDR a LDL-1) než taxany druhé, natož první generace, což umožňuje jejich využití v opravdu nízkých koncentracích (Wang et al. 2020). Efekt SB-T třetí generace, SB-T-121205, byl sledován v MCF7/PTX-RES linii. SB-T-121205 vedl ke snížení aktivity PI3K/Akt signální dráhy a inhibici migračních a invazivních schopností nádorových buněk (Zheng et al. 2017). *In vitro* účinnost těchto derivátů je součástí aktuálních studií a *in vivo* experimenty dosud nebyly s těmito látkami prováděny, a proto byly zařazeny do předkládané disertační práce.

Přehled strukturních modifikací PTX a nově syntetizovaných taxanů, které byly předmětem studia v předkládané disertační práci je zobrazen na **Obrázku 9**. Potenciál SB-T taxanů pro zefektivnění léčby rezistentních a vysoce agresivních forem nádorů je obrovský, a proto je studium jejich účinnosti *in vitro* a následně i *in vivo* velmi aktuální a důležitý jako základní předpoklad pro jejich zahrnutí do dalších fází klinického výzkumu.



Taxan	Substituent			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X
Paklitaxel	Ac	Ph	PhCO	H
<b>2. generace SB-T taxanů</b>				
SB-T-1214	c-PrCO	i-butenyl	t-Boc	H
SB-T-1216	Me <sub>2</sub> NCO	i-butenyl	t-Boc	H
<b>3. generace SB-T taxanů</b>				
SB-T-121402	c-PrCO	i-butenyl	t-Boc	Me
SB-T-121602	Me <sub>2</sub> NCO	i-butenyl	t-Boc	Me
SB-T-121605	Me <sub>2</sub> NCO	i-butenyl	t-Boc	OCF <sub>3</sub>
SB-T-121606	Me <sub>2</sub> NCO	i-butenyl	t-Boc	OCF <sub>2</sub> H

**Obrázek 9.** Přehled nových SB-T derivátů paklitaxelu zařazených do studií v rámci této disertační práce.

## 2 Hypotéza a cíle práce

Léčba solidních nádorů s obecně špatnou prognózou jako je karcinom ovaria, je komplikována celou řadou faktorů včetně vzniku a rozvoje mnohočetné lékové rezistence. Hypotéza této práce je založena na tom, že molekulární profily pacientek s karcinomem ovarií se díky heterogenitě nádorové masy u pacientek s různými typy či stadiem nádoru a s rozdílnou citlivostí na podávanou chemoterapii významně odlišují. Na základě těchto molekulárních profilů pak lze identifikovat jak prognosticky, tak prediktivně důležité biomarkery. Další hypotézou vázanou na výskyt MDR u pacientek s karcinomem ovarií je fakt, že strukturní deriváty konvenčně využívaných chemoterapeutik např. taxanů mohou být významně účinnější právě u rezistentních forem nádorových buněk karcinomu ovarií. Nalezení takových účinných chemoterapeutik by mohlo mít zásadní vliv na léčbu rezistentních nádorů.

Hlavním cílem předkládané práce byla analýza komplexního molekulárního profilu nádorové tkáně karcinomu ovarií u pacientek s rozdílnou odpovědí na adjuvantní chemoterapii ve snaze odhalit molekulární determinanty ve vzniku a rozvoji lékové rezistence, zejména ke konvenčně podávanému taxanu – paklitaxelu a platinovým derivátům – cisplatině, či karboplatině. Konkrétně byla věnována pozornost zejména alteracím v expresi membránových transportérů a DNA reparačního systému. Nalezené významné molekulární determinanty by mohly být potenciálně využity jednak jako prognostické a prediktivní biomarkery v klinické praxi, tak případné buněčné terapeutické cíle.

Ke splnění uvedeného cíle byly provedeny tyto analýzy;

- 1) Stanovení profilu genové exprese membránových ABC transportérů pomocí PCR v reálném čase v nádorové tkáni pacientek s karcinomem ovaria a pomocí bioinformatické analýzy stanovení rozdílů genové exprese pro pacientky s dobrou a špatnou odpovědí na chemoterapii.
- 2) Zavedení metodiky RNA sekvenování nové generace a na jejím základě stanovení komplexní profilu genů DNA reparačních drah v nádorové tkáni pacientek s karcinomem ovaria.
- 3) Zavedení bioinformatického hodnocení RNA sekvenování a provedení analýzy vztahů genového expresního profilu s klinickými daty, léčebnou odpovědí a přežíváním pacientek s karcinomem ovaria.

- 4) Zavedení studia celogenomového DNA metylačního profilu pomocí metylačních mikročipů.
- 5) Zavedení bioinformatického hodnocení metylačních mikročipů a korelačních analýz s expresním profilem a klinickými daty.

Druhým cílem této práce bylo sledování účinnosti molekulárního mechanismu nových derivátů taxanů – tzv. Stony Brook taxanů (SB-Ts) v *in vitro* a *in vivo* modelech rezistentního karcinomu ovaria a porovnání jejich působení s konvenčním taxanem paklitaxelem.

Splnění tohoto cíle zahrnovalo provedení následujících experimentů a analýz;

- 1) Analýza účinnosti a toxicity klasických a nových derivátů taxanů (SB-Ts) v *in vitro* modelech sensitivních a rezistentních buněk ovariálního karcinomu.
- 2) Zavedené *in vivo* CDX modelu myších xenograftů pro studování účinnosti a systémové toxicity taxanových derivátů.
- 3) Sledování účinnosti a toxicity taxanů v *in vivo* modelech karcinomu ovaria odvozených z rezistentních nádorových buněk karcinomu ovaria.

### 3 Materiál a metody

V této kapitole jsou ve zkratce shrnuty vzorky a experimentální modely využitě v předkládané disertační práci s následným souhrnem jednotlivých použitých metod v rámci této práce. Podrobné postupy použitých metod a veškerých reagensů včetně podrobného hodnocení získaných dat, jsou uvedeny v jednotlivých publikacích, které jsou přílohami předkládané disertační práce.

#### 3.1 Vzorky tkání pacientek s karcinomem ovarií

Ve studiích byly použity vzorky nádorové tkáně a periferní krve pacientek s karcinomem ovarií. Sběr vzorků zařazených do studie probíhal ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV), Gynekologicko-porodnickou klinikou Fakultní nemocnice v Plzni (FNP) a Gynekologicko-porodnickou klinikou Fakultní nemocnice v Motole (FNM) zejména v letech 2009–2018.

Vzorky tkání byly histopatologicky vyšetřeny pro stanovení přesné diagnózy a následně zamrazeny a uskladněny při  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Periferní krev byla zpracována a získané separáty (sérum, plazma a erytrocyty) byly následně taktéž uskladněny při  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Všechny pacientky byly předem informovány o charakteru studií a podepsaly informovaný souhlas o zařazení do probíhajících studií. Studie byly schváleny etickými komisemi institucí podílejících se na studiích (SZÚ (schválení č. EK-VP/25/0/2018), FNKV, FNP a FNM) a byly provedeny v souladu s Helsinskou deklarácí.

Pro externí validaci výsledků expresních profilů byly využity data pro pacientky s karcinomem ovarií (TCGA-OV) z TCGA databáze získané pomocí RNA sekvenování (Bell et al. 2011).

#### 3.2 Buněčné linie karcinomu ovarií

Pro *in vitro* experimenty byly použity celkem dvě buněčné linie karcinomu ovarií: NCI/ADR-RES (National Cancer Institute, Frederick, MD, USA), SKOV-3 a OVCAR-3 (Cell Lines Service GmbH, Eppelheim, Německo). Buněčná linie NCI/ADR-RES s přirozeně vysokou rezistencí vůči paklitaxelu je odvozena od high-grade serózního karcinomu ovarií a používána jako model pro studium mnohočetné lékové rezistence *in vitro*. Buněčná linie SKOV-3 je odvozena z ascitu pacientky s epitelálním karcinomem ovarií. Buněčná linie OVCAR-3 reprezentuje taktéž high-grade serózní karcinom ovaria. Všechny linie byly kultivovány na RPMI 1640 médiu s přidavkem L-glutaminu (300 mg/l),  $\text{NaHCO}_3$  (2.0 g/l), penicilinu (100 U/ml), streptomycinu (100  $\mu\text{g/ml}$ ), sodium pyruvátu



(1 mM), HEPES 15 mM), a fetálního bovinního séra o finální koncentraci 10 % (PAN-Biotech, Aidenbach, Německo).

Linie byly kultivovány při 37 °C a s 5% CO<sub>2</sub> v inkubátoru. Buněčné linie byly pravidelně kontrolovány na případnou přítomnost mykoplasmy pomocí MycoAlert mycoplasma detection kitu (Lonza, Basilej, Švýcarsko).

Pro účely experimentů byly též připraveny rezistentní klony SKOV-3/RES a OVCAR-3/RES k paklitaxelu dlouhodobou kultivací buněk s 500 nM paklitaxelu, respektive 300 nM v případě OVCAR-3/RES (ve skupině prof. RNDr. Jana Kováře, DrSc. ze 3. lékařské fakulty UK).

### 3.3 Xenografty

Pro *in vivo* experimenty zaměřené na testování SB-T derivátů taxanů a paklitaxelu byl zaveden *in vivo* model – xenograft s použitím buněčné linie karcinomu ovarií – NCI/ADR-RES. Pro zavedení modelu byly použity imunodeficientní myši kmene Athymic Nude Crl:NU(NCr)-Foxn1<sup>nu</sup> (Charles River Laboratories, Freiburg, Německo). Bezsrstnaté myši tohoto kmene jsou bez brzlíku, nejsou tedy schopné produkovat T-buňky. Myšim ve stáří ~ 6-8 týdnů byla aplikována suspenze buněk NCI/ADR-RES o objemu 200 µl o celkovém množství buněk  $2 \times 10^6$  subkutánně v oblasti hřbetu. Následné experimenty byly zahájeny při dosažení velikosti nádoru ~ 100 mm<sup>3</sup>. *In vivo* experimentální část byla na Odd. Toxikogenomiky SZÚ v Praze v rámci této disertační práce zavedena a provedeny pilotní experimenty.

### 3.4 Taxany

V rámci *in vitro* a *in vivo* experimentů byly analyzovány nové SB-Ts, druhé generace (SB-T-1214 a SB-T-1216) a třetí generace (SB-T-121402, SB-T-121605 a SB-T-121606), které byly syntetizovány v laboratoři prof. Ojimi (popsáno v kapitole 1.4.1). PTX pro *in vitro* experimenty byl pořízen u firmy Sigma Aldrich (St. Louis, MA, USA). PTX a SB-Ts byly rozpuštěny v DMSO pro zásobní i pracovní roztoky. Pro *in vivo* experimenty byla použita infuzní forma PTX – Paclitaxel EBEWE 6 mg/ml (Ebewe Pharma, Unterach am Attersee, Rakousko).

### 3.5 Základní zpracování vzorků

Základní zpracování tkáně od pacientek s karcinomem ovarií či tkáně z myších xenograftů zahrnovalo homogenizaci tkáně pomocí misky a tloučku pod tekutým dusíkem. Následně byly zpracovány pomocí AllPrep DNA/RNA/Protein Mini Kitu (Qiagen,

Hildesheim, Německo) dle instrukcí výrobce. Tento postup byl použit i u vzorků z *in vitro* experimentů s dostatečným množstvím vstupního materiálu. V případě malého množství vstupního materiálu byla celková RNA izolována pomocí modifikované fenol-chloroformové metody s využitím TRIzol<sup>®</sup> Reagent (Invitrogen<sup>™</sup>, Waltham, MA, USA) v souladu s instrukcemi výrobce. Izolovaná RNA byla skladována při -80 °C, DNA a protein při -20 °C. Izolace DNA z periferní krve byla provedena fenol-chloroformovou metodou podle Topić a Gluhak (Topić a Gluhak 1991) panem Stanislav Horským (SZÚ). DNA izolovaná oběma metodami byla skladována při -20 °C.

Koncentrace izolované RNA byla stanovena pomocí Quant-iT RiboGreen RNA Reagent and Kit a v případě DNA byl využit Quant-iT PicoGreen dsDNA Reagent and Kit (oba Invitrogen<sup>™</sup>). Koncentrace proteinu byla stanovena kitem Pierce BCA Protein Assay kit (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA).

### **3.6 *In vitro* experimenty**

#### **3.6.1 Analýza cytotoxicity – růst a přežívání buněk**

Nádorové buňky pro experimenty zaměřené na sledování jejich růstu a přežívání byly nasazeny v množství  $5 \times 10^3$  buněk na jamku v 96-jamkové destičce v kultivačním médiu. Po 18 hodinách bylo kultivační médium nahrazeno čerstvým médiem (kontrolní vzorek), PTX (10 – 10 000 nM), SB-Ts druhé generace (1 – 10 000 nM) a SB-Ts třetí generace (0,3 – 3 000 nM). Buňky byly takto inkubovány po dobu 72 hodin. Viabilita buněk byla následně stanovena pomocí kitu CellTiter-Blue<sup>®</sup> viability assay (Promega, Madison, WI, USA) dle instrukcí výrobce. Výsledná hodnota IC<sub>50</sub> (50% inhibiční koncentrace) byla vypočítána ve statistickém softwaru GraphPad Prism. Experimenty byly třikrát nezávisle zopakovány. Tyto experimenty provedly kolegyně Ing. Marie Ehrlichová, Mgr. Kamila Koucká a Mgr. Alžběta Spálenková z Odd. Toxikogenomiky SZÚ.

Sekundární metodou analýzy viability buněk bylo sledování buněk v reálném čase pod mikroskopem Etaluma LS720 (Etaluma, Carlsbad, CA, USA). Buňky pro tento experiment byly nasazeny v množství  $4 \times 10^3$  na jednu jamku v 96-jamkové destičce a po usazení buněk na povrch destiček byly následující den přidány taxany. Každé tři hodiny byla každá jamka vyfotografována z 96-hodinového experimentu. Detekce mrtvých buněk byla provedena s pomocí fluorescenční barvy SYTOX Green (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA). Následné vyhodnocení proliferace buněk a jejich smrti bylo provedeno pomocí Lumaquant 8.1 softwaru (Etaluma). Tyto experimenty byly provedeny

ve spolupráci s Mgr. Jaroslavem Truksou, Ph.D. a Cristianem Sandovalem- Acuña, Ph.D. z výzkumného centra Biocev.

### **3.6.2 Analýza buněčného cyklu**

Pro analýzu buněčného cyklu byly buňky nasazeny o koncentraci  $5 \times 10^5$  buněk na jamku v 6-jamkové destičce. Po 18 hodinách bylo kultivační médium nahrazeno čerstvým kultivačním médiem či taxany – PTX (300 – 6000 nM), SB-Ts (20 – 300 nM). Po 24-hodinové inkubaci byly buňky sklizeny, opláchnuty PBS (2×) a fixovány v ledovém 70% etanolu přes noc v 4 °C. Následující den byly buňky opláchnuty PBS (2×) a barveny propidium jodidem (50 µg/ml propidium jodid a 10 µg/ml RNasy) v ultra čisté vodě po dobu 10 minut. Poté byla fluorescence změřena na průtokovém cytometru BD FACSVersé (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) a vyhodnocena pomocí BD FACSuite software (Becton Dickinson). Experimenty byly provedeny ve dvou nezávislých opakováních. Analýzu buněčného cyklu provedly kolegyně Ing. Marie Ehrlichová, Mgr. Kamila Koucká a Mgr. Alžběta Spálenková.

### **3.6.3 Intracelulární obsah taxanů**

Stanovení intracelulárního obsahu taxanů bylo provedeno pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Buňky pro tento experiment byly nasazeny v množství  $5 \times 10^5$  buněk na jamku v 24-jamkové destičce buď se samotným kultivačním médiem či s médiem obsahujícím PTX nebo SB-Ts. Po 120-minutové inkubaci byly buňky 3× opláchnuty studeným PBS a sklizeny následnou trypsinací. Lýze buněk byla provedena přidáním SDS o finální koncentraci 2 %. Taxany byly extrahovány přidáním 2 × 3.5 ml ethyl acetátu, promícháním a centrifugací. Následně byl čistý eluát ethyl acetátu byl vysušen pod proudem dusíku. Poté byly vzorky analyzovány na přístroji HPLC HP1100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Detailní popis metody je popsán v publikacích (Václavíková et al. 2003; Ehrlichova et al. 2005). Stanovení intracelulárního obsahu taxanů provedla RNDr. Radka Václavíková Ph.D.

## **3.7 *In vivo* experimenty**

V těchto experimentech byly testovány různé léčebné kombinace, které jsou sumarizovány v **Tabulce 2**. Během experimentů byl sledován růst nádorů a jeho velikost byla v pravidelných intervalech měřena s využitím posuvného měřítka. Experimentální jedinci byli usmrceni po 6-ti aplikacích, nebo při výrazném zhoršení fyzickém stavu. Po ukončení experimentů byla provedena autopsie jednotlivých myší, byla jim odebrána krev,

nádor, játra, ledviny a střeva. Tkáně byly uchovány v RNA lateru<sup>®</sup> (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), pro stabilizaci nukleových kyselin při -80 °C.

**Tabulka 2.** Přehled jednotlivých léčebných kombinací použitých v *in vivo* experimentech.

Režim/Skupina	Podávána léčba
I	4% DMSO
II	10 mg/kg PTX
III	9 mg/kg /PTX + 1 mg/kg SB-T-121605
IV	7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121605
V	5 mg/kg PTX + 5 mg/kg SB-T-121605
VI	3 mg/kg SB-T-121605
VII	9 mg/kg /PTX + 1 mg/kg SB-T-121606
VIII	7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121606

Studie zahrnující xenografty byla schválena Ministerstvem zemědělství (rozhodnutí č. 9806/2018MZE-17214), etickou komisí SZÚ a Ministerstvem zdravotnictví (rozhodnutí č. MZDR 20330/2018-4/OVZ, schváleno 18. 05. 2018), a byla provedena v souladu s doporučeními pro experimenty se zvířaty.

### 3.8 Analýza molekulárního profilu

#### 3.8.1 Syntéza a kontrola cDNA

Komplementární cDNA (cDNA) byla připravena z 0,5 µg celkové RNA pomocí RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (MBI Fermentas, Vilnius, Litva) dle instrukcí výrobce.

Případná kontaminace cDNA byly odhalena pomocí amplifikace fragmentu kontrolního genu – Ubikvitin C (*UBC*) metodou PCR (Soucek et al. 2005). Kvalita cDNA byla dále zkontrolována pomocí RT-PCR kontrolního genu – Peptidyl-prolyl izomeráza A (*PPIA*).

#### 3.8.2 RNA sekvenování

Metoda RNA sekvenování byla v rámci této práce na Odd. Toxikogenomiky SZÚ zavedena a optimalizována. Vzorky celkové RNA pro přípravu knihoven pro RNA sekvenování byly nejdříve zkontrolovány další metodou – stanovením tzv. RNA integrity number (RIN). Kvalita RNA byla stanovena pomocí kitu RNA 6000 Nano na přístroji 2100 Bioanalyzer (oba Agilent Technologies). Pro přípravu knihoven byly vybrány pouze vzorky s RIN > 5 (Ø RIN 8,4, rozmezí 5,4-10). Knihovny byly připraveny z 500 ng celkové RNA s využitím QuantSeq 3' mRNA-Seq Library Prep kitu (Lexogen GmbH, Vídeň, Rakousko). Kvalita a kvantita připravených knihoven byla zkontrolována pomocí High Sensitivity DNA

kitu na přístroji 2100 Bioanalyzer, respektive pomocí High Sensitivity dsDNA kitu na přístroji Quibit 4.0 (Invitrogen™). Finální ekvimolární směs všech připravených knihoven byla sekvenována na přístroji NextSeq 500 System s využitím NextSeq 500/550 High Output kitu v2.5 (75 cyklů) (oba Illumina, San Diego, CA, USA) ve spolupráci s Institutem molekulární genetiky AV ČR.

### **3.8.3 Analýza metylačního profilu DNA**

Metoda studia metylačního profilu byla v rámci této práce na Odd. Toxikogenomiky SZÚ zavedena a optimalizována. Analýza celogenomového metylačního profilu DNA nádorové tkáně byla provedena pomocí mikročipové technologie – Infinium MethylationEPIC BeadChip microarray (Illumina). Prvotní krok zahrnoval bisulfitovou konverzi 500 ng DNA pomocí EZ DNA Methylation™ kitu (Zymo Research, Irvine, CA, USA). Mikročipy byly analyzovány pomocí přístroje iSCAN (Illumina) ve spolupráci s Genomics Core Facility (University of Oslo, Oslo, Norsko).

### **3.8.4 Celoxomové sekvenování**

Knihovny pro celoxomové sekvenování (WES, z angl. whole-exome sequencing) byly připraveny ze vzorků DNA (100 ng) z nádorové tkáně a periferní krve s využitím SureSelect XT Low Input for Illumina kitu, Human All Exon V7 probe setu a Enzymatic Fragmentation kitu (Agilent Technologies) podle manuálu výrobce. Koncentrace připravených DNA knihoven byla před i po hybridizací stanovena pomocí KAPA Library Quantification kitu (Roche, Basilej, Švýcarsko). Finální DNA knihovny byly smíchány v poměru 90 % knihovny z nádorové tkáně a 10 % knihovny připravené z periferní krve. Sekvence byla provedena na přístroji NovaSeq 6000 (Illumina) s využitím NovaSeq 6000 S4 Reagent kitu (Illumina, verze 1.5) s nastavením 2 x 150 cyklů. Přípravu knihoven provedl kolega Mgr. Viktor Hlaváč, Ph.D. z Odd. Toxikogenomiky SZÚ v Praze.

### **3.8.5 Real-time PCR**

Relativní genová exprese byla měřena na přístroji ViiA7 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Waltham, MA, USA) a využitím TaqMan Gene Expression Assays (ThermoFisher Scientific). Experimenty byly provedeny v souladu s podmínkami pro publikování výsledků z real-time PCR experimentů (tzv. MIQE kritéria) (Bustin et al. 2009). Veškeré vzorky byly analyzovány v duplikátech s maximálním rozdílem 0,5 Ct cyklu v rámci duplikátu. Každá reakce taktéž obsahovala negativní kontrolu pro odhalení případné kontaminace příslušné reakce. Pro jednotlivé TaqMan Gene Expression Assays byla nejprve

optimalizována teplota pro nasedání primerů. Obecně reakce probíhala následovně, nejprve 2 min při 50 °C s následnou denaturací 10 min při 95 °C a 45 cykly: denaturace 15 s při 95 °C a nasedání primerů/syntéze po dobu 1 min při teplotě 58/60 či 62 °C dle sledovaného genu. Reakční směs pro 1 vzorek obsahovala 5× Hot FirePol qPCR Mix Plus (1 µl, Solis Biodyne, Tartu, Estonsko), 20× TaqMan Gene Expression Assay (0,25 µl), 8x ředěnou cDNA (2 µl) a NFW (1,75 µl).

### **3.9 Western blot – analýza proteinové exprese**

Vzorky proteinu byly separovány v 12% polyakrylamidovém gelu a následně byly přeneseny na 0,2µm nitrocelulózovou membránu během 3-hodinové inkubace v Towbin pufru (25 mM Tris, 192 mM glycin, 20% methanol, pH 8,3). Následně byly membrány blokovány s 5% BSA v TBS pufru (100 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, pH 7,5). Přes noc při 4 °C byly membrány inkubovány s primárními protilátkami a druhý den byly přidány sekundární protilátky s následující 2-hodinovou inkubací při pokojové teplotě. Chemiluminiscenční signál byl vyvolán přidáním SuperSignal™ West Pico PLUS Chemiluminescent substrátu (ThermoFisher Scientific) a membrány byly vyfoceny pomocí CCD kamery GEL Logic 4000 Pro (Carestream Health, Woodbridge, CT, USA). Analýza proteinové exprese byla provedena kolegy ze 3. LF UK – Mgr. Petr Daniel, Mgr. Michael Jelínek, Ph.D. a RNDr. Kamila Balušíková, Ph.D. a detailněji je popsána v (Seborova et al. 2022; Jelínek et al. 2018).

### **3.10 Zpracování dat a statistické vyhodnocení**

#### **3.10.1 Sledované klinické parametry**

Mezi hlavní klinické parametry sledované u pacientek s karcinomem ovarií, které byly porovnávány s experimentálními výsledky, patřil věk pacientek v době diagnózy, histologický typ onemocnění, stádium onemocnění, histologický grade, přítomnost peritoneálních/vzdálených metastáz či rezidua po operaci, podání neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapie a jejich režim. U všech pacientek bylo také zhodnoceno celkové přežívání (OS, z angl. overall survival), pokud to bylo možné také délka přežití do progresse onemocnění (TTP, z angl. time to progression). Pro specifické analýzy molekulárního profilu byly pacientky rozděleny na platinum-rezistentní a platinum-senzitivní skupinu na základě parametru PFI (z angl. platinum-free interval). Do platinum-rezistentní skupiny byly zařazeny pacientky s PFI kratším než 6 měsíců a také pacientky s PFI mezi 6-12 měsíci,

pacientky s PFI delším než 12 měsíců byly zařazeny do platinum-senzitivní skupiny (Pujade-Lauraine a Combe 2016).

### 3.10.2 Real-time PCR

Relativní genová exprese byla vyhodnocena pomocí programů REST 2009 (Qiagen), či manuálně pomocí  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  metody dle Livak a Schmittgen (Livak a Schmittgen 2001). Pro porovnání genové exprese a klinických parametrů byl využit program SPSS v16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) či GraphPad v6.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Data pro tyto statistické analýzy byla předem normalizována ve formátu  $2^{-\Delta Ct}$  (Özcan et al. 2019). Nerovnoměrné rozložení expresních dat vedlo k využití neparametrických testů – Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Spearmanův, log-rank test. Pouze v případě expresních dat z *in vitro* a *in vivo* experimentů byl použit nepárový t-test. Přesné použití statistických testů je vždy specifikováno v daných publikacích.

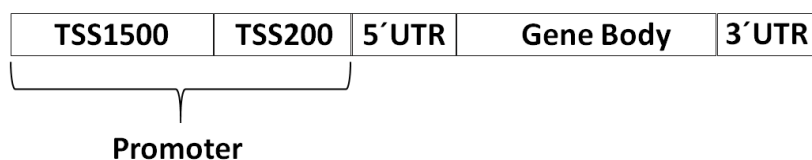
### 3.10.3 Hodnocení RNA sekvenování

Nejprve byla data z RNA sekvenování podrobena kontrole kvality – fastp program (Chen et al. 2018). Pro anotaci sekvenačních dat byla využita databáze GENCODE v35 (GRCh38.p13). Kvantifikace byla provedena pomocí nástroje *kallisto* (citace) a analýza diferenciální exprese byla provedena nástrojem *EdgeR* (McCarthy et al. 2012). Pro porovnání s klinickými parametry byla použita expresní data v normalizovaném formátu – tpm (počet transkriptů na milión čtení).

### 3.10.4 Hodnocení metylačních mikročipů

Primární analýza dat z metylačních mikročipů zahrnovala kontrolu kvality a normalizaci pomocí tzv. SWAN metody v nástroji *minfi* (Fortin et al. 2016; Maksimovic et al. 2012) a detailněji je popsána v následujících publikacích (Fleischer et al. 2014; Touleimat a Tost 2012). Před samotnou analýzou byly odstraněny proby se známými polymorfismy (SNP), které by mohly zkreslit výsledky (Pidsley et al. 2016). Získaná data byla konvertována do tzv. beta hodnot, nabývajících hodnot 0 – 1, značících úroveň metylace v daném místě a do M hodnot, které jsou vhodnější pro statistickou analýzu. Beta hodnoty jsou následně použity pro vizuální zobrazení výsledků (Du et al. 2010). Pro analýzu metylačního profilu daných regionů genů, byly hodnoty spojeny na základě anotace do daného regionu. Byly analyzovány následující regiony: TSS200 (oblast mezi počátkem transkripce a 200bp po směru transkripce), TSS1500 (oblast mezi počátkem transkripce a 1500bp po směru transkripce), 5'UTR, první exon (1st exon), „tělo genu“ (oblast

veškerých intronů a exonů), 3'UTR (**Obrázek 10**). Promotor byl ustanoven jako spojená oblast TSS200 a TSS1500 pro veškeré analýzy. Analyzován byl i metylační profil celého genu. Analýza diferenciální metylace byla provedena pomocí nástroje *limma* (Ritchie et al. 2015). Pro analýzy těchto regionů a celého genu bylo vždy pracováno s mediánem M hodnot.



**Obrázek 10.** Grafické zobrazení rozdělení genu do jednotlivých regionů pro analýzu metylačního profilu.

### 3.10.5 Hodnocení DNA sekvenování

Prvním krokem v analýze dat z DNA sekvenování zahrnovala demultiplexing raw dat pomocí *bcl2fastq* nástroje na jednotlivé vzorky. Kvalita dat byla zkontrolována pomocí nástroje *FastQC 11.9* ([www.bioinformatics.babraham.ac.uk](http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk)) s následným odstraněním adapterů pomocí programu *AGenT Trimmer 2.0.3* (Agilent Technologies). Poté bylo provedeno „zarovnání“ primárních sekvenačních dat k referenční sekvenci (GRCh38) pomocí *Burrows-Wheeler aligner*, tzv. alignment (Li a Durbin 2009), a de-duplikování pomocí *Agent Locatit 2.0.5 softwaru* (Agilent Technologies). Kontrola kvality BAM souborů a manipulace s nimi byla provedena pomocí nástrojů *Qualimap 2.2* a *Samtools 1.13* (Okonechnikov et al. 2015; Danecek et al. 2021). Pro manipulaci s VCF soubory byly použity nástroje *vcftools 1.16* a *bcftools* (Danecek et al. 2011; 2021). *Genome Analysis Toolkit (GATK4)* byl použit pro identifikaci jednotlivých somatických variant, tzv. somatic variant calling (McKenna et al. 2010). Pro porovnání variant mezi párovými vzorky nádorové tkáně a periferní krve byl použit nástroj *Mutect2* a databáze *gnomAD v2* pro anotaci zárodečných (germinálních) variant) (Karczewski et al. 2020). Analýza dat probíhala v souladu s GATK Best Practice protokolem (DePristo et al. 2011; [gatk.broadinstitute.org](http://gatk.broadinstitute.org)). Anotace jednotlivých variant byla provedena nástroji *Funcotator (GATK)* a *SnEff 5.0* (Van der Auwera a O'Connor, 2020). Hodnocení dat provedl kolega Mgr. Petr Holý.

### 3.10.6 Hodnocení *in vivo* experimentů

Hlavním parametrem hodnoceným v rámci *in vivo* experimentů byl růst nádoru. Velikost nádoru byla spočítána dle následujícího vzorce  $(W^2 \times L)/2$ , kde L značí délku



a W šířku měřeného nádoru. Statistické porovnání mezi sledovanými skupinami bylo provedeno pomocí nepárového t-testu v programu GraphPad.

### 3.10.7 Hodnocení Western blotů

Expresce proteinů byla stanovena pomocí denzitometrie s využitím programu Image Master™ 2D Platinum 6.0 software (GE Healthcare, Uppsala, Švédsko). Expresce cílových proteinů byla normalizována k expresi  $\beta$ -aktinu. Porovnání proteinové exprese mezi zájmovými skupinami bylo provedeno nepárovým t-testem.

Společným jmenovatelem pro veškeré statistické analýzy je nastavení hranice signifikance na  $P < 0,05$ . Veškeré výsledky byly zkontrolovány tzv. FDR korekcí (false discovery rate) či Bonferoniho korekcí (Benjamini a Hochberg 1995).

## 4 Výsledky

### 4.1 Molekulární profil pacientek s karcinomem ovarií

#### 4.1.1 Expresní profil ABC transportérů u pacientek s karcinomem ovarií

Výsledky této studie byly publikovány a jsou detailně popsány v článku s názvem – Association of ABC gene profiles with time to progression and resistance in ovarian cancer revealed by bioinformatics analyses (**Příloha I**).

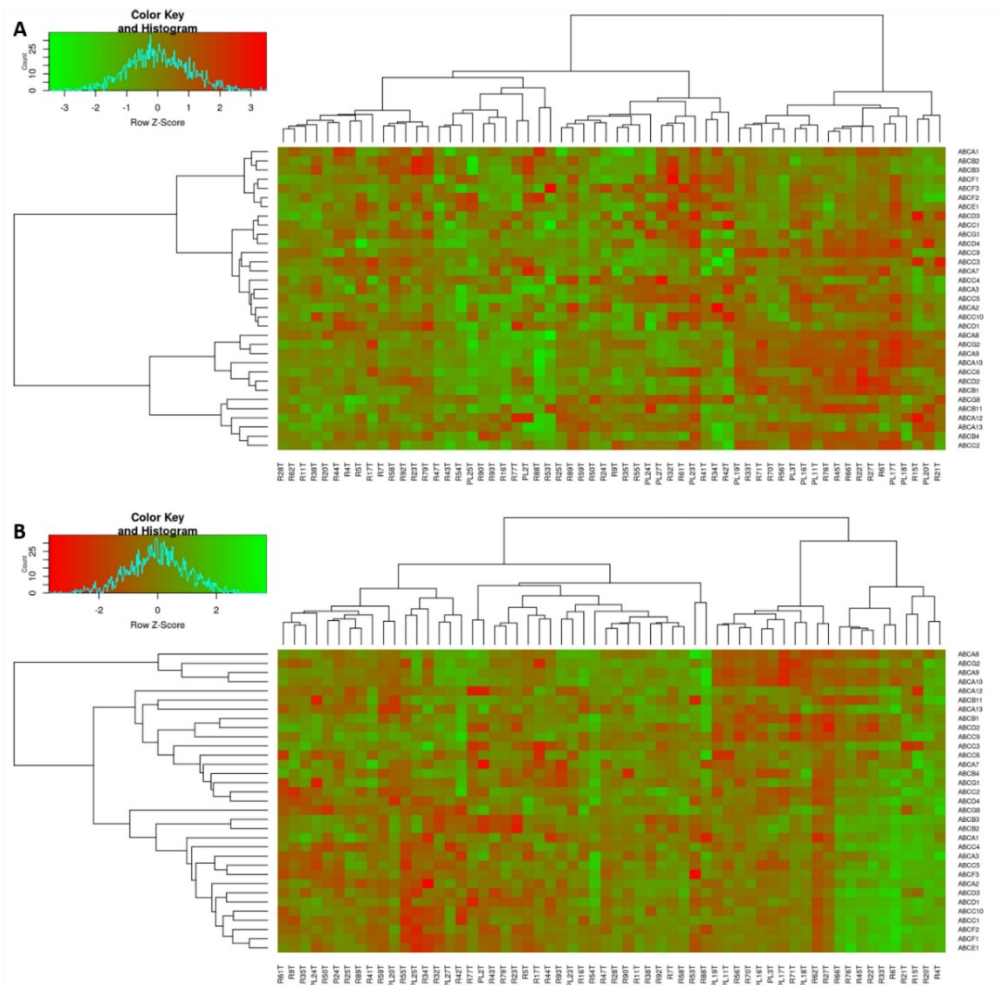
V této studii jsme se soustředili na bioinformatickou analýzu expresního profilu 33 ABC transportérů: ABCA1, ABCA2, ABCA3, ABCA7, ABCA8, ABCA9, ABCA10, ABCA12, ABCA13, ABCB1, ABCB2, ABCB3, ABCB4, ABCB11, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC5, ABCC6, ABCC9, ABCC10, ABCD1, ABCD2, ABCD3, ABCD4, ABCE1, ABCF1, ABCF2, ABCF3, ABCG1, ABCG2 a ABCG8 vybraných na základě předchozích studií Odd. Toxikogenomiky jako potenciálních biomarkerů ovariálního karcinomu (Elsnerova et al. 2016; 2017). Ve studii bylo zahrnuto 60 vzorků nádorové tkáně primárního karcinomu ovarií (N=60) a 29 vzorků tkání peritoneálních metastáz od pacientek s karcinomem ovarií (N=29).

V rámci studie taktéž byly porovnány dva přístupy k normalizaci genové exprese. Prvním typem normalizace byla normalizace exprese k expresi referenčních genů (*PPIA*, *UBC* a *YWHAZ*) podle  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  metody. Pro analýzu byly použity data ve formátu  $2^{-\Delta Ct}$ . Druhým typem normalizace byla normalizace k průměru exprese zájmových genů. Pro analýzu byl použit zlogaritmovaný poměr Ct hodnoty cílového genu k průměru. Následovala hierarchická klastrová analýza s Euklidovskou vzdáleností a s využitím Wardovy metody.

#### 4.1.1.1 *Expresní profil ABC transportérů u primárních nádorů ovaria*

Nejprve bylo provedeno hodnocení genové exprese ve vzorcích primárních nádorů z pacientek s karcinomem ovaria. První typ hodnocení expresních dat, tedy hierarchická klastrová analýza genové exprese 33 ABC transportérů normalizované k referenčním genům u 60 pacientek s karcinomem ovarii rozdělila tyto pacientky do čtyř hlavních klastrů (R1-R4). Klastř R1 byl tvořen 14 pacientkami, klastř R2 11 pacientkami, klastř R3 16 pacientkami a 19 pacientek vytvořilo klastř R4 (**Obrázek 11A**). Analýza jednotlivých klastrů s klinickými parametry jako je věk pacientek, klinické stádium onemocnění, histologický grade, subtyp onemocnění, přítomnost vzdálených metastáz a odpovědi na chemoterapii neukázala žádný signifikantní vztah. Signifikantní výsledek byl pozorován ve vztahu k TTP ( $P=0,028$ ). Klastř R1 byl asociován s nejkratším TTP a byl charakterizován zvýšenou expresí transportérů *ABCA1/B2/B3/C3/D1/G1* a sníženou expresí *ABCA12/B11/G8*. Nejdelší TTP bylo pozorováno pro klastř R2, který byl charakterizován sníženou expresí řady ABC transportérů *ABCA8/A9/A10/B1/B4/B11/C2/C5/C6/D2/D4/F3/G1/G2/G8*.

Druhý typ hodnocení hierarchická klastrová analýza genové exprese 33 ABC transportérů normalizované k průměrné expresi daného transportéru u 60 pacientek s karcinomem ovarii rozdělil tyto pacientky do čtyř hlavních klastrů (G1-G4) (**Obrázek 11B**). Klastř G1 byl tvořen 17 pacientkami, klastř G2 22 pacientkami, klastř G3 11 pacientkami a 11 pacientek vytvořilo klastř G4. Statistická analýza neprokázala žádný signifikantní vztah s následujícími klinickými parametry – věk pacientek, klinické stádium a subtypy onemocnění, přítomnost vzdálených metastáz a TTP. Avšak byl pozorován signifikantní vztah s histologickým gradem nádoru ( $P=0,017$ ) a odpovědi na chemoterapii ( $P=0,044$ ). Z pohledu histologického gradu byl nejhorší klastř G2, kde byly pouze dvě pacientky s gradem 1 či 2 z celkových 17 pacientek (1/11, 9 %). Oproti tomu v klastřu G1 bylo seskupeno celkem 8 pacientek s gradem 1 či 2 z celkových 17 pacientek v tomto klastřu (8/17, 47 %). Z pohledu odpovědi na podávanou chemoterapii byly pacientky se špatnou odpovědí na chemoterapii seskupeny v klastřu G3 (4/10, 40 %), který byl charakterizován zvýšenou expresí *ABCA8/A9/A10/B1/C9/D2/G2* a sníženou expresí *ABCA12*. Oproti tomu klastř G4 s největším podílem pacientek s dobrou odpovědí na chemoterapii (9/10, 90 %) byl charakterizován většinou nízkou expresí ABC transportérů, kromě *ABCA8/A9/A10/B1/B11/C9/D2* jejichž exprese nebyla výrazně změněna

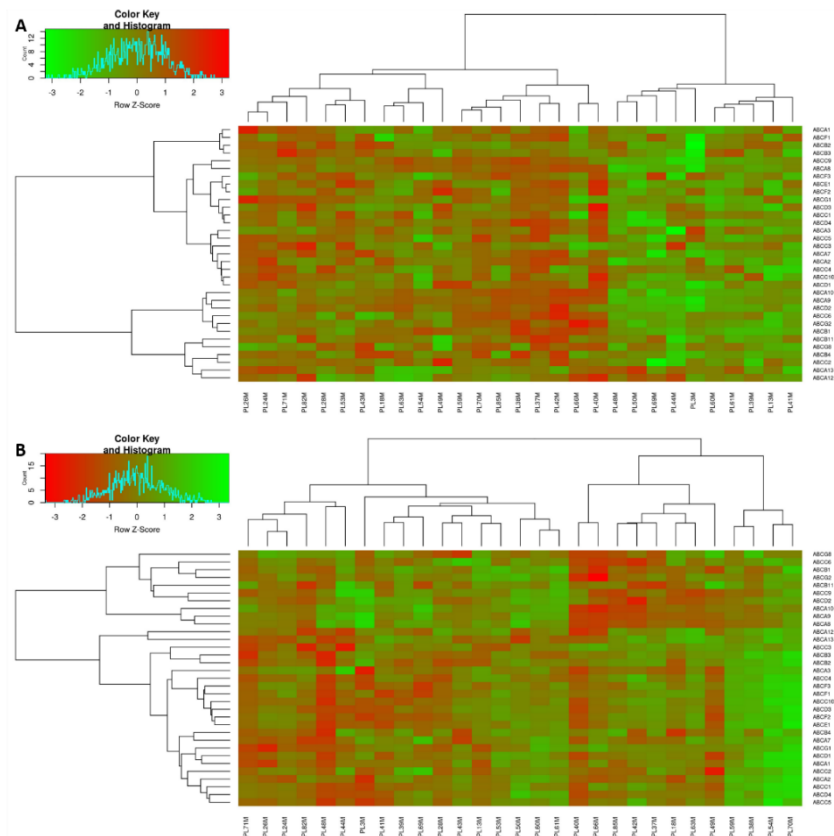


**Obrázek 11.** Hierarchická klastrová analýza vzorků primárních nádorů karcinomu ovarii založená na genové expresi 33 ABC transportérů. **(A)** Vizualizace genové exprese normalizované k expresi referenčních genů pomocí heatmapy (klastry R1-R4). **(B)** Vizualizace genové exprese normalizované k průměrné expresi daného transportéru pomocí heatmapy (klastry G1-G4).

#### 4.1.1.2 Expresní profil ABC transportérů u peritoneálních metastáz karcinomu ovarii

Po primárních nádorech, následovala analýza vzorků peritoneálních metastáz. Hierarchická klastrová analýza genové exprese 33 ABC transportérů normalizované k referenčním genům u 29 vzorků peritoneálních metastáz. Rozdělila tyto pacientky do tří hlavních klastrů (SR1-SR3) (**Obrázek 12A**). Klastř SR1 byl tvořen 11 pacientkami, klastř SR2 8 pacientkami, klastř SR3 10 pacientkami. Statistická analýza neukázala žádný signifikantní vztah s analyzovanými klinickými parametry.

Hierarchická klastrová analýza genové exprese 33 ABC transportérů normalizované k průměrné expresi daného transportéru u 29 pacientek rozdělila tyto pacientky do tří hlavních klastrů (SG1-SG3) (**Obrázek 12B**). Klastř SG1 byl tvořen 17 pacientkami, klastř SG2 8 pacientkami a klastř SG3 4 pacientkami. Statistická analýza neprokázala signifikantní vztah s následujícími klinickými parametry – věk pacientek, klinické stádium, histologický grade nádoru, subtypem nádoru. Avšak byl pozorován signifikantní vztah mezi těmito klastřy s TTP ( $P=0,027$ ) a odpovědí na chemoterapii ( $P=0,024$ ). Z pohledu obou parametrů se nejlépe jevil klastř SG2, kde byly seskupeny pacientky s nejdelším TTP a většina z nich měla i dobrou odpověď na chemoterapii (4/5, 80 %). Oproti tomu pacientky v klastřu SG1 měly nejkratší TTP a poměrově zde bylo nejméně pacientek s dobrou odpovědí na chemoterapii (2/11, 18 %). Klastř SG1 byl charakterizován zvýšenou expresí transportérů *ABCC4/C10/D3/E1/F1/F2/F3* a sníženou expresí *ABCA8/A9/A10/B11/C9/D2*. Zvýšená exprese *ABCA8/A9/A10/B11/C9/D2* a snížená exprese *ABCC4/C10/D3/E1/F1/F2/F3* byla pozorována v klastřu SG1.

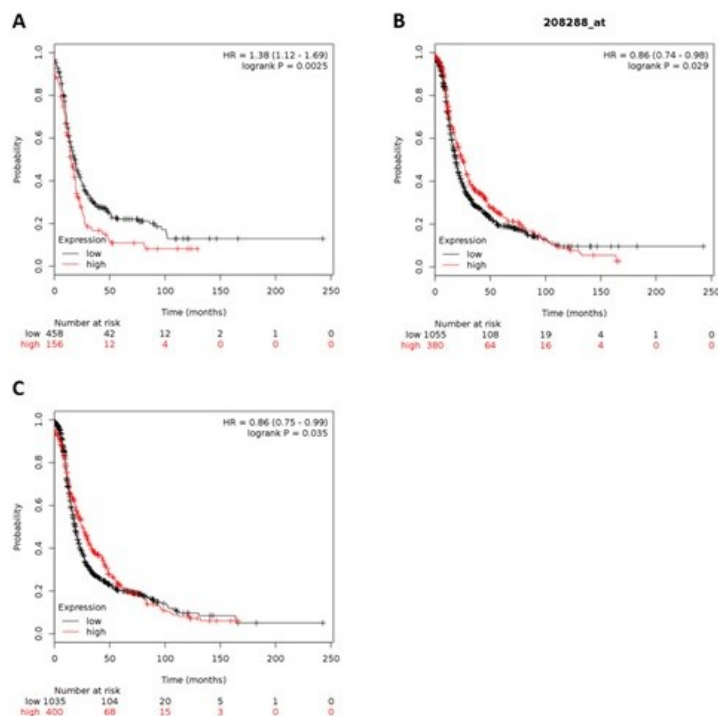


**Obrázek 12.** Hierarchická klastrová analýza vzorků peritoneálních metastáz karcinomu ovarií založená na genové expresi 33 ABC transportérů. **(A)** Vizualizace genové exprese normalizované k expresi referenčních genů pomocí heatmapy (klastry SR1-SR4). **(B)** Vizualizace genové exprese normalizované k průměrné expresi daného transportéru pomocí heatmapy (klastry SG1-SG4).

#### 4.1.1.3 Validace exprese ABC transportérů v externích kohortách pacientek s karcinomem ovarii

Validace výsledků v externích kohortách byla provedena pomocí nástrojů Kaplan-Meier Plotter a PrognoScan, které pracují s daty z veřejně dostupných databází – GEO a TCGA databáze.

Analýza pomocí nástroje Kaplan-Meier Plotter na setu 614 pacientek s karcinomem ovarii ukázala signifikantně lepší PFS ( $P=0,0025$ ) u pacientek s nízkou expresí *ABCC4/C10/D3/E1/F1/F2/F3* (**Obrázek 13A**). Taktéž byla pozorována asociace nízké exprese *ABCB11* s horším PFS ( $P=0,029$ ) na výběru 1435 pacientek, jako jsme pozorovali v našem výběru pacientek (**Obrázek 13B**). Analýza soustředění na dobře známé transportéry *ABCB1* a *ABCG2* ukázala benefit jejich vyšší exprese během prvních 60 měsíců sledování, po této době se rozdíl mezi skupinami s nízkou a vysokou expresí *ABCB1* a *ABCG2* srovnal (**Obrázek 13C**). Analýza nástroje PrognoScan soustředěná na *ABCB1* a *ABCG2* ukázala negativní vliv vysoké exprese *ABCB1* na celkové přežívání pacientek (OS) ve dvou datasetech – DUKE-OC ( $P=0,010$ ) a GSE26712 ( $P=0,034$ ). V datasetu GSE26712 byla taktéž pozorována asociace vysoké exprese *ABCG2* a horším DFS ( $P=0,007$ ) a OS ( $P=0,002$ ).



**Obrázek 13.** Kaplan-Meierovy křivky pro data z veřejně dostupného nástroje Kaplan-Meier Plotter. **(A)** Kaplan-Meierova křivka pro pacientky rozdělené na základě exprese *ABCC4*, *ABCC10*, *ABCD3*, *ABCE1*, *ABCF1*, *ABCF2*, and *ABCF3*. **(B)** Kaplan-Meierova křivka pro expresi *ABCB11*. **(C)** Kaplan-Meierova křivka pro expresi *ABCB1* a *ABCG2*.

#### 4.1.2 Molekulární profil DNA reparačního systému u pacientek s karcinomem ovaria

Úloha DNA reparačního systému u karcinomu ovaria je detailně popsána v našem přehledovém článku s názvem – DNA repair and Ovarian Carcinogenesis: Impact on Risk, Prognosis and Therapy Outcome (**Příloha II**), soustředěného na známé DNA reparační dráhy, jejichž narušení je spojováno se vznikem karcinomu ovarií a rozvojem rezistence. Důležitost DNA reparačního systému a jeho důležitosti lze ilustrovat na případu PARP inhibitorů a jejich výrazné účinnosti u pacientek s karcinomem ovarií nesoucích mutaci v *BRCA1/2* genech. V posledních letech se dostávají do popředí taktéž tzv. checkpoint inhibitory, které mají za cíl inhibici kináz regulujících kontrolní body buněčného cyklu a jsou úzce spjaty s DNA reparačním systémem – např. CHEK, ATR, ATR či WEE inhibitory. Pro několik členů DNA reparačních drah byl navržen jejich potenciální vliv na rozvoj rezistence zejména k platinovým derivátům – *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIPI*, *ERCCI*, *ERCC2*, *MGMT* a *MSH6*. Z přehledového článku vyplynula důležitost studia komplexnosti DNA reparačního systému buňky, propojenosti mezi jednotlivými DNA reparačními dráhami a také studia členů těchto drah pomocí více přístupů a analyzovat takto tyto členy. Předěšlé studie prokázaly významnost studia expresního a metylačního profilu, taktéž mutací těchto genů. Avšak málo studií je soustředěno na kombinaci více než těchto dvou přístupů.

Na teoretickou část této tematiky bylo v rámci disertační práce navázáno experimentální studií analýzy molekulárního profilu 178 DNA reparačních genů pokrývajících veškeré DNA reparační dráhy u pacientek s karcinomem ovaria. Tento výběr genů byl analyzován na úrovni genové exprese stanovené pomocí RNA sekvenování, DNA metylačního profilu pomocí mikročipů a také byla analyzována jejich genetická variabilita pomocí celoexomového sekvenování (**Příloha III**). Pro potřeby této studie byla metodika RNA sekvenování, metylace a jejich hodnocení na Odd. Toxikogenomiky zavedeny a optimalizovány. Pro studii bylo vybráno celkem 73 pacientek s karcinomem ovarií u kterých byla charakterizována odpověď na chemoterapii. DNA metylační profil pomocí metylačních mikročipů byl stanoven pro všech 73 pacientek (N=73), expresní profil pomocí RNA sekvenování byl úspěšně analyzován v 60 vzorcích (N=60) a pro 52 vzorků (N=52) se podařilo i stanovit genetický profil pomocí celoexomového sekvenování. Detailní charakteristika tohoto setu je v **Příloze III**, kde jsou také detailně shrnuty všechny výsledky. Rukopis této práce je nyní ve finální fázi přípravy.

#### 4.1.2.1 Expresní profil DNA reparačních genů

Celogenomový transkripční profil byla analyzován pomocí metody RNA sekvenování ve vzorcích nádorové tkáně od 60 pacientek s karcinomem ovarií. Ze získaných dat byly vyselektovány DNA reparační geny a porovnán jejich expresní profil s klinickými daty pacientek. Statistická analýza ukázala signifikantní asociaci mezi expresí genů *HUS1*, *PMS2*, *POLH*, *RECQL5*, *RPA1* a *XAB2* s věkem pacientek. Ve vzorcích pacientek s peritoneálními metastázemi byla pozorována vyšší exprese genů *DUT* a *FANCI*. Asociace exprese genu *DUT* s přítomností peritoneálních metastáz se ukázala jako nejvíce signifikantní ze všech výsledků, tato asociace prošla FDR korekcí ( $P=0,0003$ ). Vyšší exprese genů *PALB2* a *TDG* signifikantně asociovala s přítomností residua po operaci. Vyšší histologický grade onemocnění (grade 3) byl spojen s vyšší expresí genu *PCNA*. Vyšší exprese genů *PCNA*, *ERCC2*, *ALKBH3*, *TOBP1* a nižší exprese genů *LIG3*, *FAN1*, *MSH3*, *XPC* byla nalezena u pacientek s agresivním high-grade serózním subtypem oproti ostatní subtypům karcinomu ovarií (**Tabulka 3**).

**Tabulka 3.** Signifikantní výsledky statistických analýz porovnávacích expresí DNA reparačních genů (N=178) s klinickými daty pacientek (N=60). Pouze signifikantní výsledky s P-hodnotou  $P \leq 0,01$  jsou zobrazeny v této tabulce.

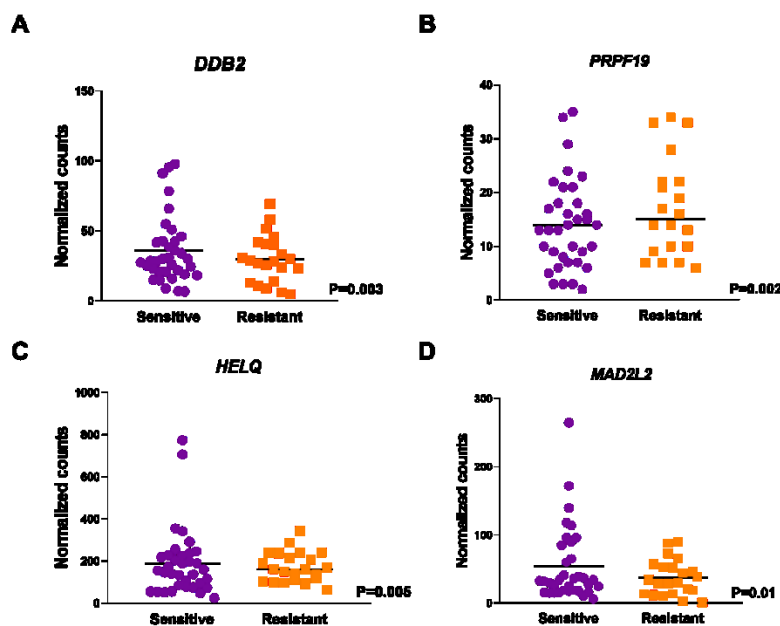
Gen	Věk	pM	Reziduum	Grade <sup>a</sup>	Subtyp <sup>b</sup>
<i>HUS1</i>	P=0,008	NS	NS	NS	NS
<i>PMS2</i>	P=0,01	NS	NS	NS	NS
<i>POLH</i>	P=0,009	NS	NS	NS	NS
<i>RECQL5</i>	P=0,009	NS	NS	NS	P=0,001
<i>RPA1</i>	P=0,005	NS	NS	NS	NS
<i>XAB2</i>	P=0,005	NS	NS	NS	NS
<b><i>DUT</i></b>	NS	<b>P=0,0003</b>	NS	NS	NS
<i>FANCI</i>	NS	P=0,01	NS	NS	NS
<i>PALB2</i>	NS	NS	P=0,002	NS	NS
<i>TDG</i>	NS	NS	P=0,007	NS	NS
<i>ERCC2</i>	NS	NS	NS	NS	P=0,01
<i>PCNA</i>	NS	NS	NS	P=0,001	P=0,001
<i>ALKBH3</i>	NS	NS	NS	NS	P=0,006
<i>FAN1</i>	NS	NS	NS	NS	P=0,003
<i>MSH3</i>	NS	NS	NS	NS	P=0,008
<i>TOBP1</i>	NS	NS	NS	NS	P=0,002
<i>XPC</i>	NS	NS	NS	NS	P=0,006
<i>LIG3</i>	NS	NS	NS	NS	P=0,004
<i>RECQL4</i>	NS	NS	NS	NS	P=0,01
<i>PMS1</i>	NS	NS	NS	NS	NS

### Vysvětlivky:

<sup>a</sup> Pacientky rozděleny do dvou skupin: Skupina I (grade 1), Skupina II (grade 2 a grade 3).

<sup>b</sup> Pacientky rozděleny do dvou skupin: Skupina I (high-grade serózní karcinom), Skupina 2 (Ostatní subtypy). Signifikantní výsledky, která prošly FDR korekcí jsou zvýrazněny tučně. pM (přítomnost peritoneálních metastáz), NS (nesignifikantní výsledek)

Součástí též byla analýza diferenciální exprese těchto genů mezi skupinami pacientek rozdělených na základě odpovědi k podávané chemoterapii. Tato analýza nám ukázala celkem čtyři geny jejich exprese byla deregulována mezi těmito skupinami – geny *DDB2*, *PRPF19*, *HELQ* a *MAD2L2* (**Obrázek 14**). Geny *DDB2* (logFC -0,55, P<0,0003), *HELQ* (logFC -0,48, P=0,005) a *MAD2L2* (logFC -0,63, P=0,01) byly více exprimovány ve vzorcích tkání pacientek s odpovědí na terapii označenou jako senzitivní, opačně exprimován byl pouze gen *PRPF19* (logFC 0,89, P=0,002). Avšak tyto výsledky neprošly FDR korekcí.



**Obrázek 14.** Diferenciálně exprimované geny mezi skupinami pacientek s odlišnou odpovědí na chemoterapii – (A) *DDB2*, (B) *PRPF19*, (C) *HELQ* a (D) *MAD2L2*. Pacientky byly rozděleny podle odpovědi k chemoterapii obsahující platinové deriváty, a to na základě PFI (z angl. platinum-free interval) – platinum-senzitivní skupina (N=37, fialová barva) a platinum-rezistentní skupina (N=23, oranžová barva).

#### 4.1.2.2 Metylační profil DNA reparačních genů

Metylační profil vybrané selekce 178 DNA reparačních genů byl analyzován ve vzorcích nádorové tkáně karcinomu ovarii od 73 pacientek (N=73). Pro porovnání metylačního profilu daných genů s klinickými daty byl použit medián  $\beta$  hodnot značících



úroveň metylace v daném místě získaných metylačními mikročipy – Infinium Methylation EPIC kit.

Statistická analýza ukázala signifikantní vztah mezi hladinou metylace genů *APLF*, *FANI*, *PARP3* a *POLL* a věkem pacientek (**Tabulka 4**). Pouze asociace vyšší metylace *POLL* s vyšším věkem pacientek ( $R=0,441$ ,  $P=0,0002$ ) prošla FDR korekcí. Nižší hladina metylace genu *POLM* byla pozorována u pacientek, u kterých byly objeveny metastázy. Vysoký grade nádoru signifikantně asocioval s nižší hladinou metylace genu *OBFC2B* a vyšší hladinou u genů *RAD51C*, *TREX1*. High-grade serózní subtyp byl charakterizován nižší hladinou metylace *APEX2*, *ERCC2*, *FANCB*, *RAD51C*, *HUS1*, *MSH5* a vyšší hladinou metylace i genu *MPG*.

**Tabulka 4.** Signifikantní výsledky statistických analýz porovnávajících metylační profil DNA reparačních genů (N=178) s klinickými daty pacientek (N=73). Pouze signifikantní výsledky s P-hodnotou  $P \leq 0,01$  jsou zobrazeny v této tabulce.

Gen	Věk	pM	Grade <sup>a</sup>	Subtyp <sup>b</sup>
<i>APLF</i>	P=0,009	NS	NS	NS
<i>FANI</i>	P=0,007	NS	NS	NS
<i>PARP3</i>	P=0,01	NS	NS	NS
<b><i>POLL</i></b>	<b>P=0,0002</b>	NS	NS	NS
<i>APEX2</i>	NS	NS	NS	P=0,004
<i>ERCC2</i>	NS	NS	NS	P=0,004
<i>FANCB</i>	NS	NS	NS	P=0,001
<i>RAD51C</i>	NS	NS	P=0,003	P=0,001
<i>HUS1</i>	NS	NS	NS	P=0,008
<i>MPG</i>	NS	NS	NS	P=0,007
<i>MSH5</i>	NS	NS	NS	P=0,001
<i>POLM</i>	NS	P=0,002	NS	NS
<i>OBFC2B</i>	NS	NS	P=0,003	NS
<i>TREX1</i>	NS	NS	P=0,007	NS

Vysvětlivky:

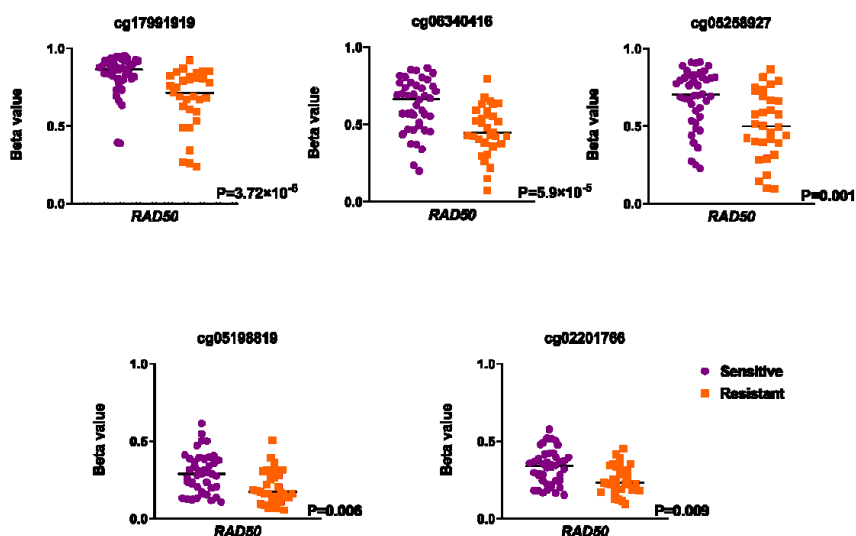
<sup>a</sup> Pacientky rozděleny do dvou skupin: Skupina I (grade 1), Skupina II (grade 2 a grade 3).

<sup>b</sup> Pacientky rozděleny do dvou skupin: Skupina I (high-grade serózní karcinom), Skupina 2 (Ostatní subtypy). Signifikantní výsledky, které prošly FDR korekcí jsou zvýrazněny tučně.

pM (přítomnost peritoneálních metastáz), NS (nesignifikantní výsledek)

Stejně jako v případě expresních dat následovala diferenciální analýza mezi platinum-rezistentní a platinum-senzitivní skupinou pacientek. Analýza diferenciální metylace byla provedena na několik úrovních. Byla analyzována na úrovni jednotlivých prob, různých regionů genů – promotor, TSS200 či TSS1500 a na úrovni celých genů. Přehled počtu prob pokrývajících jednotlivé DNA reparační geny je k nalezení v **Příloze III**. Analýza na úrovni jednotlivých prob ukázala celkem 50 signifikantně diferenciálně

metylovaných prob mezi těmito skupinami (**Příloha III**). Z těchto 50 prob, bylo pět prob, které byly nejvíce diferenciaciálně metylované, lokalizováno v genu *RAD50* (**Obrázek 15**). Signifikantní rozdíl v metylaci genu *RAD50* byl pozorován i na úrovni regionu TSS1500, který byl více metylován v platinum-senzitivní skupině. Další výsledky na úrovni celého genu a dalších regionů – TSS200, TSS1500 a promotoru jsou v **Příloze III**.



**Obrázek 15.** Signifikantně diferenciaciálně metylované proby lokalizované v genu *RAD50*. Pacientky byly rozděleny podle odpovědi k chemoterapii obsahující platinové deriváty, a to na základě PFI (z angl. platinum-free interval) – platinum-senzitivní skupina (N=43, fialová barva) a platinum-rezistentní skupina (N=30, oranžová barva).

#### 4.1.2.3 Genetická variabilita a její vliv na expresi a metylaci DNA reparačních genů

Pomocí celoexomového sekvenování jsme analyzovali genetickou variabilitu a v rámci této studie jsme se soustředili pouze DNA reparační geny.

Statistická analýza ukázala signifikantní asociaci mezi vyšší frekvencí mutací genu *TP53* (P=0,001 po FDR korekci) v high-grade serózním karcinomu oproti jiným subtypů. Přehled specifických mutací genu *TP53* je součástí **Přílohy III**. Ve zkratce jsme identifikovali celkem 31 různých somatických mutací u 39 pacientek. U pacientek ve vyšším stádiu onemocnění (stádium III či IV) jsme pozorovali vyšší frekvenci somatických mutací v genech *CHEK1*, *FANCH*, *MLH3*, *MMS19*, *POLD1* a *RPA2* (P=0,007 po FDR korekci).

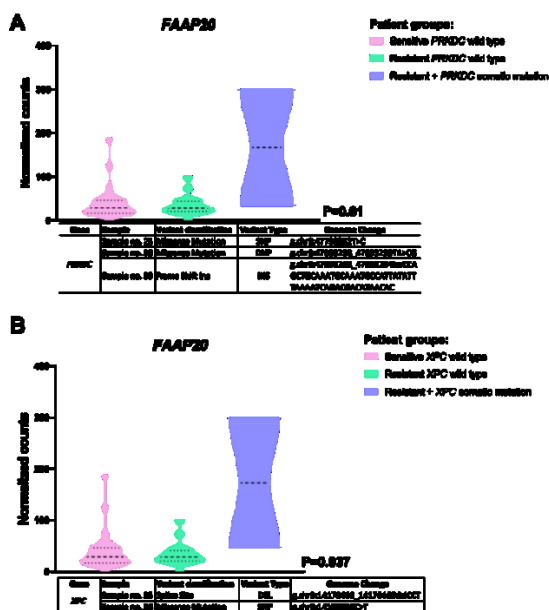
Následně jsme se snažili propojit expresní/metylační profil s genetickou variabilitou. Tyto analýzy byly provedeny na výběru 52 pacientek (N=52), které byly charakterizovány všemi těmito metodami.

Analýza soustředěná na efekt somatických mutací na expresi DNA reparačních genů jsme pozorovali vliv mutace v genu *XPC* (rs750450365 nebo p.E433K) na expresi genů

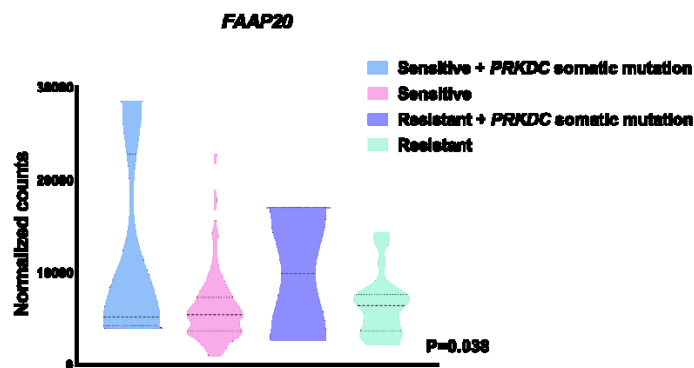
*ERCC2* (P=0,003), *RECLQ5* (P=0,009) a *FAAP20* (P=0,04). U pacientek nesoucích tuto mutaci byly tyto geny exprimovány ve vyšší míře. Pacientky nesoucí mutaci v genu *PRKDC* (p.E3448G, p.Y1243R, p.L1242fs) měly vyšší expresi genu *FAAP20* (P=0,03). Efekt somatických mutací *XPC* (P=0,01) a *PRKDC* (P=0,037) na expresi genu *FAAP20* byl nejvíce signifikantní v platinum-rezistentní skupině pacientek, kde byla exprese nejvyšší. Přičemž ve skupině platinum-rezistentních pacientek bez těchto mutací byla exprese genu *FAAP20* výrazně nižší (**Obrázek 16**).

Validace dat pro tyto vztahy byla možná pro gen *PRKDC*, protože mutace byla nalezena u šesti pacientek, mutace *XPC* pouze u jedné. V této externí kohortě se nám podařilo potvrdit efekt mutace v *PRKDC* genu (p.K2716R, p.G3646Afs\*4, p.A2960T, p.V3600L, p.P3972Q, nebo p.K2220Nfs\*18) na expresi genu *FAAP20* (P=0,038), avšak výsledek neprošel FDR korekcí (**Obrázek 17**).

Přehled veškerých identifikovaných somatických mutací je součástí **Přílohy III**.



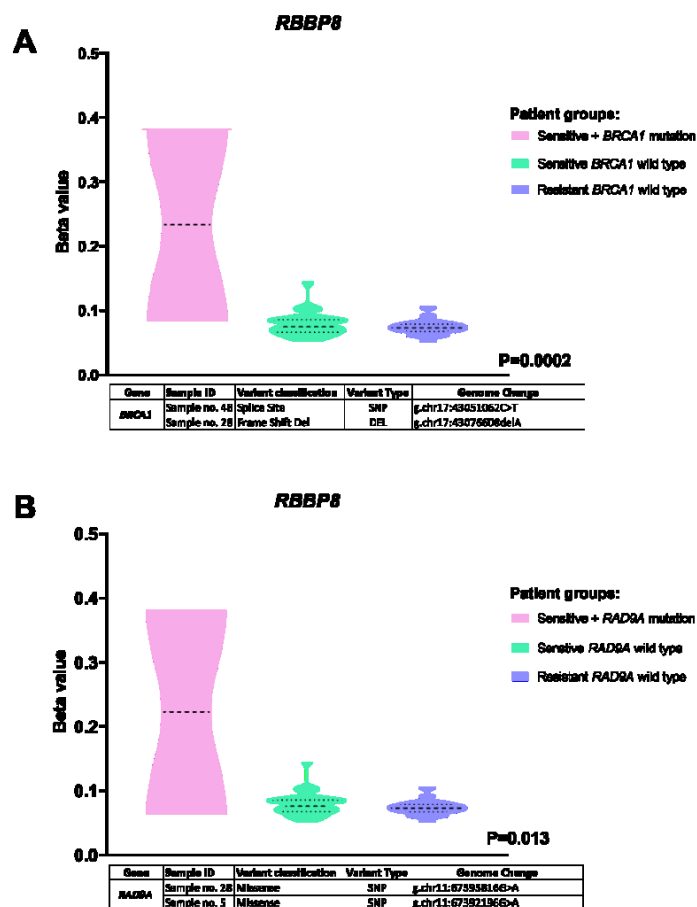
**Obrázek 16.** Efekt somatických mutací (A) *PRKDC* a (B) *XPC* na expresi genu *FAAP20*. Analýza diferenciální exprese ukázala signifikantní rozdíl v expresi mezi platinum-rezistentní (N=18, zelená barva) a platinum-rezistentní skupinou pacientek nesoucí tyto mutace (N=2, fialová barva). Pro porovnání je i zobrazen skupina platinum-senzitivní (N=32, růžová barva). Zobrazené P-hodnoty jsou po FDR korekci.



Gene	Sample ID	Response	Variant classification	Variant Type	Genome Change
<i>PRKDC</i>	TCGA-13-0795	sensitive	Missense Mutation	SNP	p.K2715R
	TCGA-13-0889	sensitive	Frame Shift Ins	INS	p.G3646Afs*4
	TCGA-13-1477	sensitive	Missense Mutation	SNP	p.A2950T
	TCGA-61-2110	sensitive	Missense Mutation	SNP	p.V3600L
	TCGA-09-2044	resistant	Missense Mutation	SNP	p.P3972Q
	TCGA-24-1565	resistant	Frame Shift Del	DEL	p.K2220Nfs*18

**Obrázek 17.** Efekt somatických mutací na expresi gen *PRKDC* v datech z TCGA databáze. Analýza diferenciální exprese ukázala signifikantní rozdíl v expresi mezi platinium-rezistentní (N=29, zelená barva) a platinium-rezistentní skupinou pacientek nesoucí tyto mutace (N=2, fialová barva). Pro porovnání je i zobrazen skupina platinium-senzitivní bez přítomnosti *PRKDC* mutací (N=133, růžová barva) a platinium-senzitivní skupina s *PRKDC* mutacemi (N=4, modrá barva). Zobrazené P-hodnoty jsou po FDR korekci.

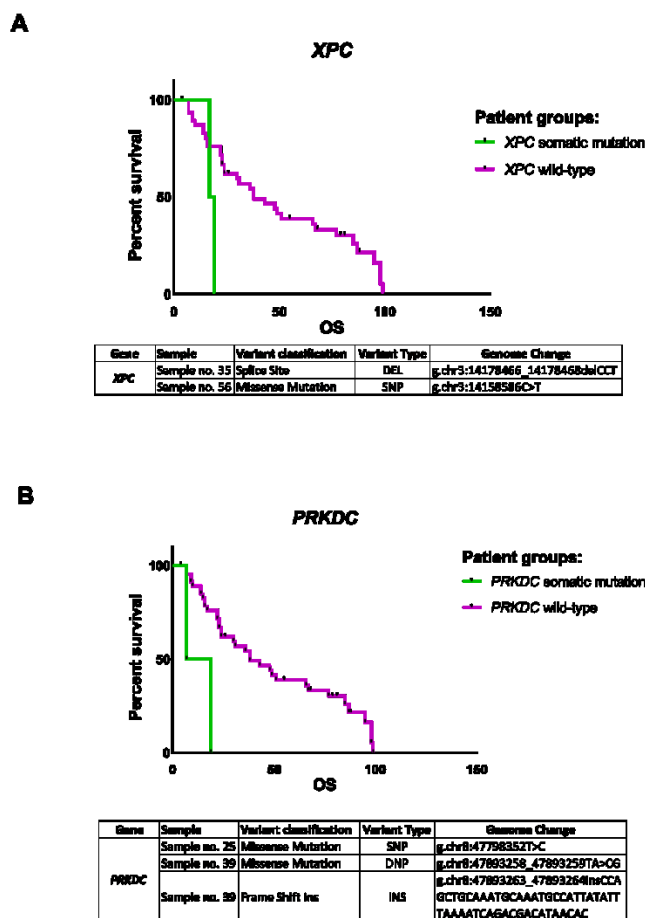
Obdobně byl analyzován efekt somatických mutací na metylační profil DNA reparačních genů. Nejzajímavější efekt byl pozorován pro somatické mutace v genech *BRCA1* (p.L1476fs nebo g.chr17:43076608delA) a *RAD9A* (p.E184K nebo p.G24R) na hladinu metylace genu *RBBP8*. U pacientek s těmito mutacemi byla pozorována vyšší metylace genu *RBBP8*. Tento efekt byl pozorován na více regionů genu jako je promotor, TSS200, TSS1500 či celý gen. U platinium-senzitivních pacientek byla v přítomnosti těchto mutací metylace genu *RBBP8* nejvyšší v porovnání s platinium-senzitivní skupinou bez výskytu mutací a s platinium-rezistentní skupinou (**Obrázek 18**).



**Obrázek 18.** Analýza diferenciální metylace ukázala signifikantní rozdíl v metylaci genu *RBBP8* při přítomnosti somatických mutací *BRCA1* a *RAD9A* mezi platinum-rezistentní (N=20, fialová barva), platinum-senzitivní skupinou pacientek nesoucí tyto mutace (N=2, růžová barva) a platinum-senzitivní skupinou bez přítomnosti mutací (N=30, zelená barva). Zobrazené P-hodnoty jsou po FDR korekci.

#### 4.1.2.4 Analýza přežívání pacientek

Nakonec jsme provedly pro signifikantní výsledky z jednotlivých částí – genové exprese (*DDB2*, *PRPF19*, *HELQ*, *MAD2L2*, *FAAP20*), metylace DNA (*RAD50* a *RBBP8*) a genetické variability (*PRKDC*, *XPC*, *RAD9A*, *BRC1A1*). Signifikantní výsledek byl objeven pouze pro somatické mutace *XPC* a *PRKDC*. Pacientky nesoucí tyto mutace měly signifikantně kratší celkové přežití ( $P=0,017$ , respektive  $P<0,001$ ) (Obrázek 19).



**Obrázek 19.** Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití pacientek s karcinomem ovarií při přítomnosti somatických mutací (A) *XPC* a (B) *PRKDC*.

#### 4.1.3 Dlouhé nekódující RNA (lncRNA)

Dlouhé nekódující RNA (lncRNA, z angl. long non-coding RNA) patří mezi důležité regulační elementy genové exprese a mnoha dalších procesů, jako je např. sestřih RNA, stabilita mRNA, či skládání proteinů a jejich lokalizace v buňce. V přehledovém článku s názvem – Non-coding RNAs as Biomarkers of Tumor Progression and Metastatic Spread in Epithelial Ovarian Cancer (**Příloha IV**), byly shrnuty informace o roli lncRNA v progresi karcinomu ovarií, zejména ve spojitosti s epiteliálně-mesenchymálním přechodem, jako klíčovým procesem vzniku metastáz a progresí onemocnění.

Důraz na studium lncRNA byla dána až v posledních letech, předešlá léta se více soustřeďovala na studiu miRNA. Přičemž množství identifikovaných lncRNA (49 372 lncRNA dle databáze LNCipedia v5.2) nabízí mnoho potenciálních kandidátů pro studium. Velmi důležité je funkční propojení těchto dvou typů nekódujících RNA, které může ovlivňovat řadu důležitých procesů v karcinogenezi obecně. miRNA a lncRNA jsou schopné se vzájemně vázat a tak bránit vazbě na cílovou mRNA a tím nedojde k regulaci genové exprese, či lncRNA jsou schopny pomoci daným miRNA k vazbě na cílovou mRNA. Také se můžou chovat kompetitivně v závislosti na dané cílové mRNA. Široké spektrum jejich funkcí spočívá zejména na cílové mRNA, na kterou se naváží a tím jsou schopny ovlivňovat řadu procesů jako angiogeneze, apoptóza, buněčný metabolismus, proliferace a invazivita nádorových buněk.

Role miRNA a lncRNA v epiteliálně-mesenchymálním přechodu spočívá zejména v regulaci exprese klíčových transkripčních faktorů – SNAIL, TWIST1 a ZEB1/2 regulujících expresi klíčových molekul přechodu, které vedou ke změně morfologie buněk, či samotných buněčně specifických kadherinů (E-cadherin a N-cadherin).

Komplexita regulačních mechanismů je velmi spletitá a porozumění provázanosti všech procesů je důležité pro objasnění řady buněčných mechanismů či identifikaci nových potenciálních terapeutických cílů. Identifikace regulačních drah miRNA-lncRNA-mRNA je velmi důležité pro pochopení komplexnosti těchto procesů. A také metylace DNA, jako jedna z nejdůležitějších epigenetických modifikací nesmí být z tohoto procesu opomenuta, protože miRNA/lncRNA a metylace DNA se vzájemně regulují.

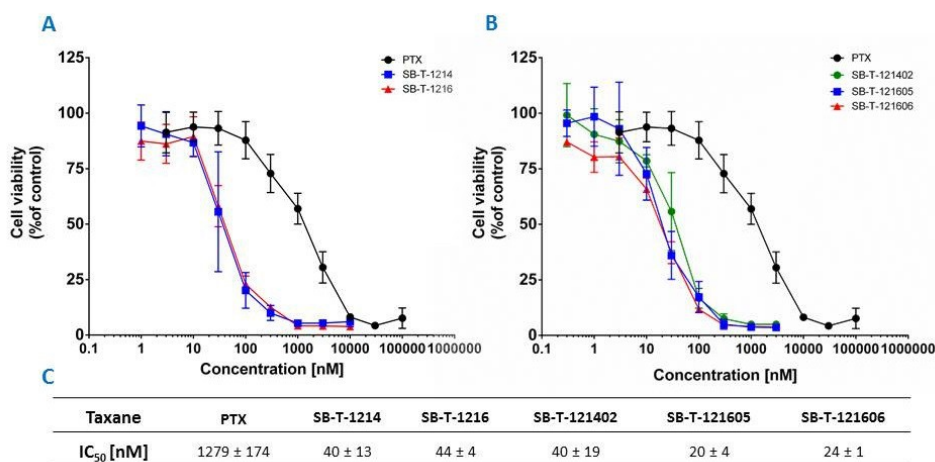
## **4.2 Sledování účinnosti nových taxanových derivátů**

Druhým cílem předkládané disertační práce bylo sledování účinnosti a molekulárního mechanismu působení nových derivátů taxanů – tzv. Stony Brook taxanů (SB-Ts) v *in vitro* a *in vivo* modelech rezistentního karcinomu ovaria a porovnání jejich působení s konvenčním taxanem paklitaxelem. Kompletní výsledky studie soustředěné na analýzu účinnosti nových taxanových derivátů – Stony Brook taxanů jsou k nalezení v **Příloze V**. V této studii byla sledována účinnost nových derivátů taxanů – Stony Brook taxanů, druhé generace (SB-T-1214, SB-T-1216) a třetí generace (SB-T-121402, SB-T-121605, SB-T-121606) v *in vitro* modelu karcinomu ovarii charakteristického mnohočetnou lékovou rezistencí – NCI/ADR-RES buněčnou linií. Nejúčinnější taxanové struktury (SB-T-121605 a SB-T-121606) byla následně sledovány z hlediska účinnosti

a případných projevů systémové toxicity rovněž v myším *in vivo* modelu karcinomu ovaria odvozeném od této buněčné linie.

#### 4.2.1 Účinnost taxanů *in vitro*

Účinnost taxanů v buněčných liniích byla určena pomocí stanovení hodnoty  $IC_{50}$  pro každý taxan po 72-hodinové inkubaci taxanů s buňkami linie NCI/ADR-RES. Účinnost nových SB-T derivátů byla řádově vyšší než paklitaxelu. Jak lze pozorovat na grafech na **Obrázku 20A-B**, efekt PTX na životaschopnost buněk je v porovnání s novými SB-T deriváty minimální. Hodnota  $IC_{50}$  pro PTX byla  $1279 \pm 174$  nM, pro taxany druhé a SB-T-121402 taxanu třetí generace se hodnoty  $IC_{50}$  pohybovaly okolo 40 nM. Zbylé SB-T třetí generace, SB-T-121605 a SB-T-121606, se ukázaly jako nejefektivnější, skoro dvakrát efektivnější ( $IC_{50} \sim 22$  nM) než SB-T druhé generace a více než 50x účinnější v porovnání s PTX. Efekt těchto taxanů třetí generace byl zároveň nejstabilnější nejmenší variabilitou napříč individuálními experimenty (**Obrázek 20C**).

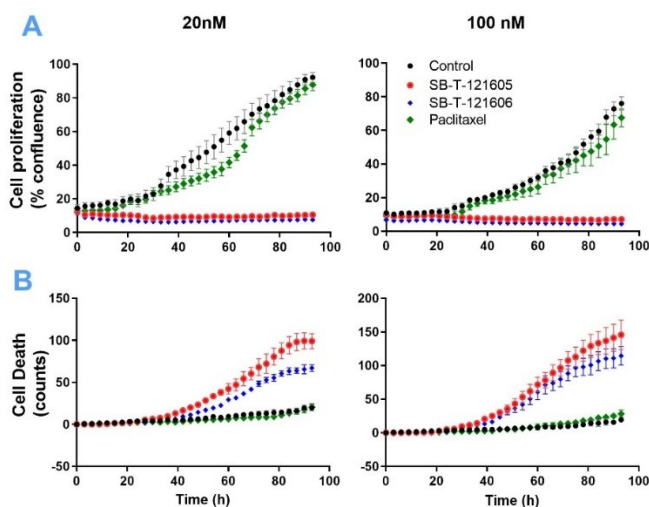


**Obrázek 20.** Grafické zobrazení efektu taxanů na životaschopnost (cell viability) buněk linie NCI/ADR-RES. **(A)** Porovnání PTX a SB-T druhé generace. **(B)** Porovnání PTX a SB-T třetí generace. **(C)** Výsledné hodnoty  $IC_{50}$  pro každý analyzovaný taxan (průměr  $\pm$  směrodatná odchylka). Experimenty byly provedeny ve třech nezávislých opakováních.

Sledovaný efekt taxanů na NCI/ADR-RES buňky byl nezávisle pozorován v dalším experimentu provedeném na mikroskopu Etaluma720 s využitím kitu CellTiter-Blue<sup>®</sup> viability assay. Jak ukazují grafy na **Obrázku 21A-B**, efekt PTX byl v obou experimentech orientovaných na proliferaci nádorových buněk a indukci buněčné smrti podobný s kontrolním vzorkem. Naproti tomu SB-T třetí generace (SB-T-121605 a SB-T-121606) značně redukovaly proliferaci nádorových buněk a výrazně

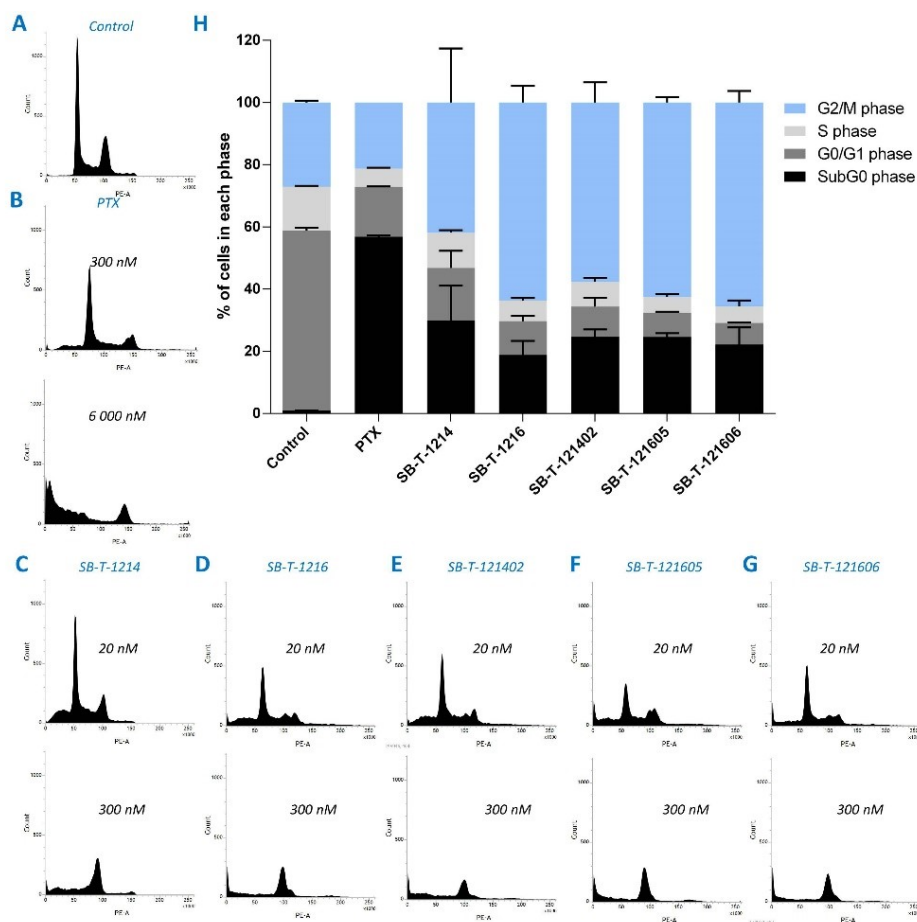


indukovaly smrt těchto buněk i při nízké koncentraci jako je 20 nM. Tyto výsledky korelují s výsledky získanými klasickým měřením IC<sub>50</sub>.



**Obrázek 21.** Sledování účinnosti taxanů v reálném čase pomocí mikroskopu Etaluma720 po dobu 96-ti hodin. **(A)** Proliferační kapacita nádorových buněk linie NCI/ADR-RES. **(B)** Indukce buněčné smrti taxany v linii NCI/ADR-RES. Zobrazené výsledky jsou průměrem tří nezávislých experimentů ± směrodatná odchylka.

Účinnost taxanů byla dále verifikována pomocí průtokové cytometrie a sledováním jejich schopnosti indukovat G2/M blok buněčného cyklu. Pro tento experiment byly buňky NCI/ADR-RES inkubovány s taxany po dobu 24 hodin. Inkubace buněk s 300 nM PTX nevedla k výrazné indukci G2/M bloku (**Obrázek 22A**), ten byl pozorován až při použití 6000 nM PTX (**Obrázek 22B**), kdy byla pozorována i velká populace apoptotických buněk (subG0 fáze). Oproti tomu, inkubace s 300 nM s SB-T taxany druhé i třetí generace vedla i indukci G2/M bloku. Inkubace s 20 nM těchto taxanů nevedla k výrazné indukci G2/M bloku, výsledky byly porovnatelné s kontrolou (**Obrázek 22C-G**). V indukci G2/M bloku byl nejefektivnější SB-T-121605 v porovnání s dalšími SB-T taxany, i když jen s minimálním rozdílem. I v těchto experimentech byla pozorována vysoká variabilita mezi experimenty s SB-T druhé generace, zejména u SB-T-1214, oproti tomu SB-T třetí generace a SB-T-1216 z druhé generace prokázaly stabilnější výsledky (**Obrázek 22H**).



**Obrázek 22.** Analýza buněčného cyklu buněk NCI/ADR-RES linie po inkubaci s taxany. (A) Buňky inkubované s čistým médiem, (B) s PTX, (C-G) s SB-T taxany druhé a třetí generace. (H) Procentuální zastoupení jednotlivých fází buněčného cyklu pro jednotlivé taxany, včetně kontroly. Experimenty byly ve dvou nezávislých opakování, zobrazen je průměr ± směrodatná odchylka.

Dalším experimentem bylo stanovení intracelulární koncentrace taxanů pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie. Pro tento experiment byly už vybrány pouze SB-T taxany SB-T-1216, SB-T-121605 a SB-T-121606, které prokázaly *in vitro* vysokou účinnost a značnou stabilitu. Buňky z NCI/ADR-RES linie byly inkubovány s 10  $\mu$ M PTX, SB-T-1216, SB-T-121605 a SB-T-121606 po dobu 120 minut. Intracelulární obsah SB-T taxanů byl 1,5-6x vyšší než v případě PTX, největší akumulace byla pozorována pro SB-T-121605 (Tabulka 5).

**Tabulka 5.** Porovnání intracelulární koncentrace taxanů po 120-minutové inkubaci buněk NCI/ADR-RES s taxany. Experimenty byly provedeny ve třech nezávislých opakováních, zobrazen je průměr v % ± směrodatná odchylka. P-hodnoty stanoveny pomocí nepárového t-testu (\*\*\*) P<0.001).

<b>Taxan</b>	<b>Procento absorbované látky v NCI/ADR-RES buňkách</b>	<b>Signifikance mezi SB-T a PTX v absorpci</b>
<b>Konvenční taxan</b>		
PTX	0,6 ± 0,3	---
<b>SB-T druhé generace</b>		
SB-T-1216	3,6 ± 0,3	3,52E-04***
<b>SB-T třetí generace</b>		
SB-T-121605	9,3 ± 0,8	9,32E-04***
SB-T-121606	6,2 ± 0,5	1,18E-04***

#### 4.2.2 Účinnost taxanů *in vivo*

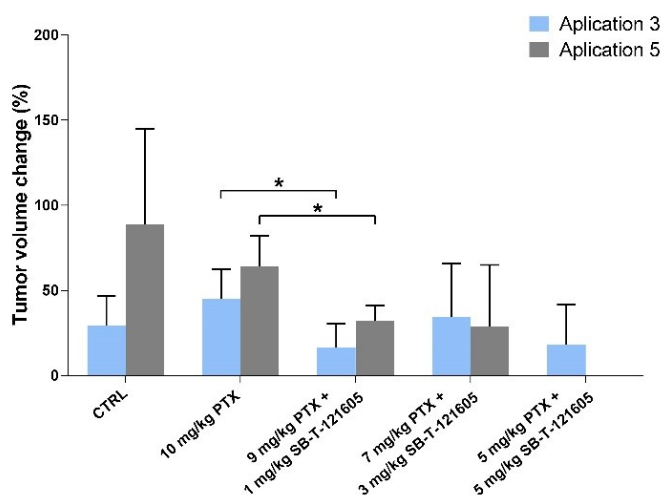
Pro účely sledování účinnosti a toxicity nejslibnějších kandidátů z řady SB-T taxanových derivátů *in vivo* byl v rámci disertační práce zaveden model myších nádorových xenograftů odvozených právě od vysoce rezistentní buněčné linie karcinomu ovaria NCI/ADR-RES. Na tomto modelu jsme analyzovali na základě *in vitro* experimentů vybrané deriváty – SB-T-121605 a SB-T-121606. Přehled experimentálních skupin je uveden v **Tabulce 6**.

**Tabulka 6.** Přehled experimentálních skupin xenograftů včetně aplikovaných kombinací.

<b>Režim/Skupina</b>	<b>Podávána léčba</b>
I	4% DMSO (kontrolní)
II	10 mg/kg PTX
III	9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121605
IV	7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121605
V	5 mg/kg PTX + 5 mg/kg SB-T-121605
VI	3 mg/kg SB-T-121605
VII	9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121606
VIII	7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121606

První experiment byl soustředěn na SB-T-121605, který byl testován ve třech různých kombinacích s PTX (9 mg/kg /PTX + 1 mg/kg SB-T-121605, 7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121605 a 5 mg/kg PTX + 5 mg/kg SB-T-121605) a také samotný o koncentraci 3 mg/kg. Tyto režimy byly porovnávány s kontrolní skupinou, které bylo podáváné 4% DMSO ve vodě a se skupinou léčebnou PTX o koncentraci 10 mg/kg. Jak kontrolní skupina, tak skupina léčená 10 mg/kg PTX ukázala kontinuální růst nádoru během celého experimentu. Skupina léčená kombinací 9 mg/kg /PTX

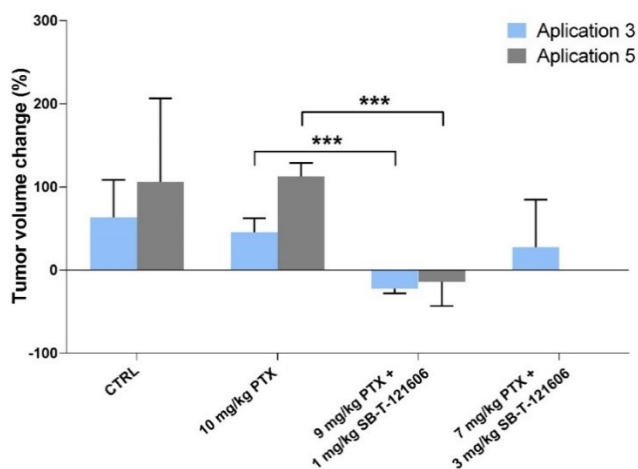
+ 1 mg/kg SB-T-121605 ukázala signifikantní zpomalení růstu oproti skupině léčené pouze PTX (P=0,03 po třetí and P=0,01 po páté aplikaci). Kombinace 7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121605 způsobila výrazné zpomalení růstu nádoru, avšak výsledky díky vysoké variabilitě v experimentální skupině nebyly signifikantní (**Obrázek 23**). Kombinace s nejvyšší koncentrací SB-T-121605 (5 mg/kg PTX + 5 mg/kg SB-T-121605) také efektivně zpomalila růst nádoru, avšak už se začala projevovat zvýšená toxicita SB-T taxanů, která se projevila zejména sníženou průchodností střev a celkovým strádáním experimentálních jedinců. Toto bylo i pozorováno u jedinců léčených pouze 3 mg/kg SB-T-121605, která sice signifikantně zmenšila velikosti nádoru v porovnání s PTX (P=0,01), ale toto bylo doprovázenou značnou toxicitou (data neukázána).



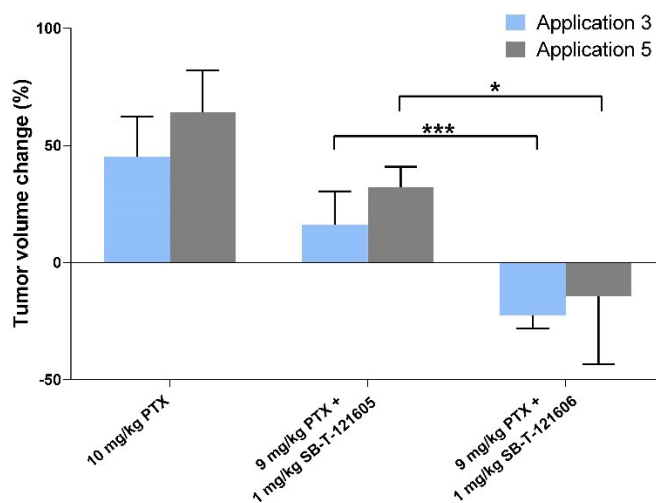
**Obrázek 23.** Účinnost SB-T-121605 v *in vivo* modelu rezistentního karcinomu ovarií. Účinnost je zobrazena jako procentuální změna mezi jednotlivými aplikacemi, která je vztažena vždy k hodnotám na počátku experimentu. P-hodnoty byly stanoveny nepárovým t-testem (\*P<0,05).

Další experiment byl soustředěn na druhý derivát SB-T taxanů třetí generace – SB-T-121606. V tomto experimentu jsme porovnávaly účinnosti následujících kombinací (9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121606 a 7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121606) s kontrolní skupinou a skupinou léčenou pouze 10 mg/kg PTX. Obě kombinace prokázaly výrazně větší efektivitu v potlačení růstu nádoru v porovnání s PTX (**Obrázek 24**). Výrazné zmenšení velikosti nádoru bylo pozorováno pro kombinaci 9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121606 v porovnání s PTX, ať po třetí aplikaci (P=6,8E-05) i páté aplikaci (P=0,0004). Kombinace 7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121606 také efektivně potlačovala růst nádoru, avšak v experimentální skupině byla pozorována značná variabilita a také toxicita. Toxicita byla

podobná pro oba SB-T třetí generace – SB-T-121605 a SB-T-121606, přičemž SB-T-121606 se zdá být o něco účinnější (**Obrázek 25**).



**Obrázek 24.** Účinnost SB-T-121606 v *in vivo* modelu rezistentního karcinomu ovarií. Účinnost je zobrazena jako procentuální změna mezi jednotlivými aplikacemi, která je vztažena vždy k hodnotám na počátku experimentu. P-hodnoty byly stanoveny nepárovým t-testem (\*\* $P < 0,001$ ).



**Obrázek 25.** Porovnání účinnosti SB-T-121605 a SB-T-121606 v *in vivo* modelu rezistentního karcinomu ovarií. Účinnost je zobrazena jako procentuální změna mezi jednotlivými aplikacemi, která je vztažena vždy k hodnotám na počátku experimentu. P-hodnoty byly stanoveny nepárovým t-testem (\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,001$ ).

#### 4.2.3 Role kandidátních molekul ABCC3, CPS1 a TRIP6 v rezistenci k taxanům

Výsledky této jsou detailně popsány v publikovaném článku s názvem - The Role of TRIP6, ABCC3 and CPS1 Expression in Resistance of Ovarian Cancer to Taxanes (**Příloha VI**).

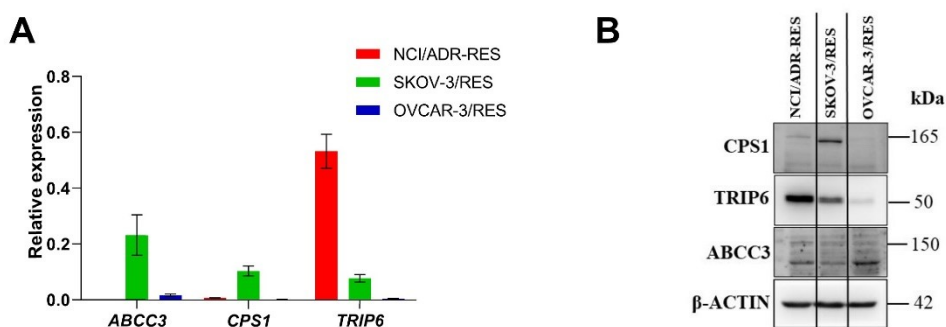
V této studii jsme se soustředili na studium úlohy kandidátních molekul ABCC3, CPS1 a TRIP6 v rezistenci k taxanům. Výběr právě těchto tří molekul vycházel

z předchozích studií Odd. Toxikogenomiky ve spolupráci s 3LF UK, kde byla jejich významná deregulace pozorována v *in vitro* modelech karcinomu prsu, a to v rezistentní linii MCF-7 k paklitaxelu oproti senzitivní linii (nepublikovaná data). V této studii jsme se soustředili na jejich charakterizaci u karcinomu ovarií. Tyto molekuly byly studovány na úrovni mRNA i proteinu a to v několika modelech – buněčných liniích (NCI/ADR-RES, OVCAR-3, SKOV-3), *in vivo* modelu rezistentního modelu karcinomu ovarií odvozeného od NCI/ADR-RES linie a na výběru 113 pacientek s karcinomem ovarií (N=113) a 17 kontrolních vzorcích tkáně ovaria bez známek malignity (N=17). V rámci této studie byl též sledován vliv paklitaxelu a Stony Brook taxanů na jejich expresi, jak v *in vitro*, tak *in vivo* modelech.

#### 4.2.3.1 Expese kandidátních molekul v *in vitro* modelech karcinomu ovarií

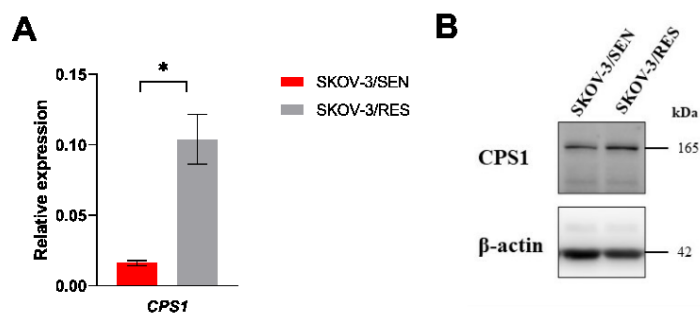
Nejprve byla analyzována expese ABCC3, CPS1 a TRIP6 v paklitaxel rezistentních buněčných liniích karcinomu ovarií (SKOV-3/RES, OVCAR-3/RES, NCI/ADR-RES). Linie SKOV-3/RES a OVCAR-3/RES byly připraveny dlouhodobou kultivací senzitivních SKOV-3/SEN a OVCAR-3/SEN linií s paklitaxelem.

V NCI/ADR-RES linii byla největší expese na úrovni mRNA pozorována pro *TRIP6*, následně *CPS1* a nejméně exprimován byl transportér *ABCC3*. Opačný trend byl pozorován v linii SKOV-3/RES, kde byl nejvíce exprimován transportér *ABCC3* a nejméně *TRIP6*. V linii OVCAR-3/RES byla expese všech molekul celkově nízká v následujícím pořadí od nejvíce exprimované: *ABCC3* > *TRIP6* > *CPS1* (Obrázek 26A). Trend expese *TRIP6* a *ABCC3* na úrovni mRNA byl pozorován i na úrovni proteinu (Obrázek 26B).



**Obrázek 26.** Expese kandidátních molekul ABCC3, CPS1 a TRIP6 v paklitaxel rezistentních liniích karcinomu ovarií. **(A)** Relativní expese *ABCC3*, *CPS1*, *TRIP6* na úrovni mRNA (zobrazena ve formě 2<sup>-ΔCt</sup>). **(B)** Reprezentativní imunoblot ABCC3, CPS1 a TRIP6 v paklitaxel rezistentních liniích karcinomu ovarií. Experimenty byly provedeny ve třech nezávislých opakováních.

Největší rozdíl v expresi mezi senzitivní s rezistentní linií byl pozorován mezi SKOV-3/SEN a SKOV-3/RES pro *CPS1* gen ( $P=0,02$ ) (**Obrázek 27A**) a trend vyšší exprese *CPS1* v rezistentním klonu SKOV-3/RES byl pozorován i na úrovni proteinu (**Obrázek 27B**).

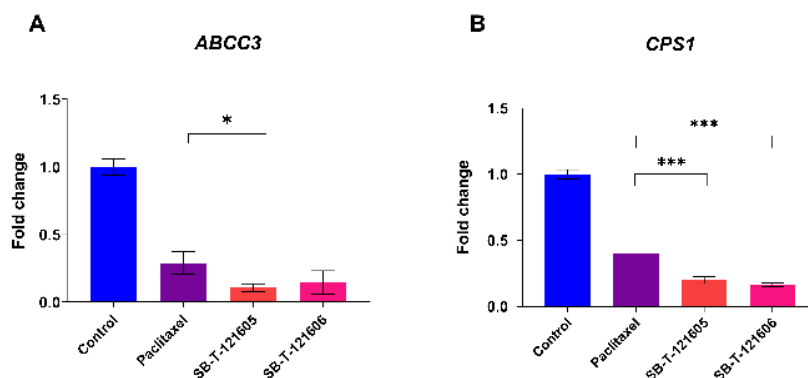


**Obrázek 27.** Expresa *CPS1* v SKOV-3/SEN linii karcinomu ovarií a rezistentním klonu SKOV-3/RES *in vitro*. **(A)** Relativní exprese *CPS1* na úrovni mRNA v SKOV-3/SEN a SKOV-3/RES linii (zobrazena ve formě 2<sup>-ΔCt</sup>). **(B)** Reprezentativní imunoblot proteinu *CPS1* v SKOV-3/SEN a SKOV-3/RES linii. Expresa byla měřena v technických triplikátech. P-hodnota stanovená nepárovým t-testem (\* $P<0,05$ ).

#### 4.2.3.2 Efekt paklitaxelu a Stony Brook taxanů na expresi kandidátních molekul *in vitro*

Další fází studie byla analýza exprese kandidátních molekul v buněčné linii NCI/ADR-RES po 48-hodinové kultivaci s paklitaxelem (3000nM koncentrace) a SB-T taxany třetí generace – SB-T-121605 a SB-T-121606 (300nM koncentrace). Buněčná linie NCI/ADR-RES byla pro další studie vybrána na základně podobného expresního profilu s nádorovou tkání karcinomu ovarií. Koncentrace PTX a SB-T byly vybrány na základě efektivní koncentrace pro indukci G2/M bloku (Ehrlichova et al. 2005; Vobořilová et al. 2011; Ehrlichová et al. 2012).

Kultivace s taxany vedla k signifikantnímu snížení exprese genů *ABCC3* a *CPS1*, exprese *TRIP6* změněna nebyla. Oba taxany třetí generace (SB-T-121605 a SB-T-121606) snížily exprese obou genů skoro dvakrát více než PTX (**Obrázek 28A-B**). Kultivace s SB-T-121605 vedla k signifikantnímu snížení exprese *ABCC3* oproti PTX ( $P=0,028$ ). Signifikantní snížení exprese genu *CPS1* bylo pozorováno, jak u kultivace s PTX ( $P < 0,001$ ), SB-T-121605 ( $P<0,001$ ) i SB-T-121606 ( $P<0,001$ ). Přičemž snížení exprese *CPS1* bylo v případě SB-T-121605 ( $P<0,001$ ) i SB-T-121606 ( $P<0,001$ ) bylo skoro dvojnásobně větší v porovnání s PTX.



**Obrázek 28.** Expresse genů *ABCC3* (A) a *CPS1* (B) v NCI/ADR-RES linii pro kultivaci s paklitaxelem či se Stony Brook taxany - SB-T-121605 a SB-T-121606. Změna genové exprese je zobrazena ve formě  $-2^{-\Delta\Delta C_t}$  (tzv. fold change)  $\pm$  SD. Expresse byla měřena v technických triplikátech. P-hodnota stanovená nepárovým t-testem (\* $P < 0,05$ ; \*\*\* $P < 0,001$ ). SD (směrodatná odchylka)

#### 4.2.3.3 Efekt paklitaxelu a Stony Brook taxanů na expresi kandidátních molekul *in vivo*

Následně jsme sledovali expresi těchto molekul v *in vivo* modelu karcinomu ovarií odvozeného od buněčné linie NCI/ADR-RES. Expresse byla měřena v několika skupinách xenograftů (každá skupina čítala 5 myši), které byly léčeny různými kombinací taxanů (Tabulka 7).

**Tabulka 7.** Přehled experimentálních skupin xenograftů včetně aplikovaných kombinací.

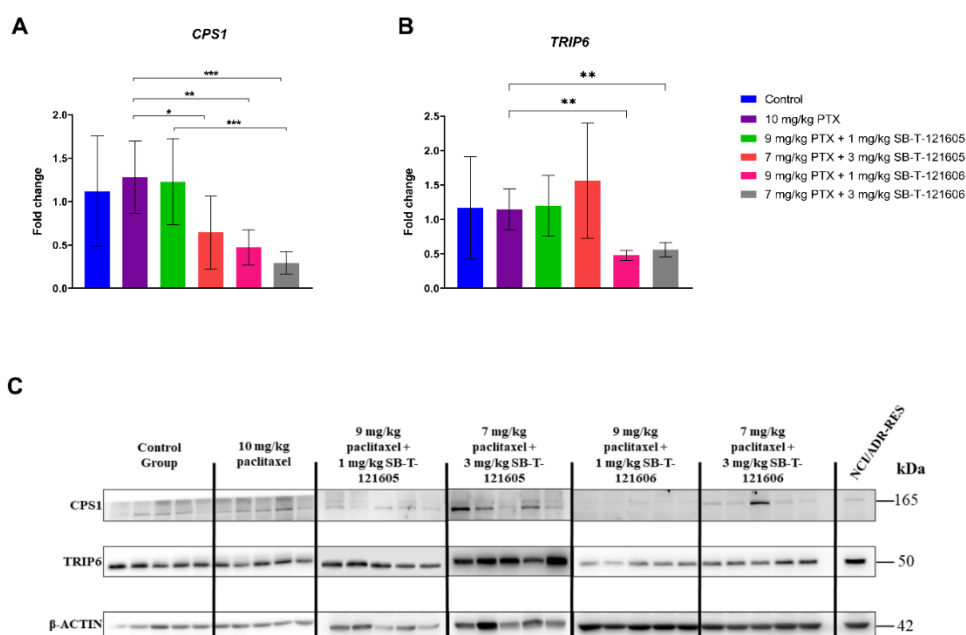
Režim/Skupina	Podávána léčba
I	4% DMSO (kontrolní)
II	10 mg/kg PTX
III	9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121605
IV	7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121605
V	9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121606
V	7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121606

Expresse genu *ABCC3* se mezi jednotlivými skupinami nelišila a byla celkově velmi nízká. Expresse genu *CPS1* byl významně snížena ve skupinách léčených kombinací PTX a SB-Ts; 9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121606 ( $P=0,004$ ), 7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121606 ( $P < 0,001$ ) a 7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121605 ( $P=0,042$ ) v porovnání se skupinou léčebnou pouze PTX (10 mg/kg) (Obrázek 29A). Tyto výsledky jsou v souladu s pozorovaným snížením exprese *CPS1* v *in vitro* modelu. I exprese genu *TRIP6* byla snížena ve skupinách léčených novými SB-Ts a to ve skupinách léčených kombinací 9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121606 ( $P=0,001$ ) a 7 mg/kg PTX



+ 3 mg/kg SB-T-121606 (P=0,003) v porovnání se skupinou léčenou pouze PTX (10 mg/kg) (**Obrázek 29B**).

Expresi CPS1 i TRIP6 jsme analyzovali též na úrovni proteinu. Snížení exprese proteinu obou molekul byla pozorována ve skupinách léčených kombinacemi 9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121605 (P=0,001 pro TRIP6 a P=0,004 pro CPS1) a 7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121606 (P=0,004 pro TRIP6 a P=0,006 pro CPS1) v porovnání se samostatným PTX (10 mg/kg) (**Obrázek 29C**). Pro skupinu léčenou kombinací 9 mg/kg PTX + 1 mg/kg SB-T-121605 a 7 mg/kg PTX + 3 mg/kg SB-T-121605 jsme pozorovali korelaci exprese CPS1 na úrovni mRNA s proteinu (P=0,037).



**Obrázek 29.** Expresi CPS1 a TRIP6 na úrovni mRNA a proteinu v *in vivo* modelu. Expresi na úrovni mRNA (**A**) *CPS1* a (**B**) *TRIP6* v *in vivo* modelu po léčbě různými kombinacemi léčiv. Změna genové exprese je zobrazena ve formě  $-2^{-\Delta\Delta Ct}$  (tzv. fold change)  $\pm$  SD. (**C**) Reprezentativní imunoblot proteinů CPS1, TRIP6 a  $\beta$ -aktinu. P-hodnota stanovena nepárovým t-testem (\*P<0,05, \*\*P<0,01; \*\*\*P<0,001). SD (směrodatná odchylka)

#### 4.2.3.4 Expresi kandidátních molekul v nádorové tkáni pacientek s karcinomem ovarii

V poslední části studie jsme se soustředili na expresi ABCC3, CPS1 a TRIP6 ve vzorcích nádorové tkáně pacientek s karcinomem ovarii. Expresi byla celkem analyzována ve 113 vzorcích nádorové tkáně (N=113) a 17 kontrolních tkáních ovaria bez známek maligních buněk. Detailní charakteristika pacientek je v **Příloze VI**.

Nejvyšší exprese byla pozorována pro gen *TRIP6* a nejnižší pro gen *CPS1*, obdobně jak bylo pozorováno v buněčné linii NCI/ADR-RES. Při porovnání vzorků nádorové tkáně

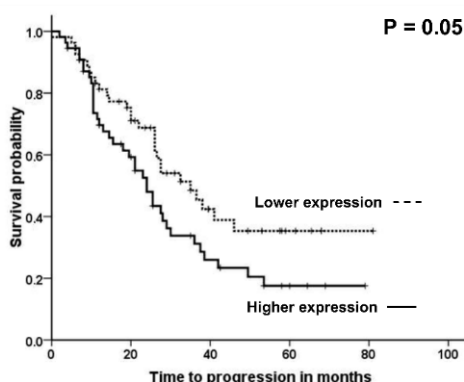
a kontrolních nenádorových vzorků byla pozorována nižší exprese *TRIP6* a *CPS1* ve vzorcích nádorové tkáně. Bez rozdílu doby sběru nádorových vzorků – vzorky odebrané před chemoterapií, či po proběhlé neoadjuvantní chemoterapii. Exprese genu *ABCC3* byla zvýšena ve vzorcích nádorové tkáně odebraných před chemoterapií v porovnání s kontrolní tkání, avšak u vzorků po neoadjuvantní chemoterapii tento rozdíl nebyl již pozorován (**Tabulka 8**). Obdobný efekt byl pozorován *in vitro*, kdy po podání taxanů exprese *ABCC3* byla snížena. Korelace exprese pro *CPS1* a *TRIP6* na úrovni mRNA a proteinu zde nebyla statisticky signifikantní ( $P=0,528$ , respektive  $P=0,260$ ).

**Tabulka 8.** Rozdíly genové exprese *ABCC3*, *CPS1* a *TRIP6* ve vzorcích nádorové tkáně (N=113) a kontrolní tkáně ovarii (N=17). Vzorky nádorové tkáně byly dále rozděleny na vzorky odebrané před chemoterapií (N=89) a vzorky po neoadjuvantní chemoterapií (N=24).

Gen	Tkáně před chemoterapií vs. kontrolní tkáň	Tkáně po neoadjuvanci vs. kontrolní tkáně
<i>ABCC3</i>	↑*	NS
<i>CPS1</i>	↓***	↓***
<i>TRIP6</i>	↓***	↓***

**Vysvětlivky:** ↑ (zvýšená exprese), ↓ (snížená exprese), EOC (epiteliální karcinom ovarii), NS (nesignifikantní výsledek), P hodnoty vypočítané programem REST2009 (\* $P<0.05$ , \*\*\* $P<0.001$ ).

Expres *ABCC3*, *CPS1* a *TRIP6* byla taktéž porovnána s klinickými parametry. Avšak žádný signifikantní vztah s parametry jako histologický grade, klinické stádium onemocnění, histologickým typem, odpovědí na chemoterapii. Nicméně byl objeven vztah mezi expresí *CPS1* a TTP, pacientky s vyšší expresí *CPS1* měly signifikantně kratší TTP, než ostatní pacientky (**Obrázek 30**).



**Obrázek 30.** Kaplan-Meierova křivka pro *CPS1*. Pacientky byly pro analýzu rozděleny do dvou skupin podle mediánové hodnoty exprese *CPS1*. Vyšší exprese *CPS1* byla pozorována celkem u 55 pacientek (N=55) a nižší exprese u 54 pacientek (N=54). P-hodnota byla stanovena pomocí log-rank testu.

## 5 Diskuze

Hlavním tématem předkládané práce byla charakterizace molekulárního profilu karcinomu ovarií ve vztahu k prognóze, onemocnění, predikci rozvoje rezistence ke konvenčně podávané chemoterapii, která je v případě karcinomu ovarií založena na kombinaci paklitaxelu a platinových derivátů – cisplatině či karboplatině a přežívání. Zvláště identifikace molekulárních změn v nádorové tkáni způsobených podáním chemoterapie a odlišností odpovědi na terapii jednotlivých pacientek může pomoci porozumění procesu rozvoje rezistence. Tyto molekulární determinanty by v budoucnu mohly být využity jako biomarkery úspěšnosti chemoterapie, či jako potenciální terapeutické cíle.

Druhým a neméně důležitým tématem bylo sledování účinnosti nových taxanových derivátů, tzv. Stony Brook taxanů, které byly syntetizovány s cílem překonat mnohočetnou lékovou rezistenci a být efektivní v rezistentních nádorech se zvýšenou expresí ABCB1.

V této kapitole jsou postupně diskutovány výsledky jednotlivých studií, které byly provedeny ve snaze pomoci porozumění vztahu molekulárního profilu nádorů k prognóze, predikci odpovědi a rozvoje rezistence a možnostem jejího překonání.

### 5.1 Expresní profil ABC transportérů

První studie molekulárního profilu karcinomu ovarií byla zaměřena na komplexní analýzu expresního profilu ABC transportérů, jejichž role v transportu širokého spektra léčiv a řady jiných substrátů je velmi dobře zdokumentována v řadě již publikovaných studií. Studie byla soustředěna na expresi 33 ABC transportérů, jejichž exprese byla detekována v nádorové tkáni karcinomu ovarií pomocí RT-PCR (Elsnerova et al. 2016; 2017). V rámci analýzy data byly porovnány dva způsoby normalizace dat genové exprese před samotnou bioinformatickou analýzou dat.

Mezi nejznámější a nejvíce studované ABC transportéry jsou řazeny ABCB1 (MDR1, Pg-p), ABCC1 (MRP1) a ABCG2 (BCRP). Zejména zvýšená exprese transportéru ABCB1 je hlavním znakem tzv. mnohočetné lékové rezistence, která bývá často pozorována u pacientů léčených chemoterapií (Gottesman et al. 2002). A jaké středem zájmu jako jeden z terapeutických cílů ze širokého spektra ABC transportérů, jehož inhibice či snížení transportní aktivity může pomoci překonat rezistenci nádorových buněk (Nanayakkara et al. 2018).

Nejzajímavějším výsledkem této studie byl specifický expresní profil ABC transportérů, který statisticky asocioval s dobou do progresu onemocnění (TTP), rezistencí

k podávané chemoterapii, či metastatickou progresí. Jako pozitivní prognostický faktor bychom mohli označit sníženou expresi *ABCC4*, *ABCC10*, *ABCD3*, *ABCE1*, *ABCF1*, *ABCF2* a *ABCF3*, která statisticky korelovala s dobrou odpovědí na chemoterapii a delším TTP. Opačně, jako negativní prognostický faktor bychom mohli označit zvýšenou expresi *ABCB1* a *ABCG2* ve spojitosti se sníženou expresí *ABCB11*, které statisticky korelovaly se špatnou odpovědí pacientek na chemoterapii a krátkým TTP. Asociace exprese *ABCA9*, *ABCA10* a *ABCC9* s progresí onemocnění a metastatickým rozsevem, které byly pozorovány v našich předešlých studiích, byly pozorovány i během této studie (Elsnerova et al. 2016; 2017). Identifikovaný profil byl složen z některých velmi známých transportérů chemoterapeutik, jako *ABCB1* či *ABCG2*, ale také transportéry, jejichž role v transportu chemoterapeutik není zcela zřejmá.

V řadě studií byla pozorována deregulace genové exprese *ABCB1* (na úrovni mRNA i proteinu) mezi nádorovou tkání a nenádorovou kontrolní tkání – u karcinomu prsu (Hlaváč et al. 2013), kolorektálního karcinomu (Hlavata et al. 2012) a i karcinomu ovarií (Ehrlichova et al. 2013; Elsnerova et al. 2016). Důležitou změnou exprese *ABCB1* je zejména její zvýšení, které je pozorováno ve spojitosti s rezistencí k paklitaxelu a řadě dalších chemoterapeutik (Januchowski et al. 2013; 2014; 2017; Duan et al. 2004). I zde byla pozorována zvýšená exprese *ABCB1* ve spojitosti s horší odpovědí na chemoterapii a rychlejší progresí onemocnění, jak bylo taktéž pozorováno v dalších studiích soustředěných na karcinom ovarií (Yakirevich et al. 2006; Lu et al. 2007; Sedláková et al. 2015; Penson et al. 2004; Surowiak et al. 2006). Součástí expresního profilu byl také transportér *ABCB11*, který sdílí velkou sekvenční homologii s transportérem *ABCB1* a je také spojován s rezistencí k paklitaxelu (Childs et al. 1998). Jedním z nejstudovanějších transportérů je *ABCG2*, který je spojován s rezistencí u karcinomu prsu. Přičemž byly publikovány důkazy i pro roli v rezistenci k paklitaxelu u karcinomu ovarií (Zanotti et al. 2017; Chung et al. 2019).

Z méně známých ABC transportérů ve vztahu k MDR, byl nejzajímavější vztah nízkých hladin exprese *ABCC4* a *ABCC10* k dobré odpovědi a delšímu TTP. Tento fakt podporují studie exprese *ABCC4*, kde byl pozorován negativní efekt vyšší hladiny *ABCC4* na PFS (z angl. progression-free survival) u pacientek s karcinomem ovarií (Bagnoli et al. 2013), či asociace vyšší exprese *ABCC4* rezistencí k docetaxelu u karcinomu prostaty (Huang et al. 2020a). Či odhalení role *ABCC10* v rezistenci k docetaxelu (Hopper-Borge et

al. 2004) i paklitaxelu a to i u endometriálního karcinomu (Hopper-Borge et al. 2011; Huang et al. 2021).

Podobně jsme jako pozitivní prognostický faktor detekovali nízké hladiny *ABCF2*. Tento fakt je třeba zohlednit zejména v souvislosti s léčbou, protože jeho vyšší hladiny byly nalezeny u high-grade serózního karcinomu ovarií ve vzorcích odebraných po léčbě oproti vzorkům odebraných před léčbou (L'Espérance et al. 2006). Zajímavým výsledkem bylo i objevení asociace s léčebnou odpovědí a přežíváním pro transportéry *ABCE1*, *ABCF1* a *ABCF3*, které dosud v případě karcinomu ovarií nebyly pozorovány. Ve studii soustředěné na hepatocelulární karcinom byl pozorována vyšší exprese *ABCF1* ve spojitosti s rezistencí k cisplatině, doxorubicinu 5-fluorouracilu (Fung et al. 2019). To může hrát vzhledem k biologické funkci těchto transportérů, kterou je účast na regulaci iniciace translace v procesu karcinogeneze a nádorové progresi poměrně významnou roli.

Důležitost analýzy komplexnějšího expresního profilu, nejen v případě ABC transportérů, byla pozorována v řadě studií. Výstupy statistických analýz byly signifikantnější při využití panelu více genů než jednoho genu samotného, zejména v analýzách soustředěných na jejich možnou prediktivní funkci. Například, ve studii Park et al., byl identifikován nejideálnější prediktor pro odpověď k neoadjuvantní chemoterapii na základě exprese *ABCC5*, *ABCA1* a *ABCA12*. Tyto transportéry byly vysoce exprimovány v nádorové tkáni ve skupině pacientek s reziduální nemocí v porovnání se skupinou charakterizovanou kompletní odpovědí. (Park et al. 2006). U dalších typů nádorových onemocnění byly pozorovány ve vztahu k rezistenci deregulace panelů ABC transportérů např. pacientů s akutní myeloidní leukémií (Marzac et al. 2011) či u pacientů s karcinomem prsu, kolorekta a pankreatu (Dvorak et al. 2017). Poslední roky jsou usilovně věnovány genotypizaci ABC transportérů. Delece v genech *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCB8*, *ABCC7*, *ABCC11*, *ABCC12*, *ABCF2* a *ABCG4* byla asociována s odpovědí na neoadjuvantní léčbu a snížená exprese těchto genů korespondovala s lepší odpovědí na chemoterapii u karcinomu prsu (Tsyganov et al. 2022). V genotypizační studii naší laboratoře byla objevena asociace zárodečných mutací v genech *ABCA4*, *ABCA9*, *ABCA12*, *ABCB5*, *ABCC5*, *ABCC8*, *ABCC11* a *ABCD4* s odpovědí na terapii u pacientek s karcinomem prsu, avšak tyto asociace neprošly FDR korekcí (Hlavac et al. 2020). Význam změn genové exprese ABC membránových transportérů pro prognózu a pro rozvoj rezistence se tedy na základě všech studií ukazuje být poměrně důležitý a v panelech sledujících molekulární profil nádorů by vybrané ABC transportéry měly být zahrnuty a využívány v klinické praxi.

## 5.2 Komplexní profil DNA reparačního systému

V analýzách molekulárního profilu byla dále pozornost věnována v této disertační DNA reparačního systému a jeho změnám v závislosti na odpovědi k chemoterapii. Pro tuto studii bylo vybráno 178 genů pokrývajících veškeré známé DNA reparační dráhy (**Příloha III**). Stěžejní analýzou bylo porovnání komplexního profilu – genové exprese, metylačního profilu a genetické variability mezi pacientkami rozdělených do skupin podle délky PFI (tzv. platinum-free interval) a to na platinum-rezistentní a platinum-senzitivní skupinu pacientek.

Nejzajímavějšími výsledky této studie byla identifikace profilu charakterizujícího platinum-rezistentní skupinu – snížená exprese genů *DDB2*, *HELQ* a *MAD2L2*, zvýšená exprese *PRPF19*, nižší hladina metylace genu *RAD50*, somatické mutace v genech *XPC* a *PRKDC* stimulující expresi genu *FAAP20* v této skupině. Pro platinum-senzitivní skupinu byla charakteristická zvýšená exprese *DDB2*, *HELQ* a *MAD2L2*, snížená exprese *PRPF19*, vyšší metylace genu *RAD50* a somatické mutace v genech *BRCA1* a *RAD9A* stimulující metylaci genu *RBBP8* v této skupině. Z porovnání mezi těmito molekulárními profily a klinickými parametry byly nejzajímavější asociace zvýšené exprese *DUT* s přítomností peritoneálních metastáz a asociací mezi mutacemi *TP53* s high-grade serózním subtypem. Somatické mutace v genech *XPC* a *PRKDC* byly taktéž spojeny s kratším celkovým přežíváním pacientek s karcinomem ovarií.

Pokud bychom se podívali na rozložení těchto genů do jednotlivých reparačních drah, tak nejvíce změn bylo identifikováno v dráze homologní rekombinace (*BRCA1*, *HELQ*, *RAD50* a *RBBP8*).

Asociace zvýšené exprese *DUT* s peritoneálními metastázemi nebyla doposud popsána, ani u jiných karcinomů. Jiné studie však ukázaly, např. pozitivní asociace exprese *DUT* s vyšším gradem nádorů žaludku (Wang et al. 2021), u pacientů s kolorektálním karcinomem a léčených 5-FU asociaci exprese *DUT* s kratším DFS (Nobili et al. 2011). Gen *DUT*, byl navržen jako biomarker rezistenci k 5-FU, díky své přirozené funkci v metabolismu 5-FU, ale také pro cisplatinu (Park a Lenz 2006; Vodenkova et al. 2020).

Vyšší metylace genu *RAD50* v platinum-senzitivní skupině byla nejzajímavějším výsledkem metylační části studie. Změny metylačního profilu byly objeveny v oblasti TSS1500, tedy v oblasti v okolí promotoru genu. O metylačním profilu genu *RAD50* toho není moc známo, je mnohem více charakterizován na úrovni genové exprese či genetické variability. Zejména zárodečné mutace tohoto genu jsou spojovány s vyšším rizikem

karcinomu prsu a špatnou prognózou tyto pacienty, jejich role u pacientek s karcinomem ovarií je stále objasňovány (Fan et al. 2018; Heikkinen 2003; Zhang et al. 2016). Naše výsledky můžeme z části podpořit expresními studiiemi v *in vitro* modelech rezistentního karcinomu ovarií k platinovým derivátům (A2780, PEO4), kdy v těchto liniích byla pozorována vyšší exprese RAD50. Přičemž umlčení exprese *RAD50* pomocí siRNA zvýšila senzitivitu těchto linií k cisplatině (Kalra a Bapat 2013; Alblihy et al. 2020).

Analýza metylačního profilu ve spojitosti s genetickou variabilitou ukázala zajímavou spojitost somatických mutací *BRCA1* (p.L1476fs; g.chr17:43076608delA), *RAD9A* (p.E184K; p.G24R) s metylací genu *RBBP8*. Vyšší hladina metylace genu *RBBP8* byla pozorována u pacientek z platinum-senzitivní skupiny a nesoucími tyto mutace. *RBBP8* biologicky funguje jako interakční partner mezi proteiny Rb a *BRCA1* v opravě dvou řetězcových zlomů DNA pomocí homologní rekombinace. Ve studii na karcinomu močového měchýře popsali asociaci hypermetylace *RBBP8* s delším celkovým přežíváním pacientů (Mijnes et al. 2018).

Asociace mezi somatickými mutacemi *PRKDC* (p.E3448G; p.Y1243R; p.L1242fs), *XPC* (rs750450365; p.E433K) a zvýšenou expresí *FAAP20* v platinum-rezistentní skupině byla pozorována i v TCGA databázi. Zde byla možnost porovnat platinum-rezistentní skupinu s mutacemi i bez nich. Tyto mutace byly zajímavé i z ohledu asociace s celkovým přežíváním pacientek. Přičemž asociace somatických mutací *PRKDC* s přežíváním pacientek nebyla doposud pozorována. Více je známo o expresi genu *PRKDC*, vyšší exprese *PRKDC* byla pozorována u pacientek s karcinomem ovarií s kratším celkovým přežíváním a celkově horší prognózou (Sun et al. 2019; Abdel-Fatah et al. 2014; Perrone et al. 2016). Umělé snížené exprese *PRKDC* v buněčných liniích karcinomu prsu MCF-7 a několik liniích karcinomu ovaria (SKOV3, PEO4, PEA2, PEO23 a A2780) zvýšilo senzitivitu těchto linií k cisplatině (Sun et al. 2017; Stronach et al. 2011; Dejmeck et al. 2009). Oproti tomu genetická variabilita genu *XPC* je více prozkoumána. Ve dvou studiích byla popsána asociace jednobodového polymorfismu rs2228001 s vyšším rizikem vzniku karcinomu ovarií, či SNP rs3731108 a rs1124303 s delším PFS (Zhao et al. 2018; Fleming et al. 2012), avšak jejich klinický význam nebyl ještě popsán v databázi ClinVar.

Potřeba je i zmínit limitace této studie, kterých jsme si vědomi. Jednou z ní je velikost výběru pacientek vybraných pro tuto studii. Proto je nutné tyto výsledky validovat ve větším výběru pacientek, které by klinickými parametry odpovídaly našemu výběru. Problematiku hledání dalších dat pro validaci můžeme ilustrovat na databázi TCGA, kde je sice možno

získat expresní data z RNA sekvenování pro 492 pacientek s karcinomem ovarií, ale nekompletnost klinických dat vedla k tomu, že pro naši validaci jsme mohli využít pouze data od 232 pacientek. Podobný problém je u metylačních dat z této databáze, u nichž je hlavním problémem, že v případě karcinomu ovarií jsou metylační data pouze z nejstarší verze metylačních mikročipů pokrývajících ~ 27 000 metylačních míst napříč genomem. Proto jejich využití pro validaci není vhodné. Je však vhodné zmínit, že analýza metylačního profilu pomocí nejnovější verze těchto mikročipů (Infinium MethylationEPIC) pokrývajících víc než 850 000 metylačních míst napříč genomem je jedním z přínosů této studie. Limitací celoexomového sekvenování ve výběru pacientek této velikosti je možné, že varianty s nízkou frekvencí (vzácné varianty  $MAF = 1-5\%$  a velmi vzácné varianty  $MAF < 1\%$ ) nebudou detekovány.

V této studii bylo objeveno několik zajímavých výsledků a asociací v rámci propojení molekulárních profilů na několika úrovních. Mezi nejzajímavější výsledky patří potvrzení vysokého počtu mutací v genu *TP53* u high-grade serózního subtypu karcinomu ovarií, či vyšší metylace genu *RAD50* v platinum-senzitivní skupině pacientek. Taktéž identifikace propojení genetické variability s expresním a metylačním profilem. Propojení somatických mutací *XPC*, *PRKDC* a exprese *FAAP20* s horší senzitivitou k podávané chemoterapii. A taktéž spojitosti mutací *XPC* a *PRKDC* s celkovým přežitím pacientek, která nebyla doposud popsána. A poslední řadě propojení mutací *BRCA1*, *RAD9A* s metylací *RBBP8* s lepší senzitivitou k chemoterapii. Veškeré výsledky je nutné validovat ve větší kohortě pacientek s karcinomem ovarií ovšem s dobře definovanou odpovědí k chemoterapii a kompletními klinickými daty.

### 5.3 Účinnost nových SB-T taxanů

Součástí předkládané práce byla též analýza nových taxanových derivátů, tzv. Stony Brook taxanů, které jsou jedny z mnoha nových látek syntetizovaných s cílem vyšší účinnosti oproti již existujícím látkám v rezistentních nádorech.

Účinnost starší generace SB-T taxanů, které byly syntetizovány už v roce 1996, byla již publikována v několika *in vitro* studiích, zejména zaměřených na karcinomu prsu a ovarií (Ojima et al. 1996; 2008; Ehrlichova et al. 2005; Ehrlichová et al. 2012; Jelínek et al. 2015). Strukturální změny paklitaxelu, které vedly ke vzniku těchto taxanů byly provedeny s cílem zvýšení účinnosti v nádorech exprimujících P-glykoprotein či nesoucích mutace v  $\beta 3$  tubulinu, které jsou hlavními důvody v rezistenci k paklitaxelu (Ojima et al. 2008;



Matesanz et al. 2014). Dnes jsou již testovány SB-T třetí generace, které byly syntetizovány úpravou druhé generace SB-T (Wang et al. 2020).

Pro studium účinnosti těchto SB-T taxanů je v naší laboratoři využívána buněčná linie karcinomu ovarií s fenotypem mnohočetné lékové rezistence – NCI/ADR-RES pro *in vitro* experimenty a z této linie byl následně úspěšně zaveden *in vivo* model pro další experimenty účinnosti těchto derivátů.

Ve studiích soustředěných na SB-T taxany byl pozorován větší cytotoxický efekt taxanů třetí generace (SB-T-121402, SB-T-121605 a SB-T-121606) oproti SB-T taxanům druhé generace (SB-T-1214 a SB-T-1216), tyto výsledky jsou v souladu s již publikovanými výsledky jejich účinnosti v senzitivních liniích, jako MCF-7 a LCC6-WT, tak rezistentních linií s fenotypem mnohočetné lékové rezistence – NCI/ADR, LCC6-MDR a LDL-1 (Wang et al. 2020). Další experimenty tyto informace o těchto derivátech rozšířily. Analýza intracelulárního obsahu taxanů pomocí HPLC odhalila mnohonásobně vyšší intracelulární obsah nových derivátů v porovnání s PTX. Intracelulární obsah SB-T taxanů druhé generace byl v porovnání s PTX 1,5 – 6,5x vyšší, u SB-T taxanů třetí generace byl znatelně vyšší, 10 – 15x oproti PTX (Ehrlichová et al. 2012). Za jejich zvýšenou intracelulární akumulací v porovnání s PTX mohou stát dva mechanismy, zaprvé snížený export léčiva z buňky sníženou afinitou SB-T taxanů k P-glykoproteinu, či zvýšený import léčiva do buňky. Pro určení přesného mechanismu jsou potřeba další experimenty.

Sledováním účinnosti taxanových derivátů *in vitro* byly vyselektovány taxany třetí generace s potenciálně nejvyšším účinkem (SB-T-121605 a SB-T-121606), u nichž byla v další části studie sledována účinnost v *in vivo* modelu karcinomu ovarií odvozeného od NCI/ADR-RES linie. Oba deriváty prokázaly efektivitu ve zpomalení růstu nádorů. Aplikace vyšší koncentrace SB-T  $\geq 3$  mg/kg byla už doprovázena značnou toxicitou projevující se zhoršenou průchodností střev a celkovým zhoršením fyzického stavu modelu. Avšak kombinace SB-T a PTX, ať 1 mg/kg SB-T + 9 mg/kg PTX či 3 mg/kg SB-T s 7 mg/kg PTX prokázaly efektivní účinek na růst nádoru a také nižší toxicitu pro experimentální jedince. O něco efektivnější se zdá být SB-T-121606 oproti SB-T-121605. *In vivo* studie taxanů třetí generace dosud nebyly prováděny a naše studie je první svého druhu ukazující na účinnost SB-T taxanů třetí generace *in vivo* zvláště v kombinaci s konvenčním taxanem. Pouze malé množství SB-T třetí generace může zefektivnit léčbu pomocí PTX. Jedním z důvodů může být lehce odlišný mechanismus polymerace mikrotubulů mezi těmito látkami, nižší afinita SB-T pro P-glykoprotein, či také větší

účinnost proti změněným vazebným místům na mikrotubulech, které brání vazbě PTX. Při monoterapii SB-T taxany se již poměrně zásadně projevuje jejich systémová toxicita.

Proto byly v nedávané době tyto deriváty upraveny s cílem větší specifity pouze pro nádorové buňky a vznikly folátové a biotinové konjugáty s SB-T třetí generace. Folátové konjugáty by měly být více nádorově specifické díky prokázané vysoké expresi folátového receptoru na který se budou tyto konjugáty vázat. Expresie folátového receptoru je ve zdravé nenádorové tkáni nízká v porovnání s nádorovou tkání (Xia a Low 2010; Seitz et al. 2015). Na stejném důvodu je postavena i příprava biotinových konjugátů (Chen et al. 2010; Vineberg et al. 2015). Jeden takovýto konjugát byl už testován a to biotin-SB-T-1214 a *in vitro* experimenty ukázaly jeho účinnost v nádorových buňkách s vysokou expresí biotinového receptoru, přičemž nádorové buňky bez exprese tohoto receptoru nebyly ovlivněny (Vineberg et al. 2015).

Výsledky našich experimentů s SB-T taxany dokazují vysokou účinnost těchto derivátů ve vysoce rezistentní linii karcinomu ovarií NCI/ADR-RES a také v *in vivo* modelu odvozeném od této linie. Oba deriváty, SB-T-121605 i SB-T-121606, byly účinné ve velmi malých koncentracích, jako např. v případě *in vivo* experimentů při koncentraci 1 mg/kg. Avšak stále musí být vyřešen problém jejich toxicity a vedlejších účinků, které jsou zřetelné při použití vyšších koncentracích. Na této problematice se již nyní pracuje, ať už přípravou folátových/biotinových konjugátů těchto taxanů, či dalšími experimenty s kombinující SB-T a PTX.

#### **5.4 Kandidátní molekuly ABCC3, CPS1 a TRIP6**

V souvislosti s rozvojem MDR je studována řada možných kandidátních genů/proteinů, které by vznik a rozvoj tohoto procesu ovlivňovaly. V předkládané práci byla v tomto ohledu soustředěna pozornost na tři vybrané molekuly – ABCC3, CPS1 a TRIP6. Tyto molekuly byly vybrány na základě předešlých experimentů u karcinomu prsu, kde byla navržena jejich potenciální role v rezistenci k paklitaxelu (Němcová-Fürstová et al. 2016; Pavlíková et al. 2014; Pavlíková et al. 2015; Daniel et al. 2019). Na základě některých podobností mezi karcinomem prsu a karcinomem ovarií byly tyto molekuly v této práci zkoumány právě u karcinomu ovarií. A to jejich exprese, na úrovni mRNA, tak proteinu a jak na *in vitro*, *in vivo* úrovni a taktéž ve vzorcích nádorové tkáně pacientek s karcinomem ovarií. Zajímavých výsledků bylo dosaženo zejména u molekul ABCC3 a CPS1.

ABC transportér ABCC3, který se podílí na transportu řady látek, ale z protinádorových léčiv můžeme jmenovat – doxorubicin, etoposid, metotrexát, docetaxel, tamoxifen či olaparib (Young et al. 2001; Lagas et al. 2010) (van der Schoor et al. 2015; Shen a Yan 2021). Zvýšená exprese tohoto transportéru byla již pozorována v paklitaxel rezistentních liniích karcinomu prsu (MCF-7/PTX-RES a SK-BR-3/PTX-RES) oproti původním senzitivním MCF-7 a SK-BR-3 liniím (Němcová-Fürstová et al. 2016). Exprese ABCC3 u karcinomu ovarií byla také zvýšená v paklitaxel rezistentní linii karcinomu ovarií A2780/PTX (Xu et al. 2018) a také v high-grade serózním subtypu u kterého je často pozorován rozvoj rezistence (Elsnerova et al. 2016). V této studii byla pozorována vyšší exprese ABCC3 v nádorové tkáni v porovnání se kontrolní tkání ovarií. Zajímavé bylo porovnání exprese ABCC3 ve vzorcích před podáním neoadjuvantní chemoterapii a po ní. Ve vzorcích nádorové tkáně odebraných po neoadjuvantní chemoterapii byla pozorována nižší exprese oproti vzorkům odebraných před chemoterapií. Podobný efekt byl také pozorován v *in vitro* experimentech, kdy došlo ke snížení exprese ABCC3 po podání PTX i SB-T třetí generace (SB-T-121605 a SB-T-121606), přičemž snížení exprese pomocí SB-T bylo vyšší oproti PTX. Změna exprese ABCC3 po podání taxanů, by mohla indikovat roli ABCC3 v jejich transportu a být novým potenciálním terapeutickým cílem. Avšak neměly by být opomenuty regulační elementy genové exprese jako miRNA a lncRNA. Ve spojitosti s ABCC3 byla publikována studie popisující efekt miR-200a na expresi ABCC3 a takto modulovat senzitivitu linie SKOV-3 k PTX (Liu et al. 2014).

Gen *CPS1* kóduje mitochondriální enzym, který je součástí močovinného cyklu. Předěšlé studie popsaly zvýšenou expresi v paklitaxel rezistentních liniích karcinomu prsu v porovnání se senzitivními (Daniel et al. 2019; Lee et al. 2014; Xu et al. 2016). V této studii také byla pozorována vyšší exprese CPS1 v paklitaxel rezistentních modelech karcinomu ovarií a vyšší exprese byla spojena s rychlejší progresí onemocnění u pacientek s karcinomem ovarií. V *in vitro* a *in vivo* části studie bylo pozorováno signifikantní snížení exprese CPS1 po podání SB-T a to zejména u SB-T-121606 v porovnání s PTX. Mnoho studií popisujících roli CPS1 v karcinogenezi není, ani v případě rezistence. Avšak některé studie poukazují na další asociace CPS1 s dalšími klinickými parametry, jako bylo pozorováno u hepatocelulárního karcinomu, kdy snížení exprese CPS1 bylo spojeno s redukcí nádorové masy rekurentního nádoru a vzdálených metastáz (Ridder et al. 2021). Mechanismus funkce CPS1 v rezistenci není znám, proto pro objasnění budou potřeba další experimenty.

Nejzajímavějším výsledkem této studie bylo objevení deregulace *CPS1* v *in vitro* a *in vivo* modelech rezistentního karcinomu ovarií po podání taxanů, ať PTX a zejména v případě SB-T taxanů třetí generace – SB-T-121605 a SB-T-121606. Přičemž vysoká exprese *CPS1* také byla spojena s horším přežíváním pacientek s karcinomem ovarií. *ABCC3* byl také ve vyšší míře exprimován s rezistentních modelech a jeho exprese byla snížena podáním PTX a zejména SB-T. Tento trend byl pozorován i ve vzorcích nádorové tkáně i pacientek s karcinomem ovarií, kdy byla exprese *ABCC3* nižší ve vzorcích odebraných po neoadjuvantní léčbě, oproti vzorkům odebraných před. Významu těchto dvou molekul a jejich expresním změnám v průběhu léčby, které mohou významně ovlivňovat prognózu a predikci výstupů terapie nádorových onemocnění by měla být věnována velká pozornost.

## Závěr

Hlavním cílem této práce bylo rozšířit informace o molekulárním profilu karcinomu ovarií z hlediska jejich významu pro prognózu a predikci onemocnění, a zvláště ve vztahu k rozvoji mnohočetné lékové rezistence, která je u karcinomu ovarií často pozorovaným fenoménem a zásadní překážkou v úspěšné terapii. Dalším neméně podstatným cílem práce bylo studium účinnosti a toxicity nových taxanových derivátů – tzv. Stony Brook taxanů *in vitro* a *in vivo*. Tyto deriváty taxanů jsou syntetizovány za účelem nalezení vhodných léčiv a režimů účinných v terapii právě rezistentních forem nádorů.

**Studie molekulárního profilu** pacientek s karcinomem ovarií odhalily význam některých ABC membránových transportérů, jejichž expresní profil je se specifickou reakcí na chemoterapii. Senzitivní status na chemoterapii a delší doba do progrese byla spojena se sníženou expresí ABC transportérů – *ABCC4*, *ABCC10*, *ABCD3*, *ABCE1*, *ABCF1*, *ACBF2* a *ABCF3*. Oproti tomu rezistentní status k chemoterapii byl spojen se zvýšenou expresí *ABCB1*, *ABCG2* a sníženou expresí *ABCB11*. Pacientky s tímto expresním profilem rychleji progradovaly a z prognostického hlediska vytváří skupinu s horším předpokládaným průběhem léčby.

Z dalších mechanismů vzniku a rozvoje MDR byla v disertační práci věnována pozornost komplexnímu molekulárnímu profilu (expresní, metylační profil a genetická variabilita) DNA reparačního systému. Tato část práce ukázala zajímavé kandidáty pro další studie v rozvoji rezistence k taxanům a platinovým derivátům. Analýza odhalila vzájemný vztah genů *XPC-PRKDC-FAAP20* a *BRCA1-RAD9A-RBBP8* ve spojitosti s odpovědí na chemoterapii. Také vyšší hladina metylace genu *RAD50* byla pozorována u pacientek s rezistentním statusem na chemoterapii. Přítomnost somatických mutací v genech *XPC* a *PRKDC* významně zhoršovala celkové přežívání pacientek. Mimo jiné s přítomností peritoneálních metastáz byla spojena vyšší exprese genu *DUT*. High-grade serózní subtyp byl spojen s vyšším výskytem mutací v genu *TP53*, oproti ostatním subtypům karcinomu ovarií. Nalezené kandidátní geny související s prognózou i léčebnou odpovědí pacientek s ovariálním karcinomem musí být dále validovány.

Dalším cílem disertační práce bylo **studium účinnosti SB-T taxanů** jako potenciálních chemoterapeutik využitelných v léčbě rezistentních solidních nádorů. Tato studie se zaměřovala na účinnost nových taxanových derivátů druhé (SB-T-1214 a SB-T-1216) a zejména třetí generace (SB-T-121402, SB-T-121605, SB-T-121606) v *in vitro* modelu rezistentního karcinomu ovarií. Potvrdila se vyšší efektivita všech SB-T

taxanů oproti paklitaxelu V porovnání s paklitaxelem nové taxany také skoro více jak 50x indukovaly zastavení buněk v G2/M fázi buněčného cyklu a jejich intracelulární koncentrace byla rovněž výrazně vyšší v porovnání s paklitaxalem. Nejstabilnější efekt byl pozorován u taxanů SB-T-121605 a SB-T-121606. Efektivita SB-T-121605 a SB-T-161605 byla pozorována i v *in vivo* modelu rezistentního karcinomu ovarií, jejich aplikace vedla ke zpomalení růstu nádorů a u vyšší koncentrace SB-T-121606 (3 mg/kg) v kombinaci s paklitaxelem i ke zmenšení velikosti nádoru. Zvláště kombinační režimy s konvenčními taxany se jeví jako potenciálně nejzajímavější léčebné režimy pro SB-T deriváty taxanů s využitelností v léčbě rezistentních forem nádorů.

Poslední sledovanou problematikou byla studie soustředěná na kandidátní molekuly s potenciální rolí v rezistenci k paklitaxelu u karcinomu ovarií konkrétně ABCC3, CPS1 a TRIP6. Byl sledován expresní profil těchto molekul na hladině mRNA i proteinu v našich experimentálních modelech *in vitro* a *in vivo* a měřeny případné deregulace těchto molekul vyvolané aplikací taxanů. Nejzajímavější výsledky byly získány pro CPS1 a ABCC3. U CPS1 došlo k významnému snížení v *in vitro* a *in vivo* rezistentních modelech karcinomu ovarií po podání nových taxanových derivátů třetí generace – SB-T-121605 a SB-T-121606. Navíc u pacientek s karcinomem ovarií byla vysoká hladina exprese *CPS1* ve vzorcích nádorové tkáně karcinomu ovarií byla signifikantně asociována s kratším časem do progresu pacientek, mohl by teda být potenciálně využita jako prognostický biomarker. V případě ABCC3, žádná signifikantní změna v *in vitro* experimentech nebyla pozorována, avšak v nádorové tkáni z *in vivo* modelu bylo pozorování snížení exprese ABCC3 po podání PTX a zejména SB-T třetí generace, podobný trend byl pozorován i v nádorové tkáni pacientek s karcinomem ovarií. Tento fakt byl podpořen i výstupy z nádorových vzorků pacientek, kde byla v nádorové oproti kontrolní ovariální tkáni pozorována významně zvýšená exprese genu ABCC3, která ale ve vzorcích po neoadjuvantní léčbě již pozorována nebyla a došlo tedy k významnému snížení exprese sledovaného genu.

Uvedené studie prováděné v předkládané disertační práci odhalily řadu zajímavých kandidátních molekul vhodných pro další detailní studium z hlediska jejich využití jako prognostických či prediktivních biomarkerů a ukazatelů rozvoje rezistence nádorových buněk. Zároveň byly nalezeny dva strukturní deriváty konvenčních taxanů SB-T-121605 a SB-T-121606 jako potenciálně vhodná léčiva pro další fáze klinického výzkumu pro terapii rezistentních forem ovariálního karcinomu.

## Seznam literatury

### 1. Knihy

CIBULA, David, PETRUŽELKA, Luboš. *Onkogynekologie*. Praha: Grada Publishing, 2009. ISBN 978-80-247-2665-6.

KISS, Igor. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2022. ISBN 978-80-86793-53-5

ADAM, Zdeněk, KREJČÍ, Marta, VORLÍČEK, Jiří. *Speciální onkologie: Příznaky, diagnostika a léčba maligních onemocnění*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-726-2648-9

HERRINGTON, C Simon. *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours – Volume 4*. International Agency for Research on Cancer, 2020. ISBN 978-92-832-4504-9

VAN DER AUWERA, Geraldine A, O'CONNOR Brian D. *Genomics in the Cloud*. O'Reilly Median, Inc., 2020. ISBN 978-14-919-7519-0. Dostupné online: <https://www.oreilly.com/library/view/genomics-in-the/9781491975183/> (navštíveno 31. 5. 2022).

### 2. Webové stránky

Babraham Bioinformatics - FastQC A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data. Dostupné online: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/> (navštíveno 2. 11. 2021).

Somatic Short Variant Discovery (SNVs + Indels). Dostupné online: <https://gatk.broadinstitute.org/hc/en-us/articles/360035894731-Somatic-short-variant-discovery-SNVs-Indels-> (navštíveno 2. 11. 2021).

Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Dostupné online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (navštíveno 26. 2. 2022).

Gene group: Solute carriers (SLC). Dostupné online: <https://www.genenames.org/data/genegroup/#!/group/752> (navštíveno 3. 4. 2022).

Development of Oral Taxane Teseaxel to Be Discontinued. Dostupné online: <https://ascopost.com/news/march-2021/discontinuation-of-development-of-oral-taxane-tesetaxel-announced/> (navštíveno 18. 6. 2022).

Incidence a mortalita – vývoj v čase. Dostupné online: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#> (navštíveno 29. 3. 2022).

### 3. Publikace

ABBOTT, Brian L., 2003. ABCG2 (BCRP) expression in normal and malignant hematopoietic cells. *Hematological Oncology* [online]. **21**(3), 115–130. ISSN 0278-0232. Dostupné z: doi:10.1002/hon.714

ABDEL-FATAH, Tarek M.A., Arvind ARORA, Paul MOSELEY, Clare COVENEY, Christina PERRY, Kerstie JOHNSON, Christopher KENT, Graham BALL, Stephen CHAN a Srinivasan MADHUSUDAN, 2014. ATM, ATR and DNA-PKcs expressions correlate to adverse clinical outcomes in epithelial ovarian cancers. *BBA Clinical* [online]. **2**, 10–17. ISSN 22146474. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbacli.2014.08.001

ALAGPULINSA, David A., Srinivas AYYADEVARA a Robert Joseph SHMOOKLER REIS, 2014. A Small-Molecule Inhibitor of RAD51 Reduces Homologous Recombination and Sensitizes Multiple Myeloma Cells to Doxorubicin. *Frontiers in Oncology* [online]. **4**, 289. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2014.00289

ALBLIHY, Adel, Muslim L. ALABDULLAH, Michael S. TOSS, Masha'el ALGETHAMI, Nigel P. MONGAN, Emad A. RAKHA a Srinivasan MADHUSUDAN, 2020. RAD50 deficiency is a predictor of platinum sensitivity in sporadic epithelial ovarian cancers. *Molecular Biomedicine* [online]. **1**(1), 19. ISSN 2662-8651. Dostupné z: doi:10.1186/s43556-020-00023-y

ALLEN, John D., Sonja C. VAN DORT, Marije BUITELAAR, Olaf VAN TELLINGEN a Alfred H. SCHINKEL, 2003. Mouse breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) mediates etoposide resistance and transport, but etoposide oral availability is limited primarily by P-glycoprotein. *Cancer Research*. **63**(6), 1339–1344. ISSN 0008-5472.

ALLI, Elizabeth, Jin-Ming YANG, James M. FORD a William N. HAIT, 2007. Reversal of Stathmin-Mediated Resistance to Paclitaxel and Vinblastine in Human Breast Carcinoma Cells. *Molecular Pharmacology* [online]. **71**(5), 1233–1240. ISSN 0026-895X, 1521-0111. Dostupné z: doi:10.1124/mol.106.029702

AMBUDKAR, S. V., S. DEY, C. A. HRYCYNA, M. RAMACHANDRA, I. PASTAN a M. M. GOTTESMAN, 1999. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* [online]. **39**, 361–398. ISSN 0362-1642. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.pharmtox.39.1.361

AN, Jihong, Weiling LV a Yongzhou ZHANG, 2017. LncRNA NEAT1 contributes to paclitaxel resistance of ovarian cancer cells by regulating ZEB1 expression via miR-194. *Oncotargets and Therapy* [online]. **10**, 5377–5390. Dostupné z: doi:10.2147/OTT.S147586

ANGELI, Davide, Samanta SALVI a Gianluca TEDALDI, 2020. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **21**(3), 1128. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21031128

ANTONIOU, A., P. D. P. PHAROAH, S. NAROD, H. A. RISCH, J. E. EYFJORD, J. L. HOPPER, N. LOMAN, H. OLSSON, O. JOHANNSSON, A. BORG, B. PASINI, P. RADICE, S. MANOUKIAN, D. M. ECCLES, N. TANG, E. OLAH, H. ANTON-CULVER, E. WARNER, J. LUBINSKI, J. GRONWALD, B. GORSKI, H. TULINIUS, S. THORLACIUS, H. EEROLA, H. NEVANLINNA, K. SYRJÄKOSKI, O.-P. KALLIONIEMI, D. THOMPSON, C. EVANS, J. PETO, F. LALLOO, D. G. EVANS a D. F. EASTON, 2003. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics* [online]. **72**(5), 1117–1130. ISSN 0002-9297. Dostupné z: doi:10.1086/375033

AUNER, Veronika, Jalid SEHOULI, Gülten OSKAY-OEZCELIK, Reinhard HORVAT, Paul SPEISER a Robert ZEILLINGER, 2010. ABC transporter gene expression in benign and malignant ovarian tissue. *Gynecologic Oncology* [online]. **117**(2), 198–201. ISSN 1095-6859. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2009.10.077

AUSTIN, Doyle L. a Douglas D. ROSS, 2003. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). *Oncogene* [online]. **22**(47), 7340–7358. ISSN 1476-5594. Dostupné z: doi:10.1038/sj.onc.1206938

AWASTHI, S., J. CHENG, S. S. SINGHAL, M. K. SAINI, U. PANDYA, S. PIKULA, J. BANDOROWICZ-PIKULA, S. V. SINGH, P. ZIMNIAK a Y. C. AWASTHI, 2000. Novel function



of human RLIP76: ATP-dependent transport of glutathione conjugates and doxorubicin. *Biochemistry* [online]. **39**(31), 9327–9334. ISSN 0006-2960. Dostupné z: doi:10.1021/bi992964c

AWASTHI, Sanjay, Rajendra SHARMA, Sharad S. SINGHAL, Piotr ZIMNIAK a Yogesh C. AWASTHI, 2002. RLIP76, a novel transporter catalyzing ATP-dependent efflux of xenobiotics. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* [online]. **30**(12), 1300–1310. ISSN 0090-9556. Dostupné z: doi:10.1124/dmd.30.12.1300

BABIC, Ana, Daniel W. CRAMER, Linda E. KELEMEN, Martin KÖBEL, Helen STEED, Penelope M. WEBB, Sharon E. JOHNATTY, Anna DEFAZIO, Diether LAMBRECHTS, Marc T. GOODMAN, Florian HEITZ, Keitaro MATSUO, Satoyo HOSONO, Beth Y. KARLAN, Allan JENSEN, Susanne K. KJÆR, Ellen L. GOODE, Tanja PEJOVIC, Melissa MOFFITT, Estrid HØGDALL, Claus HØGDALL, Iain MCNEISH a Kathryn L. TERRY, 2017. Predictors of pretreatment CA125 at ovarian cancer diagnosis: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer causes & control: CCC* [online]. **28**(5), 459–468. ISSN 1573-7225. Dostupné z: doi:10.1007/s10552-016-0841-3

BABIC, Ana, Naoko SASAMOTO, Bernard A. ROSNER, Shelley S. TWOROGGER, Susan J. JORDAN, Harvey A. RISCH, Holly R. HARRIS, Mary Anne ROSSING, Jennifer A. DOHERTY, Renée T. FORTNER, Jenny CHANG-CLAUDE, Marc T. GOODMAN, Pamela J. THOMPSON, Kirsten B. MOYSICH, Roberta B. NESS, Susanne K. KJAER, Allan JENSEN, Joellen M. SCHILDKRAUT, Linda J. TITUS, Daniel W. CRAMER, Elisa V. BANDERA, Bo QIN, Weiva SIEH, Valerie MCGUIRE, Rebecca SUTPHEN, Celeste L. PEARCE, Anna H. WU, Malcolm PIKE, Penelope M. WEBB, Francesmary MODUGNO a Kathryn L. TERRY, 2020. Association Between Breastfeeding and Ovarian Cancer Risk. *JAMA Oncology* [online]. **6**(6), e200421. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2020.0421

BAGNOLI, Marina, Giovanni L. BERETTA, Laura GATTI, Silvana PILOTTI, Paola ALBERTI, Eva TARANTINO, Mattia BARBARESCHI, Silvana CANEVARI, Delia MEZZANZANICA a Paola PEREGO, 2013. Clinicopathological Impact of ABCC1/MRP1 and ABCC4/MRP4 in Epithelial Ovarian Carcinoma. *BioMed Research International* [online]. **2013**, e143202. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2013/143202

BALACHANDRAN, Raghavan, Manda J. WELSH a Billy W. DAY, 2003. Altered levels and regulation of stathmin in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells. *Oncogene* [online]. **22**(55), 8924–8930. ISSN 1476-5594. Dostupné z: doi:10.1038/sj.onc.1207060

BAND HORWITZ, Susan, 1992. Mechanism of action of taxol. *Trends in Pharmacological Sciences* [online]. **13**, 134–136. ISSN 0165-6147. Dostupné z: doi:10.1016/0165-6147(92)90048-B

BARBER, Emma a Daniela MATEI, 2021. Immunotherapy in ovarian cancer: we are not there yet. *The Lancet Oncology* [online]. **22**(7), 903–905. ISSN 1470-2045, 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(21)00303-X

BARGIELA-IPARRAGUIRRE, J, L PRADO-MARCHAL, N PAJUELO-LOZANO, B JIMÉNEZ, R PERONA a I SÁNCHEZ-PÉREZ, 2014. Mad2 and BubR1 modulates tumorigenesis and paclitaxel response in MKN45 gastric cancer cells. *Cell Cycle* [online]. **13**(22), 3590–3601. ISSN 1538-4101. Dostupné z: doi:10.4161/15384101.2014.962952

BELINSKY, Martin G., Zhe-Sheng CHEN, Irina SHCHAVELEVA, Hao ZENG a Gary D. KRUIH, 2002. Characterization of the drug resistance and transport properties of multidrug resistance protein 6 (MRP6, ABCC6). *Cancer Research*. **62**(21), 6172–6177. ISSN 0008-5472.

BELL, D., A. BERCHUCK, M. BIRRER, J. CHIEN, D. W. CRAMER, F. DAO, R. DHIR, P. DISAIA, H. GABRA, P. GLENN, A. K. GODWIN, J. GROSS, L. HARTMANN, M. HUANG, D. G. HUNTSMAN, M. IACOCCA, M. IMIELINSKI, S. KALLOGER, B. Y. KARLAN, D. A. LEVINE, G. B. MILLS, C. MORRISON, D. MUTCH, N. OLVERA, S. ORSULIC, K. PARK, N. PETRELLI, B. RABENO, J. S. RADER, B. I. SIKIC, K. SMITH-MCCUNE, A. K. SOOD, D. BOWTELL, R. PENNY, J. R. TESTA, K. CHANG, C. J. CREIGHTON, H. H. DINH, J. A. DRUMMOND, G. FOWLER, P. GUNARATNE, A. C. HAWES, C. L. KOVAR, L. R. LEWIS, M. B. MORGAN, I. F. NEWSHAM, J. SANTIBANEZ, J. G. REID, L. R. TREVINO, Y.-Q. WU, M. WANG, D. M. MUZNY, D. A. WHEELER, R. A. GIBBS, G. GETZ, M. S. LAWRENCE, K. CIBULSKIS, A. Y. SIVACHENKO, C. SOUGNEZ, D. VOET, J. WILKINSON, T. BLOOM, K. ARDLIE, T. FENNEL, J. BALDWIN, R. NICHOL, S. FISHER, S. GABRIEL, E. S. LANDER, L. DING, R. S. FULTON, D. C. KOBOLDT, M. D. MCLELLAN, T. WYLIE, J. WALKER, M. O'LAUGHLIN, D. J. DOOLING, L. FULTON, R. ABBOTT, N. D. DEES, Q. ZHANG, C. KANDOTH, M. WENDL, W. SCHIERDING, D. SHEN, C. C. HARRIS, H. SCHMIDT, J. KALICKI, K. D. DELEHAUNTY, C. C. FRONICK, R. DEMETER, L. COOK, J. W. WALLIS, L. LIN, V. J. MAGRINI, J. S. HODGES, J. M. ELDRED, S. M. SMITH, C. S. POHL, F. VANDIN, E. UPFAL, B. J. RAPHAEL, G. M. WEINSTOCK, E. R. MARDIS, R. K. WILSON, M. MEYERSON, W. WINCKLER, G. GETZ, R. G. W. VERHAAK, S. L. CARTER, C. H. MERMEL, G. SAKSENA, H. NGUYEN, R. C. ONOFRIO, M. S. LAWRENCE, D. HUBBARD, S. GUPTA, A. CRENSHAW, A. H. RAMOS, K. ARDLIE, L. CHIN, A. PROTOPOPOV, Junhua ZHANG, T. M. KIM, I. PERNA, Y. XIAO, H. ZHANG, G. REN, N. SATHIAMOORTHY, R. W. PARK, E. LEE, P. J. PARK, R. KUCHERLAPATI, D. M. ABSHER, L. WAITE, G. SHERLOCK, J. D. BROOKS, J. Z. LI, J. XU, R. M. MYERS, P. W. LAIRD, L. COPE, J. G. HERMAN, H. SHEN, D. J. WEISENBERGER, H. NOUSHMEHR, F. PAN, T. TRICHE JR, B. P. BERMAN, D. J. VAN DEN BERG, J. BUCKLEY, S. B. BAYLIN, P. T. SPELLMAN, E. PURDOM, P. NEUVIAL, H. BENGTTSSON, L. R. JAKKULA, S. DURINCK, J. HAN, S. DORTON, H. MARR, Y. G. CHOI, V. WANG, N. J. WANG, J. NGAI, J. G. CONBOY, B. PARVIN, H. S. FEILER, T. P. SPEED, J. W. GRAY, D. A. LEVINE, N. D. SOCCI, Y. LIANG, B. S. TAYLOR, N. SCHULTZ, L. BORSU, A. E. LASH, C. BRENNAN, A. VIALE, C. SANDER, M. LADANYI, K. A. HOADLEY, S. MENG, Y. DU, Y. SHI, L. LI, Y. J. TURMAN, D. ZANG, E. B. HELMS, S. BALU, X. ZHOU, J. WU, M. D. TOPAL, D. N. HAYES, C. M. PEROU, G. GETZ, D. VOET, G. SAKSENA, Junhua ZHANG, H. ZHANG, C. J. WU, S. SHUKLA, K. CIBULSKIS, M. S. LAWRENCE, A. SIVACHENKO, R. JING, R. W. PARK, Y. LIU, P. J. PARK, M. NOBLE, L. CHIN, H. CARTER, D. KIM, J. SAMAYOA, R. KARCHIN, P. T. SPELLMAN, E. PURDOM, P. NEUVIAL, H. BENGTTSSON, S. DURINCK, J. HAN, J. E. KORKOLA, L. M. HEISER, R. J. CHO, Z. HU, B. PARVIN, T. P. SPEED, J. W. GRAY, N. SCHULTZ, E. CERAMI, B. S. TAYLOR, A. OLSHEN, B. REVA, Y. ANTIPIN, R. SHEN, P. MANKOO, R. SHERIDAN, G. CIRIELLO, W. K. CHANG, J. A. BERNANKE, L. BORSU, D. A. LEVINE, M. LADANYI, C. SANDER, D. HAUSSLER, C. C. BENZ, J. M. STUART, S. C. BENZ, J. Z. SANBORN, C. J. VASKE, J. ZHU, C. SZETO, G. K. SCOTT, C. YAU, K. A. HOADLEY, Y. DU, S. BALU, D. N. HAYES, C. M. PEROU, M. D. WILKERSON, N. ZHANG, R. AKBANI, K. A. BAGGERLY, W. K. YUNG, G. B. MILLS, J. N. WEINSTEIN, R. PENNY, T. SHELTON, D. GRIMM, M. HATFIELD, S. MORRIS, P. YENA, P. RHODES, M. SHERMAN, J. PAULAUSKIS, S. MILLIS, A. KAHN, J. M. GREENE, THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, (PARTICIPANTS ARE ARRANGED BY AREA OF CONTRIBUTION AND THEN BY INSTITUTION.), DISEASE WORKING GROUP AND TISSUE SOURCE SITES, GENOME SEQUENCING CENTRES: BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, BROAD INSTITUTE, WASHINGTON UNIVERSITY IN ST LOUIS, CANCER GENOME CHARACTERIZATION CENTRES: BROAD INSTITUTE/DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, HARVARD MEDICAL SCHOOL, HUDSONALPHA INSTITUTE/STANFORD UNIVERSITY, UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA/JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, LAWRENCE BERKELEY NATIONAL LABORATORY, MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER, UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL, GENOME DATA ANALYSIS CENTRES: BROAD INSTITUTE, JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, UNIVERSITY OF CALIFORNIA SANTA

CRUZ/BUCK INSTITUTE, THE UNIVERSITY OF TEXAS MD ANDERSON CANCER CENTER, BIOSPECIMEN CORE RESOURCE, a DATA COORDINATION CENTRE, 2011. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* [online]. **474**(7353), 609–615. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature10166

BEN-HAMO, Rotem, Alona ZILBERBERG, Helit COHEN, Keren BAHAR-SHANY, Chaim WACHTEL, Jacob KORACH, Sarit AVIEL-RONEN, Iris BARSHACK, Danny BARASH, Keren LEVANON a Sol EFRONI, 2019. Resistance to paclitaxel is associated with a variant of the gene BCL2 in multiple tumor types. *NPJ Precision Oncology* [online]. **3**, 12. ISSN 2397-768X. Dostupné z: doi:10.1038/s41698-019-0084-3

BENJAMINI, Yoav a Yosef HOCHBERG, 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. **57**(1), 289–300. ISSN 0035-9246.

BESSHO, Yuji, Tetsuya OGURI, Hiroaki OZASA, Takehiro UEMURA, Hideo SAKAMOTO, Mikinori MIYAZAKI, Ken MAENO, Shigeki SATO a Ryuzo UEDA, 2009. ABCC10/MRP7 is associated with vinorelbine resistance in non-small cell lung cancer. *Oncology Reports*. **21**(1), 263–268. ISSN 1021-335X.

BOLTON, Kelly L., Georgia CHENEVIX-TRENCH, Cindy GOH, Siegal SADETZKI, Susan J. RAMUS, Beth Y. KARLAN, Diether LAMBRECHTS, Evelyn DESPIERRE, Daniel BARROWDALE, Lesley MCGUFFOG, Sue HEALEY, Douglas F. EASTON, Olga SINILNIKOVA, Javier BENÍTEZ, María J. GARCÍA, Susan NEUHAUSEN, Mitchell H. GAIL, Patricia HARTGE, Susan PEOCK, Debra FROST, D. Gareth EVANS, Rosalind EELES, Andrew K. GODWIN, Mary B. DALY, Ava KWONG, Edmond S. K. MA, Conxi LÁZARO, Ignacio BLANCO, Marco MONTAGNA, Emma D'ANDREA, Maria Ornella NICOLETTO, Sharon E. JOHNATTY, Susanne Krüger KJÆR, Allan JENSEN, Estrid HØGDALL, Ellen L. GOODE, Brooke L. FRIDLEY, Jennifer T. LOUD, Mark H. GREENE, Phuong L. MAI, Angela CHETRIT, Flora LUBIN, Galit HIRSH-YECHEZKEL, Gord GLENDON, Irene L. ANDRULIS, Amanda E. TOLAND, Leigha SENTER, Martin E. GORE, Charlie GOURLEY, Caroline O. MICHIE, Honglin SONG, Jonathan TYRER, Alice S. WHITTEMORE, Valerie MCGUIRE, Weiva SIEH, Ulf KRISTOFFERSSON, Håkan OLSSON, Åke BORG, Douglas A. LEVINE, Linda STEELE, Mary S. BEATTIE, Salina CHAN, Robert L. NUSSBAUM, Kirsten B. MOYSICH, Jenny GROSS, Ilana CASS, Christine WALSH, Andrew J. LI, Ronald LEUCHTER, Ora GORDON, Montserrat GARCIA-CLOSAS, Simon A. GAYTHER, Stephen J. CHANOCK, Antonis C. ANTONIOU, Paul D. P. PHAROAH, EMBRACE, KCONFAB INVESTIGATORS, a CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, 2012. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* [online]. **307**(4), 382–390. ISSN 1538-3598. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2012.20

BORST, Piet, Raymond EVERS, Marcel KOOL a Jan WIJNHOLDS, 2000. A Family of Drug Transporters: the Multidrug Resistance-Associated Proteins. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [online]. **92**(16), 1295–1302. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/92.16.1295

BOŘEK-DOHALSKÁ, Lucie, STIBOROVÁ, Marie, 2000. Taxany – protinádorová léčiva s unikátním mechanismem účinku. *Chem. Listy*. **94**, 226-229

BOTCHKINA, Galina I., Edison S. ZUNIGA, Manisha DAS, Yuan WANG, Haichao WANG, Shu ZHU, Anne G. SAVITT, Rebecca A. ROWEHL, Yan LEYFMAN, Jingfang JU, Kenneth SHROYER a Iwao OJIMA, 2010. New-generation taxoid SB-T-1214 inhibits stem cell-related gene expression in 3D cancer spheroids induced by purified colon tumor-initiating cells. *Molecular Cancer* [online]. **9**(1), 192. ISSN 1476-4598. Dostupné z: doi:10.1186/1476-4598-9-192

- BROZOVIC, Anamaria, George E. DURAN, Yan C. WANG, E. Brian FRANCISCO a Branimir I. SIKIC, 2015. The miR-200 family differentially regulates sensitivity to paclitaxel and carboplatin in human ovarian carcinoma OVCAR-3 and MES-OV cells. *Molecular Oncology* [online]. **9**(8), 1678–1693. ISSN 1574-7891. Dostupné z: doi:10.1016/j.molonc.2015.04.015
- BUCK, Emanuel, Martin SPRICK, Matthias M. GAIDA, Carsten GRÜLLICH, Tim Frederik WEBER, Esther HERPEL, Thomas BRUCKNER a Ronald KOSCHNY, 2019. Tumor response to irinotecan is associated with CYP3A5 expression in colorectal cancer. *Oncology Letters* [online]. **17**(4), 3890–3898. ISSN 1792-1074. Dostupné z: doi:10.3892/ol.2019.10043
- BUSTIN, Stephen A., Vladimir BENES, Jeremy A. GARSON, Jan HELLEMANS, Jim HUGGETT, Mikael KUBISTA, Reinhold MUELLER, Tania NOLAN, Michael W. PFAFFL, Gregory L. SHIPLEY, Jo VANDESOMPELE a Carl T. WITTEWER, 2009. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clinical Chemistry* [online]. **55**(4), 611–622. ISSN 1530-8561. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2008.112797
- CAO, Xin, Jiayun HOU, Quanlin AN, Yehuda G. ASSARAF a Xiangdong WANG, 2020. Towards the overcoming of anticancer drug resistance mediated by p53 mutations. *Drug Resistance Updates* [online]. **49**, 100671. ISSN 1368-7646. Dostupné z: doi:10.1016/j.drug.2019.100671
- CASCORBI, Ingolf, 2006. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. **112**(2), 457–473. ISSN 0163-7258. Dostupné z: doi:10.1016/j.pharmthera.2006.04.009
- CEJKA, Petr, Lovorka STOJIC, Nina MOJAS, Anna Marie RUSSELL, Karl HEINIMANN, Elda CANNAVÓ, Massimiliano DI PIETRO, Giancarlo MARRA a Josef JIRICNY, 2003. Methylation-induced G(2)/M arrest requires a full complement of the mismatch repair protein hMLH1. *The EMBO journal* [online]. **22**(9), 2245–2254. ISSN 0261-4189. Dostupné z: doi:10.1093/emboj/cdg216
- CEROVSKA, Ela, Katerina ELSNEROVA, Radka VACLAVIKOVA a Pavel SOUCEK, 2017. The role of membrane transporters in ovarian cancer chemoresistance and prognosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* [online]. **13**(7), 741–753. ISSN 1742-5255. Dostupné z: doi:10.1080/17425255.2017.1332179
- CITTELLY, Diana M., Irina DIMITROVA, Erin N. HOWE, Dawn R. COCHRANE, Annie JEAN, Nicole S. SPOELSTRA, Miriam D. POST, Xian LU, Russell R. BROADDUS, Monique A. SPILLMAN a Jennifer K. RICHER, 2012. Restoration of miR-200c to ovarian cancer reduces tumor burden and increases sensitivity to paclitaxel. *Molecular cancer therapeutics* [online]. **11**(12), 2556–2565. ISSN 1535-7163. Dostupné z: doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-0463
- CLERKIN, J. S., R. NAUGHTON, C. QUINEY a T. G. COTTER, 2008. Mechanisms of ROS modulated cell survival during carcinogenesis. *Cancer Letters* [online]. **266**(1), 30–36. ISSN 0304-3835. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2008.02.029
- COLE, S. P., G. BHARDWAJ, J. H. GERLACH, J. E. MACKIE, C. E. GRANT, K. C. ALMQUIST, A. J. STEWART, E. U. KURZ, A. M. DUNCAN a R. G. DEELEY, 1992. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science (New York, N.Y.)* [online]. **258**(5088), 1650–1654. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1360704
- COLE, Susan P. C., 2014. Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1), a „multitasking" ATP-binding cassette (ABC) transporter. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **289**(45), 30880–30888. ISSN 1083-351X. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.R114.609248

COLLABORATIVE GROUP ON EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF OVARIAN CANCER, 2015. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet* [online]. **385**(9980), 1835–1842. ISSN 0140-6736, 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(14)61687-1

COLOMBO, N., C. SESSA, A. DU BOIS, J. LEDERMANN, W.G. MCCLUGGAGE, I. MCNEISH, P. MORICE, S. PIGNATA, I. RAY-COQUARD, I. VERGOTE, T. BAERT, I. BELAROUSSI, A. DASHORA, S. OLBRECHT, F. PLANCHAMP, D. QUERLEU, T. BAERT, S. BANERJEE, I. BELAROUSSI, P. BLECHARZ, I. BRUCHIM, D. CIBULA, N. COLOMBO, N. CONCIN, B. DAVIDSON, A. DASHORA, M. DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN, A. DU BOIS, A. FERRERO, R. GLASSPOOL, A. GONZÁLEZ-MARTIN, V. HEINZELMANN-SCHWARZ, F. JOLY, J.W. KIM, F. KRIDELKA, J. LEDERMANN, D. LORUSSO, S. MAHNER, W.G. MCCLUGGAGE, I. MCNEISH, M. MIKAMI, M.R. MIRZA, P. MORICE, S. NICUM, S. OLBRECHT, D.M. O'DONNELL, P. PAUTIER, F. PLANCHAMP, S. PIGNATA, D. QUERLEU, I. RAY-COQUARD, A. RODOLAKIS, J. SEHOULI, F. SELCUKBIRICIK, C. SESSA, N. SINGH, D.S.P. TAN, D. TIMMERMAN, G. TOGNON, J. VAN DER VELDEN, I. VERGOTE, P.O. WITTEVEEN a A.G. ZEIMET, 2019. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology* [online]. **30**(5), 672–705. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdz062

COMERFORD, Katrina M., Timothy J. WALLACE, Jörn KARHAUSEN, Nancy A. LOUIS, Michael C. MONTALTO a Sean P. COLGAN, 2002. Hypoxia-inducible factor-1-dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene. *Cancer Research*. **62**(12), 3387–3394. ISSN 0008-5472.

CRESTEIL, Thierry, Bernard MONSARRAT, Joelle DUBOIS, Michelle SONNIER, Paul ALVINERIE a Françoise GUERITTE, 2002. Regioselective metabolism of taxoids by human CYP3A4 and 2C8: structure-activity relationship. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* [online]. **30**(4), 438–445. ISSN 0090-9556. Dostupné z: doi:10.1124/dmd.30.4.438

CUI, Qingbin, Jing-Quan WANG, Yehuda G. ASSARAF, Liang REN, Pranav GUPTA, Liuya WEI, Charles R. ASHBY, Dong-Hua YANG a Zhe-Sheng CHEN, 2018. Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer. *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy* [online]. **41**, 1–25. ISSN 1532-2084. Dostupné z: doi:10.1016/j.drug.2018.11.001

CUI, Shi-Yun, Rui WANG a Long-Bang CHEN, 2013. MicroRNAs: key players of taxane resistance and their therapeutic potential in human cancers. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. **17**(10), 1207–1217. ISSN 1582-1838. Dostupné z: doi:10.1111/jcmm.12131

CUI, Y., J. KÖNIG, J. K. BUCHHOLZ, H. SPRING, I. LEIER a D. KEPPLER, 1999. Drug resistance and ATP-dependent conjugate transport mediated by the apical multidrug resistance protein, MRP2, permanently expressed in human and canine cells. *Molecular Pharmacology*. **55**(5), 929–937. ISSN 0026-895X.

CUI, YaJie, Kai'e SHE, Defu TIAN, Peilian ZHANG a Xiaoyan XIN, 2016. miR-146a Inhibits Proliferation and Enhances Chemosensitivity in Epithelial Ovarian Cancer via Reduction of SOD2. *Oncology Research* [online]. **23**(6), 275–282. ISSN 0965-0407. Dostupné z: doi:10.3727/096504016X14562725373798

CZERMIN, Birgit, Raffaella MELFI, Donna MCCABE, Volker SEITZ, Axel IMHOF a Vincenzo PIRROTTA, 2002. Drosophila Enhancer of Zeste/ESC Complexes Have a Histone H3

Methyltransferase Activity that Marks Chromosomal Polycomb Sites. *Cell* [online]. **111**(2), 185–196. ISSN 0092-8674, 1097-4172. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(02)00975-3

DABHOLKAR, M., F. BOSTICK-BRUTON, C. WEBER, V. A. BOHR, C. EGWUAGU a E. REED, 1992. ERCC1 and ERCC2 expression in malignant tissues from ovarian cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* [online]. **84**(19), 1512–1517. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/84.19.1512

DABHOLKAR, M., K. THORNTON, J. VIONNET, F. BOSTICK-BRUTON, J. J. YU a E. REED, 2000. Increased mRNA levels of xeroderma pigmentosum complementation group B (XPB) and Cockayne's syndrome complementation group B (CSB) without increased mRNA levels of multidrug-resistance gene (MDR1) or metallothionein-II (MT-II) in platinum-resistant human ovarian cancer tissues. *Biochemical Pharmacology* [online]. **60**(11), 1611–1619. ISSN 0006-2952. Dostupné z: doi:10.1016/s0006-2952(00)00448-2

DABHOLKAR, M., J. VIONNET, F. BOSTICK-BRUTON, J. J. YU a E. REED, 1994. Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. **94**(2), 703–708. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCII17388

DAI, D., D. C. ZELDIN, J. A. BLAISDELL, B. CHANAS, S. J. COULTER, B. I. GHANAYEM a J. A. GOLDSTEIN, 2001. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics* [online]. **11**(7), 597–607. ISSN 0960-314X. Dostupné z: doi:10.1097/00008571-200110000-00006

DANECEK, P., A. AUTON, G. ABECASIS, C. A. ALBERS, E. BANKS, M. A. DEPRISTO, R. E. HANDSAKER, G. LUNTER, G. T. MARTH, S. T. SHERRY, G. MCVEAN, R. DURBIN, a 1000 GENOMES PROJECT ANALYSIS GROUP, 2011. The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics* [online]. **27**(15), 2156–2158. ISSN 1367-4803, 1460-2059. Dostupné z: doi:10.1093/bioinformatics/btr330

DANECEK, Petr, James K BONFIELD, Jennifer LIDDLE, John MARSHALL, Valeriu OHAN, Martin O POLLARD, Andrew WHITWHAM, Thomas KEANE, Shane A MCCARTHY, Robert M DAVIES a Heng LI, 2021. Twelve years of SAMtools and BCFtools. *GigaScience* [online]. **10**(2), giab008. ISSN 2047-217X. Dostupné z: doi:10.1093/gigascience/giab008

DANIEL, Petr, Petr HALADA, Michael JELÍNEK, Kamila BALUŠÍKOVÁ a Jan KOVÁŘ, 2019. Differentially Expressed Mitochondrial Proteins in Human MCF7 Breast Cancer Cells Resistant to Paclitaxel. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **20**(12). ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20122986

DEAN, Laura a Megan KANE, 2012. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. In: Victoria M. PRATT, Stuart A. SCOTT, Munir PIRMOHAMED, Bernard ESQUIVEL, Megan S. KANE, Brandi L. KATTMAN a Adriana J. MALHEIRO, ed. *Medical Genetics Summaries* [online]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) [vid. 2022-07-24]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395610/>

DEJMEK, Janna, J. Dirk IGLEHART a Jean-Bernard LAZARO, 2009. DNA-Dependent Protein Kinase (DNA-PK)–Dependent Cisplatin-Induced Loss of Nucleolar Facilitator of Chromatin Transcription (FACT) and Regulation of Cisplatin Sensitivity by DNA-PK and FACT. *Molecular Cancer Research* [online]. **7**(4), 581–591. ISSN 1541-7786, 1557-3125. Dostupné z: doi:10.1158/1541-7786.MCR-08-0049

DEPRISTO, Mark A, Eric BANKS, Ryan POPLIN, Kiran V GARIMELLA, Jared R MAGUIRE, Christopher HARTL, Anthony A PHILIPPAKIS, Guillermo DEL ANGEL, Manuel A RIVAS, Matt HANNA, Aaron MCKENNA, Tim J FENNELL, Andrew M KERNYTSKY, Andrey Y SIVACHENKO, Kristian CIBULSKIS, Stacey B GABRIEL, David ALTSHULER a Mark J DALY, 2011. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nature Genetics* [online]. **43**(5), 491–498. ISSN 1061-4036, 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.806

DIÉRAS, V., S. LIMENTANI, G. ROMIEU, M. TUBIANA-HULIN, A. LORTHOLARY, P. KAUFMAN, V. GIRRE, M. BESEVAL a V. VALERO, 2008. Phase II multicenter study of larotaxel (XRP9881), a novel taxoid, in patients with metastatic breast cancer who previously received taxane-based therapy. *Annals of Oncology* [online]. **19**(7), 1255–1260. ISSN 0923-7534, 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdn060

DOKTOROVA, Helena, Jan HRABETA, Mohamed Ashraf KHALIL a Tomas ECKSCHLAGER, 2015. Hypoxia-induced chemoresistance in cancer cells: The role of not only HIF-1. *Biomedical Papers* [online]. **159**(2), 166–177. ISSN 12138118, 18047521. Dostupné z: doi:10.5507/bp.2015.025

DOWNING, Kenneth H a Eva NOGALES, 1998. Tubulin structure: insights into microtubule properties and functions. *Current Opinion in Structural Biology* [online]. **8**(6), 785–791. ISSN 0959-440X. Dostupné z: doi:10.1016/S0959-440X(98)80099-7

DOYLE, L. A., W. YANG, L. V. ABRUZZO, T. KROGMANN, Y. GAO, A. K. RISHI a D. D. ROSS, 1998. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **95**(26), 15665–15670. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.95.26.15665

DRAKE, Kenneth J., Jyotsana SINGHAL, Sushma YADAV, Aalok NADKAR, Chirag PUNGALIYA, Sharad S. SINGHAL a Sanjay AWASTHI, 2007. RALBP1/RLIP76 mediates multidrug resistance. *International Journal of Oncology* [online]. **30**(1), 139–144. ISSN 1019-6439. Dostupné z: doi:10.3892/ijco.30.1.139

DU, Jintong, Bei LI, Yingli FANG, Yanguo LIU, Yang WANG, Jisheng LI, Wen ZHOU a Xiuwen WANG, 2015. Overexpression of Class III  $\beta$ -tubulin, Sox2, and nuclear Survivin is predictive of taxane resistance in patients with stage III ovarian epithelial cancer. *BMC Cancer* [online]. **15**(1), 536. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-015-1553-x

DU, Pan, Xiao ZHANG, Chiang-Ching HUANG, Nadereh JAFARI, Warren A KIBBE, Lifang HOU a Simon M LIN, 2010. Comparison of Beta-value and M-value methods for quantifying methylation levels by microarray analysis. *BMC Bioinformatics* [online]. **11**(1), 587. ISSN 1471-2105. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2105-11-587

DU, Pei, Yifeng WANG, Liquan CHEN, Yaping GAN a Qinian WU, 2016. High ERCC1 expression is associated with platinum-resistance, but not survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncology Letters* [online]. **12**(2), 857–862. ISSN 1792-1074. Dostupné z: doi:10.3892/ol.2016.4732

DUAN, Zhenfeng, Katherine A. BRAKORA a Michael V. SEIDEN, 2004. Inhibition of ABCB1 (MDR1) and ABCB4 (MDR3) expression by small interfering RNA and reversal of paclitaxel resistance in human ovarian cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*. **3**(7), 833–838. ISSN 1535-7163.

DUESBERG, Peter, Reinhard STINDL a Rüdiger HEHLMANN, 2000. Explaining the high mutation rates of cancer cells to drug and multidrug resistance by chromosome reassortments that

are catalyzed by aneuploidy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **97**(26), 14295–14300. ISSN 0027-8424.

DUESBERG, Peter, Reinhard STINDL a Ruediger HEHLMANN, 2001. Origin of multidrug resistance in cells with and without multidrug resistance genes: Chromosome reassortments catalyzed by aneuploidy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **98**(20), 11283–11288. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.201398998

DVORAK, Pavel, Martin PESTA a Pavel SOUCEK, 2017. ABC gene expression profiles have clinical importance and possibly form a new hallmark of cancer. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* [online]. **39**(5), 1010428317699800. ISSN 1423-0380. Dostupné z: doi:10.1177/1010428317699800

EBELL, Mark H., MaryBeth B. CULP a Taylor J. RADKE, 2016. A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer. *American Journal of Preventive Medicine* [online]. **50**(3), 384–394. ISSN 1873-2607. Dostupné z: doi:10.1016/j.amepre.2015.09.023

EHRlichová, Marie, Michal KOC, Jaroslav TRUKSA, Zuzana NALDOVÁ, Radka VÁCLAVÍKOVÁ a Jan KOVÁŘ, 2005. Cell death induced by taxanes in breast cancer cells: cytochrome C is released in resistant but not in sensitive cells. *Anticancer Research*. **25**(6B), 4215–4224. ISSN 0250-7005.

EHRlichová, Marie, Beatrice MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, Jiri HRDY, Veronika BRYNYCHOVA, Marcela MRHALOVA, Roman KODET, Lukas ROB, Marek PLUTA, Ivan GUT, Pavel SOUCEK a Radka VACLAVIKOVA, 2013. The association of taxane resistance genes with the clinical course of ovarian carcinoma. *Genomics* [online]. **102**(2), 96–101. ISSN 1089-8646. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygeno.2013.03.005

EHRlichová, Marie, Iwao OJIMA, Jin CHEN, Radka VÁCLAVÍKOVÁ, Vlasta NĚMCOVÁ-FÜRSTOVÁ, Jana VOBOŘILOVÁ, Petr SIMEK, Stanislav HORSKÝ, Pavel SOUČEK, Jan KOVÁŘ, Marek BRABEC a Ivan GUT, 2012. Transport, metabolism, cytotoxicity and effects of novel taxanes on the cell cycle in MDA-MB-435 and NCI/ADR-RES cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* [online]. **385**(10), 1035–1048. ISSN 1432-1912. Dostupné z: doi:10.1007/s00210-012-0785-4

EHRlichová, Marie, Radka VACLAVIKOVA, Iwao OJIMA, Antonella PEPE, Larisa V. KUZNETSOVA, Jin CHEN, Jaroslav TRUKSA, Jan KOVAR a Ivan GUT, 2005. Transport and cytotoxicity of paclitaxel, docetaxel, and novel taxanes in human breast cancer cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* [online]. **372**(1), 95–105. ISSN 0028-1298. Dostupné z: doi:10.1007/s00210-005-1080-4

ELSNEROVA, Katerina, Alena BARTAKOVA, Josef TIHLARIK, Jiri BOUDA, Lukas ROB, Petr SKAPA, Martin HRUDA, Ivan GUT, Beatrice MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, Pavel SOUCEK a Radka VACLAVIKOVA, 2017. Gene Expression Profiling Reveals Novel Candidate Markers of Ovarian Carcinoma Intraperitoneal Metastasis. *Journal of Cancer* [online]. **8**(17), 3598–3606. ISSN 1837-9664. Dostupné z: doi:10.7150/jca.20766

ELSNEROVA, Katerina, Beatrice MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, Ela CEROVSKA, Marie EHRlichová, Ivan GUT, Lukas ROB, Petr SKAPA, Martin HRUDA, Alena BARTAKOVA, Jiri BOUDA, Pavel VODICKA, Pavel SOUCEK a Radka VACLAVIKOVA, 2016. Gene expression of membrane transporters: Importance for prognosis and progression of ovarian carcinoma. *Oncology Reports* [online]. **35**(4), 2159–2170. ISSN 1791-2431. Dostupné z: doi:10.3892/or.2016.4599



EOH, Kyung Jin, So Hyun LEE, Hee Jung KIM, Jung-Yun LEE, Sunghoon KIM, Sang Wun KIM, Young Tae KIM a Eun Ji NAM, 2018. MicroRNA-630 inhibitor sensitizes chemoresistant ovarian cancer to chemotherapy by enhancing apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. **497**(2), 513–520. ISSN 1090-2104. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2018.02.062

FABER, Mette T., Susanne K. KJÆR, Christian DEHLENDORFF, Jenny CHANG-CLAUDE, Klaus K. ANDERSEN, Estrid HØGDALL, Penelope M. WEBB, Susan J. JORDAN, The Australian Cancer Study (Ovarian CANCER), Australian Ovarian Cancer Study GROUP, Mary Anne ROSSING, Jennifer A. DOHERTY, Galina LURIE, Pamela J. THOMPSON, Michael E. CARNEY, Marc T. GOODMAN, Roberta B. NESS, Francesmary MODUGNOS, Robert P. EDWARDS, Clareann H. BUNKER, Ellen L. GOODE, Brooke L. FRIDLEY, Robert A. VIERKANT, Melissa C. LARSON, Joellen SCHILDKRAUT, Daniel W. CRAMER, Kathryn L. TERRY, Allison F. VITONIS, Elisa V. BANDERA, Sara H. OLSON, Melony KING, Urmila CHANDRAN, Lambertus A. KIEMENEY, Leon F. A. G. MASSUGER, Anne M. van ALTENA, Sita H. VERMEULEN, Louise BRINTON, Nicolas WENTZENSEN, Jolanta LISSOWSKA, Hannah P. YANG, Kirsten B. MOYSICH, Kunle ODUNSI, Karin KASZA, Oluwatosin ODUNSI-AKANJI, Honglin SONG, Paul PHARAOH, Mitul SHAH, Alice S. WHITTEMORE, Valerie MCGUIRE, Weiva SIEH, Rebecca SUTPHEN, Usha MENON, Simon A. GAYTHER, Susan J. RAMUS, Aleksandra GENTRY-MAHARAJ, Celeste Leigh PEARCE, Anna H. WU, Malcolm C. PIKE, Harvey A. RISCH a Allan JENSEN, 2013. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case–control studies. *Cancer causes & control: CCC* [online]. **24**(5) [vid. 2022-03-05]. Dostupné z: doi:10.1007/s10552-013-0174-4

FAN, Cong, Juan ZHANG, Tao OUYANG, Jinfeng LI, Tianfeng WANG, Zhaoqing FAN, Tie FAN, Benyao LIN a Yuntao XIE, 2018. *RAD50* germline mutations are associated with poor survival in *BRCA1/2* –negative breast cancer patients. *International Journal of Cancer* [online]. **143**(8), 1935–1942. ISSN 0020-7136, 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.31579

FANG, Yiwen a Melissa J. FULLWOOD, 2016. Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* [online]. **14**(1), 42–54. ISSN 1672-0229. Dostupné z: doi:10.1016/j.gpb.2015.09.006

FARAONI, Isabella a Grazia GRAZIANI, 2018. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers* [online]. **10**(12), 487. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers10120487

FATHALLA, M.F., 2013. Incessant ovulation and ovarian cancer – a hypothesis re-visited. *Facts, Views & Vision in ObGyn*. **5**(4), 292–297. ISSN 2032-0418.

FATTORE, Luigi, Rita MANCINI, Mario ACUNZO, Giulia ROMANO, Alessandro LAGANÀ, Maria Elena PISANU, Debora MALPICCI, Gabriele MADONNA, Domenico MALLARDO, Marilena CAPONE, Franco FULCINITI, Luca MAZZUCHELLI, Gerardo BOTTI, Carlo M. CROCE, Paolo Antonio ASCIERTO a Gennaro CILIBERTO, 2016. miR-579-3p controls melanoma progression and resistance to target therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **113**(34), E5005–E5013. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1607753113

FEDIER, Andre a Daniel FINK, 2004. Mutations in DNA mismatch repair genes: implications for DNA damage signaling and drug sensitivity (review). *International Journal of Oncology*. **24**(4), 1039–1047. ISSN 1019-6439.

FERLINI, Cristiano, Iwao OJIMA, Mariagrazia DISTEFANO, Daniela GALLO, Antonella RIVA, Paolo MORAZZONI, Ezio BOMBARDELLI, Salvatore MANCUSO a Giovanni SCAMBIA, 2003. Second generation taxanes: from the natural framework to the challenge of drug resistance. *Current*

*Medicinal Chemistry. Anti-Cancer Agents* [online]. **3**(2), 133–138. ISSN 1568-0118. Dostupné z: doi:10.2174/1568011033353489

FERREIRA, Patricia, Rosimeire Aparecida ROELA, Rossana Veronica Mendoza LOPEZ a Maria Del Pilar ESTEVEZ-DIZ, 2020. The prognostic role of microRNA in epithelial ovarian cancer: a systematic review of literature with an overall survival meta-analysis. *Oncotarget* [online]. **11**(12), 1085–1095. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.27246

FINK, D., S. AEBI a S. B. HOWELL, 1998. The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. **4**(1), 1–6. ISSN 1078-0432.

FINK, D., S. NEBEL, S. AEBI, H. ZHENG, B. CENNI, A. NEHMÉ, R. D. CHRISTEN a S. B. HOWELL, 1996. The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Research*. **56**(21), 4881–4886. ISSN 0008-5472.

FINK, D., H. ZHENG, S. NEBEL, P. S. NORRIS, S. AEBI, T. P. LIN, A. NEHMÉ, R. D. CHRISTEN, M. HAAS, C. L. MACLEOD a S. B. HOWELL, 1997. In vitro and in vivo resistance to cisplatin in cells that have lost DNA mismatch repair. *Cancer Research*. **57**(10), 1841–1845. ISSN 0008-5472.

FLEISCHER, Thomas, Arnaldo FRIGESSI, Kevin C JOHNSON, Hege EDVARDESEN, Nizar TOULEIMAT, Jovana KLAJIC, Margit LH RIIS, Vilde D HAAKENSEN, Fredrik WÄRNBERG, Bjørn NAUME, Åslaug HELLAND, Anne-Lise BØRRESEN-DALE, Jörg TOST, Brock C CHRISTENSEN a Vessela N KRISTENSEN, 2014. Genome-wide DNA methylation profiles in progression to in situ and invasive carcinoma of the breast with impact on gene transcription and prognosis. *Genome Biology* [online]. **15**(8), 435. ISSN 1474-760X. Dostupné z: doi:10.1186/s13059-014-0435-x

FLEMING, Nicole D., Hasmik AGADJANIAN, Hoorig NASSANIAN, Carl W. MILLER, Sandra ORSULIC, Beth Y. KARLAN a Christine S. WALSH, 2012. Xeroderma pigmentosum complementation group C single-nucleotide polymorphisms in the nucleotide excision repair pathway correlate with prolonged progression-free survival in advanced ovarian cancer. *Cancer* [online]. **118**(3), 689–697. ISSN 0008543X. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.26329

FOJO, A T, J WHANG-PENG, M M GOTTESMAN a I PASTAN, 1985. Amplification of DNA sequences in human multidrug-resistant KB carcinoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **82**(22), 7661–7665. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.82.22.7661

FORTIN, Jean-Philippe, Timothy J. TRICHE a Kasper D. HANSEN, 2016. Preprocessing, normalization and integration of the Illumina HumanMethylationEPIC array with minfi. *Bioinformatics* [online]. btw691. ISSN 1367-4803, 1460-2059. Dostupné z: doi:10.1093/bioinformatics/btw691

FRESQUET, Vicente, Melissa RIEGER, Carlo CAROLIS, Maria J. GARCÍA-BARCHINO a Jose A. MARTINEZ-CLIMENT, 2014. Acquired mutations in BCL2 family proteins conferring resistance to the BH3 mimetic ABT-199 in lymphoma. *Blood* [online]. **123**(26), 4111–4119. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2014-03-560284

FROMES, Y., P. GOUNON, R. VEITIA, M. C. BISSERY a A. FELLOUS, 1996. Influence of microtubule-associated proteins on the differential effects of paclitaxel and docetaxel. *Journal of Protein Chemistry* [online]. **15**(4), 377–388. ISSN 0277-8033. Dostupné z: doi:10.1007/BF01886864

FUJITA, Yasunori, Toshio KOJIMA, Kyojiro KAWAKAMI, Kosuke MIZUTANI, Taku KATO, Takashi DEGUCHI a Masafumi ITO, 2015. miR-130a activates apoptotic signaling through activation of caspase-8 in taxane-resistant prostate cancer cells. *The Prostate* [online]. **75**(14), 1568–1578. ISSN 1097-0045. Dostupné z: doi:10.1002/pros.23031

FUNG, Sze Wai, Phyllis Fung-Yi CHEUNG, Chi Wai YIP, Linda Wing-Chi NG, Tan To CHEUNG, Charing Ching-Ning CHONG, Carol LEE, Paul Bo-San LAI, Anthony Wing-Hung CHAN, George Sai-Wah TSAO, Chi-Hang WONG, Stephen Lam CHAN, Kwok Wai LO a Siu Tim CHEUNG, 2019. The ATP-binding cassette transporter ABCF1 is a hepatic oncofetal protein that promotes chemoresistance, EMT and cancer stemness in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters* [online]. **457**, 98–109. ISSN 0304-3835. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2019.05.010

FURLONG, Fiona, Patricia FITZPATRICK, Sharon O'TOOLE, Sine PHELAN, Barbara MCGROGAN, Aoife MAGUIRE, Anthony O'GRADY, Michael GALLAGHER, Maria PRENCIPE, Aloysius MCGOLDRICK, Paul MCGETTIGAN, Donal BRENNAN, Orla SHEILS, Cara MARTIN, Elaine W KAY, John O'LEARY a Amanda MCCANN, 2012. Low MAD2 expression levels associate with reduced progression-free survival in patients with high-grade serous epithelial ovarian cancer. *The Journal of Pathology* [online]. **226**(5), 746–755. ISSN 1096-9896. Dostupné z: doi:10.1002/path.3035

GALLETTI, Giuseppe, Chao ZHANG, Ada GJYREZI, Kyle CLEVELAND, Jiaren ZHANG, Sarah POWELL, Prashant V. THAKKAR, Doron BETEL, Manish A. SHAH a Paraskevi GIANNAKAKOU, 2020. Microtubule Engagement with Taxane Is Altered in Taxane-Resistant Gastric Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* [online]. **26**(14), 3771–3783. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3018

GALSKI, Hanan, Tamar OVED-GELBER, Masha SIMANOVSKY, Philip LAZAROVICI, Michael M. GOTTESMAN a Arnon NAGLER, 2013. P-glycoprotein-dependent resistance of cancer cells toward the extrinsic TRAIL apoptosis signaling pathway. *Biochemical Pharmacology* [online]. **86**(5), 584–596. ISSN 1873-2968. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2013.06.004

GALSKY, Matthew D., Argyris DRITSELIS, Peter KIRKPATRICK a William K. OH, 2010. Cabazitaxel. *Nature Reviews Drug Discovery* [online]. **9**(9), 677–678. ISSN 1474-1784. Dostupné z: doi:10.1038/nrd3254

GAN, Lu, Jianlin WANG, Huibi XU a Xiangliang YANG, 2011. Resistance to docetaxel-induced apoptosis in prostate cancer cells by p38/p53/p21 signaling. *The Prostate* [online]. **71**(11), 1158–1166. ISSN 1097-0045. Dostupné z: doi:10.1002/pros.21331

GAO, Bo, Amanda RUSSELL, Jonathan BEESLEY, Xiao Qing CHEN, Sue HEALEY, Michelle HENDERSON, Mark WONG, Catherine EMMANUEL, Laura GALLETTA, Sharon E. JOHNATTY, David BOWTELL, Michelle HABER, Murray NORRIS, Paul HARNETT, Georgia CHENEVIX-TRENCH, Rosemary L. BALLEINE a Anna DEFAZIO, 2014. Paclitaxel sensitivity in relation to ABCB1 expression, efflux and single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer. *Scientific Reports* [online]. **4**, 4669. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep04669

GAO, Yu, Wenzhi ZHANG, Chengwen LIU a Guanghua LI, 2019. miR-200 affects tamoxifen resistance in breast cancer cells through regulation of MYB. *Scientific Reports* [online]. **9**(1), 18844. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-54289-6

GAUDELLOT, Kelly, Jean-Baptiste GIBIER, Nicolas POTTIER, Brigitte HÉMON, Isabelle VAN SEUNINGEN, François GLOWACKI, Xavier LEROY, Christelle CAUFFIEZ, Viviane GNEMMI, Sébastien AUBERT a Michaël PERRAIS, 2017. Targeting miR-21 decreases expression of multi-

drug resistant genes and promotes chemosensitivity of renal carcinoma. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* [online]. **39**(7), 1010428317707372. ISSN 1423-0380. Dostupné z: doi:10.1177/1010428317707372

GENEY, R., J. CHEN a I. OJIMA, 2005. Recent advances in the new generation taxane anticancer agents. *Medicinal Chemistry (Sharīqah (United Arab Emirates))* [online]. **1**(2), 125–139. ISSN 1573-4064. Dostupné z: doi:10.2174/1573406053175292

GENKINGER, J. M., D. J. HUNTER, D. SPIEGELMAN, K. E. ANDERSON, J. E. BURING, J. L. FREUDENHEIM, R. A. GOLDBOHM, L. HARNACK, S. E. HANKINSON, S. C. LARSSON, M. LEITZMANN, M. L. MCCULLOUGH, J. MARSHALL, A. B. MILLER, C. RODRIGUEZ, T. E. ROHAN, A. SCHATZKIN, L. J. SCHOUTEN, A. WOLK, S. M. ZHANG a S. A. SMITH-WARNER, 2006. Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. *British Journal of Cancer* [online]. **94**(5), 757–762. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6603020

GENNARI, Cesare, Michela CARCANO, Monica DONGHI, Nicola MONGELLI, Ermes VANOTTI a Anna VULPETTI, 1997. Taxol Semisynthesis: A Highly Enantio- and Diastereoselective Synthesis of the Side Chain and a New Method for Ester Formation at C-13 Using Thioesters. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. **62**(14), 4746–4755. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo9703212

GENOVESE, Ilaria, Andrea ILARI, Yehuda G. ASSARAF, Francesco FAZI a Gianni COLOTTI, 2017. Not only P-glycoprotein: Amplification of the ABCB1-containing chromosome region 7q21 confers multidrug resistance upon cancer cells by coordinated overexpression of an assortment of resistance-related proteins. *Drug Resistance Updates* [online]. **32**, 23–46. ISSN 1368-7646. Dostupné z: doi:10.1016/j.drug.2017.10.003

GIANNAKAKOU, Paraskevi, George POY, Zhirong ZHAN, Turid KNUTSEN, Mikhail V. BLAGOSKLONNY a Tito FOJO, 2000. Paclitaxel selects for mutant or pseudo-null p53 in drug resistance associated with tubulin mutations in human cancer. *Oncogene* [online]. **19**(27), 3078–3085. ISSN 1476-5594. Dostupné z: doi:10.1038/sj.onc.1203642

GJYREZI, Ada, Fang XIE, Olga VOZNESENSKY, Prateek KHANNA, Carla CALAGUA, Yang BAI, Justin KUNG, Jim WU, Eva COREY, Bruce MONTGOMERY, Sandrine MACE, Diego A. GIANOLIO, Glenn J. BUBLEY, Steven P. BALK, Paraskevi GIANNAKAKOU a Rupal S. BHATT, 2020. Taxane resistance in prostate cancer is mediated by decreased drug-target engagement. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. **130**(6), 3287–3298. ISSN 1558-8238. Dostupné z: doi:10.1172/JCI132184

GLAVINAS, Hristos, Péter KRAJCSI, Judit CSEREPES a Balázs SARKADI, 2004. The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Current Drug Delivery* [online]. **1**(1), 27–42. ISSN 1567-2018. Dostupné z: doi:10.2174/1567201043480036

GLIGOROV, Joseph a Jean Pierre LOTZ, 2004. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *The Oncologist* [online]. **9 Suppl 2**, 3–8. ISSN 1083-7159. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.9-suppl\_2-3

GOLENIOWSKI, M. E., 2000. Cell lines of Taxus species as source of the anticancer drug taxol. *Biocell: Official Journal of the Sociedades Latinoamericanas De Microscopia Electronica ... Et. Al.* **24**(2), 139–144. ISSN 0327-9545.

GONG, Ting-Ting, Qi-Jun WU, Emily VOGTMANN, Bei LIN a Yong-Lai WANG, 2013. Age at menarche and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *International*

*journal of cancer. Journal international du cancer* [online]. **132**(12), 2894–2900. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.27952

GOTTESMAN, Michael M., Tito FOJO a Susan E. BATES, 2002. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature Reviews. Cancer* [online]. **2**(1), 48–58. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc706

GRADISHAR, William J., Sergei TJULANDIN, Neville DAVIDSON, Heather SHAW, Neil DESAI, Paul BHAR, Michael HAWKINS a Joyce O'SHAUGHNESSY, 2005. Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [online]. **23**(31), 7794–7803. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2005.04.937

GRÉEN, Henrik, Muhammad Suleman KHAN, Ingrid JAKOBSEN-FALK, Elisabeth ÅVALL-LUNDQVIST a Curt PETERSON, 2011. Impact of CYP3A5\*3 and CYP2C8-HapC on paclitaxel/carboplatin-induced myelosuppression in patients with ovarian cancer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. **100**(10), 4205–4209. ISSN 1520-6017. Dostupné z: doi:10.1002/jps.22680

GRUBER, Michaela, Judith BELLEMARE, Gregor HOERMANN, Andreas GLEISS, Edit PORPACZY, Martin BILBAN, Trang LE, Sonja ZEHETMAYER, Christine MANNHALTER, Alexander GAIGER, Medhat SHEHATA, Karin FLEISS, Cathrin SKRABS, Éric LÉVESQUE, Katrina VANURA, Chantal GUILLEMETTE a Ulrich JAEGER, 2013. Overexpression of uridine diphospho glucuronosyltransferase 2B17 in high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [online]. **121**(7), 1175–1183. ISSN 1528-0020. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2012-08-447359

GUMINSKI, Alexander D., Rosemary L. BALLEINE, Yoke-Eng CHIEW, Lucy R. WEBSTER, Michael TAPNER, Geoffrey C. FARRELL, Paul R. HARNETT a Anna DEFAZIO, 2006. MRP2 (ABCC2) and cisplatin sensitivity in hepatocytes and human ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* [online]. **100**(2), 239–246. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.08.046

GUO, Yanping, Elena KOTOVA, Zhe-Sheng CHEN, Kun LEE, Elizabeth HOPPER-BORGE, Martin G. BELINSKY a Gary D. KRUEH, 2003. MRP8, ATP-binding cassette C11 (ABCC11), is a cyclic nucleotide efflux pump and a resistance factor for fluoropyrimidines 2',3'-dideoxycytidine and 9'-(2'-phosphonylmethoxyethyl)adenine. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **278**(32), 29509–29514. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M304059200

GUPTA, Shivangi, Gerald WULF, Maja HENJAKOVIC, Hermann KOEPEL, Gerhard BURCKHARDT a Yohannes HAGOS, 2012. Human organic cation transporter 1 is expressed in lymphoma cells and increases susceptibility to irinotecan and paclitaxel. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [online]. **341**(1), 16–23. ISSN 1521-0103. Dostupné z: doi:10.1124/jpet.111.190561

GURLER, Hilal, Yi YU, Jacqueline CHOI, Andre A. KAJDACSZY-BALLA a Maria V. BARBOLINA, 2015. Three-Dimensional Collagen Type I Matrix Up-Regulates Nuclear Isoforms of the Microtubule Associated Protein Tau Implicated in Resistance to Paclitaxel Therapy in Ovarian Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **16**(2), 3419–3433. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms16023419

GUT, I., I. OJIMA, R. VACLAVIKOVA, P. SIMEK, S. HORSKY, I. LINHART, P. SOUCEK, E. KONDOVA, L. V. KUZNETSOVA a J. CHEN, 2006. Metabolism of new-generation taxanes in human, pig, minipig and rat liver microsomes. *Xenobiotica* [online]. **36**(9), 772–792. ISSN 0049-8254. Dostupné z: doi:10.1080/00498250600829220

GUTIERREZ, Roberto a Timothy R. O'CONNOR, 2021. DNA direct reversal repair and alkylating agent drug resistance. *Cancer Drug Resistance (Alhambra, Calif.)* [online]. **4**(2), 414–423. ISSN 2578-532X. Dostupné z: doi:10.20517/cdr.2020.113

HABATA, Shutaro, Masahiro IWASAKI, Asuka SUGIO, Miwa SUZUKI, Masato TAMATE, Seiro SATOHISA, Ryoichi TANAKA a Tsuyoshi SAITO, 2016. BAG3-mediated Mcl-1 stabilization contributes to drug resistance via interaction with USP9X in ovarian cancer. *International Journal of Oncology* [online]. **49**(1), 402–410. ISSN 1791-2423. Dostupné z: doi:10.3892/ijo.2016.3494

HALL, Matthew D., Mitsunori OKABE, Ding-Wu SHEN, Xing-Jie LIANG a Michael M. GOTTESMAN, 2008. The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* [online]. **48**, 495–535. ISSN 0362-1642. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.080907.180426

HANAHAN, Douglas a Robert A. WEINBERG, 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [online]. **144**(5), 646–674. ISSN 1097-4172. Dostupné z: doi:10.1016/j.cell.2011.02.013

HARA, Takahito, Kazutaka USHIO, Mayumi NISHIWAKI, Jin KOUNO, Hideo ARAKI, Yukiko HIKICHI, Masahiko HATTORI, Yumi IMAI a Masuo YAMAOKA, 2010. A mutation in beta-tubulin and a sustained dependence on androgen receptor signalling in a newly established docetaxel-resistant prostate cancer cell line. *Cell Biology International* [online]. **34**(2), 177–184. ISSN 1095-8355. Dostupné z: doi:10.1042/CBI20090030

HARI, Malathi, Frank LOGANZO, Tami ANNABLE, Xingzhi TAN, Sylvia MUSTO, Daniel B. MORILLA, James H. NETTLES, James P. SNYDER a Lee M. GREENBERGER, 2006. Paclitaxel-resistant cells have a mutation in the paclitaxel-binding region of beta-tubulin (Asp26Glu) and less stable microtubules. *Molecular Cancer Therapeutics* [online]. **5**(2), 270–278. ISSN 1535-7163. Dostupné z: doi:10.1158/1535-7163.MCT-05-0190

HATA, Aaron N., Jeffrey A. ENGELMAN a Anthony C. FABER, 2015. The BCL-2 family: key mediators of the apoptotic response to targeted anti-cancer therapeutics. *Cancer discovery* [online]. **5**(5), 475–487. ISSN 2159-8274. Dostupné z: doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0011

HATA, Kohkichi, Mitsuhiro OSAKI, Dipok Kumar DHAR, Kentaro NAKAYAMA, Ritsuto FUJIWAKI, Hisao ITO, Naofumi NAGASUE a Kohji MIYAZAKI, 2004. Evaluation of the antiangiogenic effect of Taxol in a human epithelial ovarian carcinoma cell line. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [online]. **53**(1), 68–74. ISSN 0344-5704. Dostupné z: doi:10.1007/s00280-003-0693-x

HAWKINS, Michael J., Patrick SOON-SHIONG a Neil DESAI, 2008. Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. **60**(8), Clinical Developments in Drug Delivery Nanotechnology, 876–885. ISSN 0169-409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2007.08.044

HE, Xiaodan, Juan WANG, Wei WEI, Meiyang SHI, Beibei XIN, Ti ZHANG a Xiaohong SHEN, 2016. Hypoxia regulates ABCG2 activity through the activation of ERK1/2/HIF-1 $\alpha$  and contributes to chemoresistance in pancreatic cancer cells. *Cancer Biology & Therapy* [online]. **17**(2), 188–198. ISSN 1538-4047. Dostupné z: doi:10.1080/15384047.2016.1139228

HEGI, Monika E., Annie-Claire DISERENS, Thierry GORLIA, Marie-France HAMOU, Nicolas DE TRIBOLET, Michael WELLER, Johan M. KROS, Johannes A. HAINFELLNER, Warren MASON, Luigi MARIANI, Jacqueline E. C. BROMBERG, Peter HAU, René O. MIRIMANOFF, J. Gregory CAIRNCROSS, Robert C. JANZER a Roger STUPP, 2005. MGMT gene silencing and

benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England Journal of Medicine* [online]. **352**(10), 997–1003. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa043331

HEIKKINEN, K, 2003. Mutation screening of Mre11 complex genes: indication of RAD50 involvement in breast and ovarian cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics* [online]. **40**(12), 131e–1131. ISSN 1468-6244. Dostupné z: doi:10.1136/jmg.40.12.e131

HELLEDAY, Thomas, Eva PETERMANN, Cecilia LUNDIN, Ben HODGSON a Ricky A. SHARMA, 2008. DNA repair pathways as targets for cancer therapy. *Nature Reviews. Cancer* [online]. **8**(3), 193–204. ISSN 1474-1768. Dostupné z: doi:10.1038/nrc2342

HIRATA, Eishu a Erik SAHAI, 2017. Tumor Microenvironment and Differential Responses to Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. **7**(7), a026781. ISSN 2157-1422. Dostupné z: doi:10.1101/cshperspect.a026781

HLAVAC, Viktor, Radka VACLAVIKOVA, Veronika BRYNYCHOVA, Renata KOZEVNIKOVOVA, Katerina KOPECKOVA, David VRANA, Jiri GATEK a Pavel SOUCEK, 2020. Role of Genetic Variation in ABC Transporters in Breast Cancer Prognosis and Therapy Response. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **21**(24), 9556. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21249556

HLAVÁČ, Viktor, Veronika BRYNYCHOVÁ, Radka VÁCLAVÍKOVÁ, Marie EHRlichOVÁ, David VRÁNA, Václav PECHA, Renata KOŽEVNIKOVOVÁ, Markéta TRNKOVÁ, Jiří GATĚK, Dana KOPPEROVÁ, Ivan GUT a Pavel SOUČEK, 2013. The expression profile of ATP-binding cassette transporter genes in breast carcinoma. *Pharmacogenomics* [online]. **14**(5), 515–529. ISSN 1744-8042. Dostupné z: doi:10.2217/pgs.13.26

HLAVATA, I., B. MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, R. VACLAVIKOVA, V. LISKA, P. PITULE, P. NOVAK, J. BRUHA, O. VYCITAL, L. HOLUBEC, V. TRESKA, P. VODICKA a P. SOUCEK, 2012. The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer. *Mutagenesis* [online]. **27**(2), 187–196. ISSN 1464-3804. Dostupné z: doi:10.1093/mutage/ger075

HOLLAND, I. Barry, Susan P. C. COLE, Karl KUCHLER a Christopher F. HIGGINS, 2003. *ABC Proteins: From Bacteria to Man*. B.m.: Elsevier. ISBN 978-0-08-048187-6.

HOPPER-BORGE, Elizabeth A., Timothy CHURCHILL, Chelsy PAULOSE, Emmanuelle NICOLAS, Joely D. JACOBS, Olivia NGO, Yehong KUANG, Alex GRINBERG, Heiner WESTPHAL, Zhe-Sheng CHEN, Andres J. KLEIN-SZANTO, Martin G. BELINSKY a Gary D. KRUIH, 2011. Contribution of Abcc10 (Mrp7) to in vivo paclitaxel resistance as assessed in Abcc10(-/-) mice. *Cancer Research* [online]. **71**(10), 3649–3657. ISSN 1538-7445. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-3623

HOPPER-BORGE, Elizabeth, Zhe-Sheng CHEN, Irina SHCHAVELEVA, Martin G. BELINSKY a Gary D. KRUIH, 2004. Analysis of the drug resistance profile of multidrug resistance protein 7 (ABCC10): resistance to docetaxel. *Cancer Research* [online]. **64**(14), 4927–4930. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-03-3111

HOPPER-BORGE, Elizabeth, Xiu XU, Tong SHEN, Zhi SHI, Zhe-Sheng CHEN a Gary D. KRUIH, 2009. Human multidrug resistance protein 7 (ABCC10) is a resistance factor for nucleoside analogues and epothilone B. *Cancer Research* [online]. **69**(1), 178–184. ISSN 1538-7445. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-1420

HORWITZ, S. B., 1994. Taxol (paclitaxel): mechanisms of action. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. **5 Suppl 6**, S3-6. ISSN 0923-7534.

HOSKINS, Janelle M., Lisa A. CAREY a Howard L. MCLEOD, 2009. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nature Reviews Cancer* [online]. **9**(8), 576–586. ISSN 1474-1768. Dostupné z: doi:10.1038/nrc2683

HSU, B., M. C. MARIN, S. BRISBAY, K. MCCONNELL a T. J. MCDONNELL, 1994. Expression of bcl-2 gene confers multidrug resistance to chemotherapy- induced cell death. *Cancer Bulletin*. **46**(2), 125–129. ISSN 0008-5448.

HUANG, Houbao, Jing LI, Jing SHEN, Ling LIN, Xu WU, Shixin XIANG, Yawei LI, Yujie XU, Qijie ZHAO, Yueshui ZHAO, Parham Jabbarzadeh KABOLI, Mingxing LI, Xiang LI, Weiping WANG, Qinglian WEN a Zhangang XIAO, 2020a. Increased ABCC4 Expression Induced by ERR alpha Leads to Docetaxel Resistance via Efflux of Docetaxel in Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology* [online]. **10**, 1474. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2020.01474

HUANG, Jiayuan, Yitian CHEN, Junyang LI, Kai ZHANG, Jing CHEN, Dongqin CHEN, Bing FENG, Haizhu SONG, Jifeng FENG, Rui WANG a Longbang CHEN, 2016. Notch-1 Confers Chemoresistance in Lung Adenocarcinoma to Taxanes through AP-1/microRNA-451 Mediated Regulation of MDR-1. *Molecular Therapy - Nucleic Acids* [online]. **5**, e375. ISSN 2162-2531. Dostupné z: doi:10.1038/mtna.2016.82

HUANG, Jinda, Wanwan PENG, Yijun ZHENG, Hu HAO, Sitao LI, Yu YAO, Yue DING, Junliang ZHANG, Juanjuan LYU a Qiyi ZENG, 2019. Upregulation of UCP2 Expression Protects against LPS-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Cardiomyocytes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [online]. **2019**, 2758262. ISSN 1942-0994. Dostupné z: doi:10.1155/2019/2758262

HUANG, Ruili, Lijuan ZHU a Yali ZHANG, 2020b. XIST lost induces ovarian cancer stem cells to acquire taxol resistance via a KMT2C-dependent way. *Cancer Cell International* [online]. **20**(1), 436. ISSN 1475-2867. Dostupné z: doi:10.1186/s12935-020-01500-8

HUANG, Shih-Ting, Yi-Ping WANG, Yen-Hui CHEN, Chin-Tarng LIN, Wen-Shan LI a Han-Chung WU, 2018. Liposomal paclitaxel induces fewer hematopoietic and cardiovascular complications than bioequivalent doses of Taxol. *International Journal of Oncology* [online]. **53**(3), 1105–1117. ISSN 1019-6439. Dostupné z: doi:10.3892/ijo.2018.4449

HUANG, Shiqi, Yicong ZHANG, Luyao WANG, Wei LIU, Linyu XIAO, Qing LIN, Tao GONG, Xun SUN, Qin HE, Zhirong ZHANG a Ling ZHANG, 2020c. Improved melanoma suppression with target-delivered TRAIL and Paclitaxel by a multifunctional nanocarrier. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society* [online]. **325**, 10–24. ISSN 1873-4995. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2020.03.049

HUANG, Wei, Jun ZHANG, Biao DONG, Haiting CHEN, Liwei SHAO a Xiaohui LI, 2021. A Novel miR-98 Negatively Regulates the Resistance of Endometrial Cancer Cells to Paclitaxel by Suppressing ABCC10/MRP-7. *Frontiers in Oncology* [online]. **11**, 809410. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2021.809410

HUANG, Y., A. M. IBRADO, J. C. REED, G. BULLOCK, S. RAY, C. TANG a K. BHALLA, 1997. Co-expression of several molecular mechanisms of multidrug resistance and their significance for paclitaxel cytotoxicity in human AML HL-60 cells. *Leukemia* [online]. **11**(2), 253–257. ISSN 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/sj.leu.2400557



HUH, J. H., T. H. KIM, K. KIM, J.-A. SONG, Y. J. JUNG, J.-Y. JEONG, M. J. LEE, Y. K. KIM, D. H. LEE a H. J. AN, 2013. Dysregulation of miR-106a and miR-591 confers paclitaxel resistance to ovarian cancer. *British Journal of Cancer* [online]. **109**(2), 452–461. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2013.305

HUISMAN, Cynthia, Carlos G. FERREIRA, Linda E. BRÖKER, Jose A. RODRIGUEZ, Egbert F. SMIT, Pieter E. POSTMUS, Frank A. E. KRUYT a Giuseppe GIACCONE, 2002. Paclitaxel triggers cell death primarily via caspase-independent routes in the non-small cell lung cancer cell line NCI-H460. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. **8**(2), 596–606. ISSN 1078-0432.

HUISMAN, Maarten T., Aniska A. CHHATTA, Olaf VAN TELLINGEN, Jos H. BEIJNEN a Alfred H. SCHINKEL, 2005. MRP2 (ABCC2) transports taxanes and confers paclitaxel resistance and both processes are stimulated by probenecid. *International Journal of Cancer* [online]. **116**(5), 824–829. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.21013

HUNTER, Terri B., Neil J. MANIMALA, Kimberly A. LUDDY, Tracy CATLIN a Scott J. ANTONIA, 2011. Paclitaxel and TRAIL Synergize to Kill Paclitaxel-resistant Small Cell Lung Cancer Cells through a Caspase-independent Mechanism Mediated through AIF. *Anticancer Research*. **31**(10), 3193–3204. ISSN 0250-7005, 1791-7530.

HÜSEMANN, Lisa C., Alina REESE, Claudia RADINE, Roland P. PIEKORZ, Wilfried BUDACH, Dennis SOHN a Reiner U. JÄNICKE, 2020. The microtubule targeting agents eribulin and paclitaxel activate similar signaling pathways and induce cell death predominantly in a caspase-independent manner. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)* [online]. **19**(4), 464–478. ISSN 1551-4005. Dostupné z: doi:10.1080/15384101.2020.1716144

CHAN, Kin-Tak a Maria Li LUNG, 2004. Mutant p53 expression enhances drug resistance in a hepatocellular carcinoma cell line. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [online]. **53**(6), 519–526. ISSN 1432-0843. Dostupné z: doi:10.1007/s00280-004-0767-4

CHAPUY, B., R. KOCH, U. RADUNSKI, S. CORSHAM, N. CHEONG, N. INAGAKI, N. BAN, D. WENZEL, D. REINHARDT, A. ZAPF, S. SCHWEYER, F. KOSARI, W. KLAPPER, L. TRUEMPER a G. G. WULF, 2008. Intracellular ABC transporter A3 confers multidrug resistance in leukemia cells by lysosomal drug sequestration. *Leukemia* [online]. **22**(8), 1576–1586. ISSN 1476-5551. Dostupné z: doi:10.1038/leu.2008.103

CHEN, Shifu, Yanqing ZHOU, Yaru CHEN a Jia GU, 2018. fastp: an ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. *Bioinformatics* [online]. **34**(17), i884–i890. ISSN 1367-4803, 1460-2059. Dostupné z: doi:10.1093/bioinformatics/bty560

CHEN, Shuyi, Xianrui ZHAO, Jingyi CHEN, Jin CHEN, Larisa KUZNETSOVA, Stanislaus S. WONG a Iwao OJIMA, 2010. Mechanism-based tumor-targeting drug delivery system. Validation of efficient vitamin receptor-mediated endocytosis and drug release. *Bioconjugate Chemistry* [online]. **21**(5), 979–987. ISSN 1520-4812. Dostupné z: doi:10.1021/bc9005656

CHEN, Wen-Ting, Yu-Jia YANG, Zhen-Dong ZHANG, Qiang AN, Na LI, Wei LIU a Bing YANG, 2017. MiR-1307 promotes ovarian cancer cell chemoresistance by targeting the ING5 expression. *Journal of Ovarian Research* [online]. **10**, 1. ISSN 1757-2215. Dostupné z: doi:10.1186/s13048-016-0301-4

CHILDS, S., R. L. YEH, D. HUI a V. LING, 1998. Taxol resistance mediated by transfection of the liver-specific sister gene of P-glycoprotein. *Cancer Research*. **58**(18), 4160–4167. ISSN 0008-5472.

CHO, Hee Jun, Jin Koo KIM, Kwang Dong KIM, Hyun Kyung YOON, Mi-Young CHO, Yuk Pheel PARK, Jun Ho JEON, Eun Sik LEE, Seok-Soo BYUN, Heon Man LIM, Eun Young SONG, Jong-Seok LIM, Do-Young YOON, Hee Gu LEE a Yong-Kyung CHOE, 2006. Upregulation of Bcl-2 is associated with cisplatin-resistance via inhibition of Bax translocation in human bladder cancer cells. *Cancer Letters* [online]. **237**(1), 56–66. ISSN 0304-3835. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2005.05.039

CHONG, Taryne, Amila SARAC, Cindy Q. YAO, Linda LIAO, Nicola LYTTLE, Paul C. BOUTROS, John M. S. BARTLETT a Melanie SPEARS, 2018. Deregulation of the spindle assembly checkpoint is associated with paclitaxel resistance in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research* [online]. **11**, 27. ISSN 1757-2215. Dostupné z: doi:10.1186/s13048-018-0399-7

CHUNG, Wei-Min, Yen-Ping HO, Wei-Chun CHANG, Yuan-Chang DAI, Lumin CHEN, Yao-Ching HUNG a Wen-Lung MA, 2019. Increase Paclitaxel Sensitivity to Better Suppress Serous Epithelial Ovarian Cancer via Ablating Androgen Receptor/Aryl Hydrocarbon Receptor-ABCG2 Axis. *Cancers* [online]. **11**(4), 463. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers11040463

IBRADO, A. M., C. N. KIM a K. BHALLA, 1998. Temporal relationship of CDK1 activation and mitotic arrest to cytosolic accumulation of cytochrome C and caspase-3 activity during Taxol-induced apoptosis of human AML HL-60 cells. *Leukemia* [online]. **12**(12), 1930–1936. ISSN 0887-6924. Dostupné z: doi:10.1038/sj.leu.2401218

INOUE, Yoshimasa, Hozumi MATSUMOTO, Shunsuke YAMADA, Kenji KAWAI, Hiroshi SUEMIZU, Masatoshi GIKA, Iwao TAKANAMI, Masato NAKAMURA a Masayuki IWAZAKI, 2010. ATP7B expression is associated with in vitro sensitivity to cisplatin in non-small cell lung cancer. *Oncology Letters* [online]. **1**(2), 279–282. ISSN 1792-1074. Dostupné z: doi:10.3892/ol\_00000049

JANCOVA, Petra, Pavel ANZENBACHER a Eva ANZENBACHEROVA, 2010. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* [online]. **154**(2), 103–116. ISSN 1213-8118. Dostupné z: doi:10.5507/bp.2010.017

JANUCHOWSKI, Radosław, Karolina STERZYŃSKA, Piotr ZAWIERUCHA, Marcin RUCIŃSKI, Monika ŚWIERCZEWSKA, Małgorzata PARTYKA, Katarzyna BEDNAREK-RAJEWSKA, Maciej BRAŻERT, Michał NOWICKI, Maciej ZABEL a Andrzej KLEJEWSKI, 2017. Microarray-based detection and expression analysis of new genes associated with drug resistance in ovarian cancer cell lines. *Oncotarget* [online]. **8**(30), 49944–49958. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.18278

JANUCHOWSKI, Radosław, Karolina WOJTOWICZ, Małgorzata ANDRZEJEWSKA a Maciej ZABEL, 2014. Expression of MDR1 and MDR3 gene products in paclitaxel-, doxorubicin- and vincristine-resistant cell lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [online]. **68**(1), 111–117. ISSN 0753-3322. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2013.09.004

JANUCHOWSKI, Radosław, Karolina WOJTOWICZ, Patrycja SUJKA-KORDOWSKA, Małgorzata ANDRZEJEWSKA a Maciej ZABEL, 2013. MDR Gene Expression Analysis of Six Drug-Resistant Ovarian Cancer Cell Lines. *BioMed Research International* [online]. **2013**, 241763. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2013/241763

JELÍNEK, Michael, Kamila BALUŠÍKOVÁ, Petr DANIEL, Vlasta NĚMCOVÁ-FÜRSTOVÁ, Palani KIRUBAKARAN, Martin JAČEK, Longfei WEI, Xin WANG, Jiří VONDRÁŠEK, Iwao OJIMA a Jan KOVÁŘ, 2018. Substituents at the C3' and C3'N positions are critical for taxanes to

overcome acquired resistance of cancer cells to paclitaxel. *Toxicology and applied pharmacology* [online]. **347**, 79–91. ISSN 0041-008X. Dostupné z: doi:10.1016/j.taap.2018.04.002

JELÍNEK, Michael, Kamila BALUŠÍKOVÁ, Martina SCHMIEDLOVÁ, Vlasta NĚMCOVÁ-FŮRSTOVÁ, Jan ŠRÁMEK, Jitka STANČÍKOVÁ, Ilaria ZANARDI, Iwao OJIMA a Jan KOVÁŘ, 2015. The role of individual caspases in cell death induction by taxanes in breast cancer cells. *Cancer Cell International* [online]. **15**(1), 8. ISSN 1475-2867. Dostupné z: doi:10.1186/s12935-015-0155-7

JELOVAC, Danijela a Deborah K. ARMSTRONG, 2011. Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* [online]. **61**(3), 183–203. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.20113

JEONG, Ju-Yeon, Haeyoun KANG, Tae Hoen KIM, Gwangil KIM, Jin-Hyung HEO, Ah-Young KWON, Sewha KIM, Sang-Geun JUNG a Hee-Jung AN, 2017. MicroRNA-136 inhibits cancer stem cell activity and enhances the anti-tumor effect of paclitaxel against chemoresistant ovarian cancer cells by targeting Notch3. *Cancer Letters* [online]. **386**, 168–178. ISSN 1872-7980. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2016.11.017

JIANG, Hualin, Fangfang ZHONG, Lu SUN, Weiyue FENG, Zhong-Xian HUANG a Xiangshi TAN, 2011. Structural and functional insights into polymorphic enzymes of cytochrome P450 2C8. *Amino Acids* [online]. **40**(4), 1195–1204. ISSN 1438-2199. Dostupné z: doi:10.1007/s00726-010-0743-8

JOERGER, Markus, 2015. Metabolism of the taxanes including nab-paclitaxel. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* [online]. **11**(5), 691–702. ISSN 1742-5255. Dostupné z: doi:10.1517/17425255.2015.983074

JOHNATTY, Sharon E., Jonathan BEESLEY, Bo GAO, Xiaoqing CHEN, Yi LU, Matthew H. LAW, Michelle J. HENDERSON, Amanda J. RUSSELL, Ellen L. HEDDITCH, Catherine EMMANUEL, Sian FEREDAY, Penelope M. WEBB, Ellen L. GOODE, Robert A. VIERKANT, Brooke L. FRIDLEY, Julie M CUNNINGHAM, Peter A. FASCHING, Matthias W. BECKMANN, Arif B. EKICI, Estrid HOGDALL, Susanne K. KJAER, Allan JENSEN, Claus HOGDALL, Robert BROWN, Jim PAUL, Sandrina LAMBRECHTS, Evelyn DESPIERRE, Ignace VERGOTE, Jenny LESTER, Beth Y. KARLAN, Florian HEITZ, Andreas DU BOIS, Philipp HARTER, Ira SCHWAAB, Yukie BEAN, Tanja PEJOVIC, Douglas A. LEVINE, Marc T. GOODMAN, Michael E. CAMEY, Pamela J. THOMPSON, Galina LURIE, Joellen SHILDKRAUT, Andrew BERCHUCK, Kathryn L. TERRY, Daniel W. CRAMER, Murray D. NORRIS, Michelle HABER, Stuart MACGREGOR, Anna DEFAZIO a Georgia CHENEVIX-TRENCH, 2013. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and ovarian cancer progression and survival: A comprehensive analysis from the Ovarian Cancer Association Consortium and The Cancer Genome Atlas. *Gynecologic oncology* [online]. **131**(1), 8–14. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2013.07.107

JULIANO, R. L. a V. LING, 1976. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochimica Et Biophysica Acta* [online]. **455**(1), 152–162. ISSN 0006-3002. Dostupné z: doi:10.1016/0005-2736(76)90160-7

JUNTTILA, Melissa R. a Frederic J. DE SAUVAGE, 2013. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature* [online]. **501**(7467), 346–354. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature12626

KALRA, Rajkumar a Sharmila A BAPAT, 2013. Enhanced levels of double-strand DNA break repair proteins protect ovarian cancer cells against genotoxic stress-induced apoptosis. *Journal of Ovarian Research* [online]. **6**(1), 66. ISSN 1757-2215. Dostupné z: doi:10.1186/1757-2215-6-66

KAPOOR, Isha, Juraj BODO, Brian T. HILL, Eric D. HSI a Alexandru ALMASAN, 2020. Targeting BCL-2 in B-cell malignancies and overcoming therapeutic resistance. *Cell Death & Disease* [online]. **11**(11), 941. ISSN 2041-4889. Dostupné z: doi:10.1038/s41419-020-03144-y

KARCZEWSKI, Konrad J., Laurent C. FRANCIOLI, Grace TIAO, Beryl B. CUMMINGS, Jessica ALFÖLDI, Qingbo WANG, Ryan L. COLLINS, Kristen M. LARICCHIA, Andrea GANNA, Daniel P. BIRNBAUM, Laura D. GAUTHIER, Harrison BRAND, Matthew SOLOMONSON, Nicholas A. WATTS, Daniel RHODES, Moriel SINGER-BERK, Eleina M. ENGLAND, Eleanor G. SEABY, Jack A. KOSMICKI, Raymond K. WALTERS, Katherine TASHMAN, Yossi FARJOUN, Eric BANKS, Timothy POTERBA, Arcturus WANG, Cotton SEED, Nicola WHIFFIN, Jessica X. CHONG, Kaitlin E. SAMOCHA, Emma PIERCE-HOFFMAN, Zachary ZAPPALA, Anne H. O'DONNELL-LURIA, Eric Vallabh MINIKEL, Ben WEISBURD, Monkol LEK, James S. WARE, Christopher VITTAL, Irina M. ARMEAN, Louis BERGELSON, Kristian CIBULSKIS, Kristen M. CONNOLLY, Miguel COVARRUBIAS, Stacey DONNELLY, Steven FERRIERA, Stacey GABRIEL, Jeff GENTRY, Namrata GUPTA, Thibault JEANDET, Diane KAPLAN, Christopher LLANWARNE, Ruchi MUNSHI, Sam NOVOD, Nikelle PETRILLO, David ROAZEN, Valentin RUANO-RUBIO, Andrea SALTZMAN, Molly SCHLEICHER, Jose SOTO, Kathleen TIBBETTS, Charlotte TOLONEN, Gordon WADE, Michael E. TALKOWSKI, GENOME AGGREGATION DATABASE CONSORTIUM, Carlos A. AGUILAR SALINAS, Tariq AHMAD, Christine M. ALBERT, Diego ARDISSINO, Gil ATZMON, John BARNARD, Laurent BEAUGERIE, Emelia J. BENJAMIN, Michael BOEHNKE, Lori L. BONNYCASTLE, Erwin P. BOTTINGER, Donald W. BOWDEN, Matthew J. BOWN, John C. CHAMBERS, Juliana C. CHAN, Daniel CHASMAN, Judy CHO, Mina K. CHUNG, Bruce COHEN, Adolfo CORREA, Dana DABELEA, Mark J. DALY, Dawood DARBAR, Ravindranath DUGGIRALA, Josée DUPUIS, Patrick T. ELLINOR, Roberto ELOSUA, Jeanette ERDMANN, Tõnu ESKO, Martti FÄRKKILÄ, Jose FLOREZ, Andre FRANKE, Gad GETZ, Benjamin GLASER, Stephen J. GLATT, David GOLDSTEIN, Clicerio GONZALEZ, Leif GROOP, Christopher HAIMAN, Craig HANIS, Matthew HARMS, Mikko HILTUNEN, Matti M. HOLI, Christina M. HULTMAN, Mikko KALLELA, Jaakko KAPRIO, Sekar KATHIRESAN, Bong-Jo KIM, Young Jin KIM, George KIROV, Jaspal KOONER, Seppo KOSKINEN, Harlan M. KRUMHOLZ, Subra KUGATHASAN, Soo Heon KWAK, Markku LAAKSO, Terho LEHTIMÄKI, Ruth J. F. LOOS, Steven A. LUBITZ, Ronald C. W. MA, Daniel G. MACARTHUR, Jaume MARRUGAT, Kari M. MATTILA, Steven MCCARROLL, Mark I. MCCARTHY, Dermot MCGOVERN, Ruth MCPHERSON, James B. MEIGS, Olle MELANDER, Andres METSPALU, Benjamin M. NEALE, Peter M. NILSSON, Michael C. O'DONOVAN, Dost ONGUR, Lorena OROZCO, Michael J. OWEN, Colin N. A. PALMER, Aarno PALOTIE, Kyong Soo PARK, Carlos PATO, Ann E. PULVER, Nazneen RAHMAN, Anne M. REMES, John D. RIOUX, Samuli RIPATTI, Dan M. RODEN, Danish SALEHEEN, Veikko SALOMAA, Nilesh J. SAMANI, Jeremiah SCHARF, Heribert SCHUNKERT, Moore B. SHOEMAKER, Pamela SKLAR, Hilikka SOININEN, Harry SOKOL, Tim SPECTOR, Patrick F. SULLIVAN, Jaana SUVISAARI, E. Shyong TAI, Yik Ying TEO, Tuomi TIINAMAIJA, Ming TSUANG, Dan TURNER, Teresa TUSIE-LUNA, Erkki VARTIAINEN, Marquis P. VAWTER, James S. WARE, Hugh WATKINS, Rinse K. WEERSMA, Maija WESSMAN, James G. WILSON, Ramnik J. XAVIER, Benjamin M. NEALE, Mark J. DALY a Daniel G. MACARTHUR, 2020. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* [online]. **581**(7809), 434–443. ISSN 0028-0836, 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/s41586-020-2308-7

KAVALLARIS, M., D. Y. KUO, C. A. BURKHART, D. L. REGL, M. D. NORRIS, M. HABER a S. B. HORWITZ, 1997. Taxol-resistant epithelial ovarian tumors are associated with altered expression of specific beta-tubulin isoforms. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. **100**(5), 1282–1293. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI119642

KELLEY, Mark R, Derek LOGSDON a Melissa L FISHEL, 2014. Targeting DNA repair pathways for cancer treatment: what's new? *Future oncology (London, England)* [online]. **10**(7), 1215–1237. ISSN 1479-6694. Dostupné z: doi:10.2217/fon.14.60

KENWORTHY, Rachael, Dale B. BOSCO, James T. DELIGIO a Diego A. R. ZORIO, 2018. Micro-RNA149 confers taxane resistance to malignant mesothelioma cells via regulation of P-glycoprotein expression. *Cancer Biology & Therapy* [online]. **19**(3), 181–187. ISSN 1538-4047. Dostupné z: doi:10.1080/15384047.2017.1415677

KHONGKOW, P., A. R. GOMES, C. GONG, E. P. S. MAN, J. W.-H. TSANG, F. ZHAO, L. J. MONTEIRO, R. C. COOMBES, R. H. MEDEMA, U. S. KHOO a E. W.-F. LAM, 2016. Paclitaxel targets FOXM1 to regulate KIF20A in mitotic catastrophe and breast cancer paclitaxel resistance. *Oncogene* [online]. **35**(8), 990–1002. ISSN 1476-5594. Dostupné z: doi:10.1038/onc.2015.152

KIM, Ryungsa, Kazuaki TANABE, Manabu EMI, Yoko UCHIDA a Tetsuya TOGE, 2003. Death receptor-dependent and -independent pathways in anticancer drug-induced apoptosis of breast cancer cells. *Oncology Reports* [online]. **10**(6), 1925–1930. ISSN 1021-335X. Dostupné z: doi:10.3892/or.10.6.1925

KLEMM, Florian a Johanna A. JOYCE, 2015. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer. *Trends in cell biology* [online]. **25**(4), 198–213. ISSN 0962-8924. Dostupné z: doi:10.1016/j.tcb.2014.11.006

KOBAYASHI, Susumu, Titus J. BOGGON, Tajhal DAYARAM, Pasi A. JÄNNE, Olivier KOCHER, Matthew MEYERSON, Bruce E. JOHNSON, Michael J. ECK, Daniel G. TENEN a Balázs HALMOS, 2005. EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *New England Journal of Medicine* [online]. **352**(8), 786–792. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa044238

KOJIMA, Ichiro, Tetsuhiro TANAKA, Reiko INAGI, Hiroshi NISHI, Hiroyuki ABURATANI, Hideki KATO, Toshio MIYATA, Toshiro FUJITA a Masaomi NANGAKU, 2009. Metallothionein is upregulated by hypoxia and stabilizes hypoxia-inducible factor in the kidney. *Kidney International* [online]. **75**(3), 268–277. ISSN 0085-2538. Dostupné z: doi:10.1038/ki.2008.488

KOMATSU, M., T. SUMIZAWA, M. MUTOH, Z. S. CHEN, K. TERADA, T. FURUKAWA, X. L. YANG, H. GAO, N. MIURA, T. SUGIYAMA a S. AKIYAMA, 2000. Copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) is associated with cisplatin resistance. *Cancer Research*. **60**(5), 1312–1316. ISSN 0008-5472.

KOUDELKA, Stěpán a Jaroslav TURÁNEK, 2012. Liposomal paclitaxel formulations. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society* [online]. **163**(3), 322–334. ISSN 1873-4995. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2012.09.006

KOVÁR, Jan, Marie EHRLICHOVÁ, Barbora SMEJKALOVÁ, Ilaria ZANARDI, Iwao OJIMA a Ivan GUT, 2009. Comparison of cell death-inducing effect of novel taxane SB-T-1216 and paclitaxel in breast cancer cells. *Anticancer Research*. **29**(8), 2951–2960. ISSN 1791-7530.

KREJČÍ, PEHALOVÁ, L., TALÁBOVÁ, A., POKORNÁ, K., KATINOVÁ, I., MUŽÍK, J., a DUŠEK, L., 2018. *Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice*. 2018. B.m.: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.

KRISHNAMURTHY, Partha a John D. SCHUETZ, 2005. The ABC Transporter Abcg2/Bcrp: Role in Hypoxia Mediated Survival. *Biometals* [online]. **18**(4), 349–358. ISSN 1572-8773. Dostupné z: doi:10.1007/s10534-005-3709-7

KRIZKOVA, Sona, Marketa RYVOLOVA, Jan HRABETA, Vojtech ADAM, Marie STIBOROVA, Tomas ECKSCHLAGER a Rene KIZEK, 2012. Metallothioneins and zinc in cancer diagnosis and

therapy. *Drug Metabolism Reviews* [online]. **44**(4), 287–301. ISSN 1097-9883. Dostupné z: doi:10.3109/03602532.2012.725414

KUCHENBAECKER, Karoline B., John L. HOPPER, Daniel R. BARNES, Kelly-Anne PHILLIPS, Thea M. MOOIJ, Marie-José ROOS-BLOM, Sarah JERVIS, Flora E. VAN LEEUWEN, Roger L. MILNE, Nadine ANDRIEU, David E. GOLDFAR, Mary Beth TERRY, Matti A. ROOKUS, Douglas F. EASTON, Antonis C. ANTONIOU, a AND THE BRCA1 AND BRCA2 COHORT CONSORTIUM, 2017. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* [online]. **317**(23), 2402–2416. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2017.7112

KURMAN, Robert J. a Ie-Ming SHIH, 2016. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *The American Journal of Pathology* [online]. **186**(4), 733–747. ISSN 1525-2191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.011

LAGAS, Jurjen S., Lin FAN, Els WAGENAAR, Maria L. H. VLAMING, Olaf VAN TELLINGEN, Jos H. BEIJNEN a Alfred H. SCHINKEL, 2010. P-glycoprotein (P-gp/Abcb1), Abcc2, and Abcc3 determine the pharmacokinetics of etoposide. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* [online]. **16**(1), 130–140. ISSN 1557-3265. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1321

LAMBRECHTS, Sandrina, Diether LAMBRECHTS, Evelyn DESPIERRE, Els VAN NIEUWENHUYSEN, Dominiék SMEETS, Philip R DEBRUYNE, Vincent RENARD, Philippe VROMAN, Daisy LUYTEN, Patrick NEVEN, Frédéric AMANT, Karin LEUNEN a Ignace VERGOTE, 2015. Genetic variability in drug transport, metabolism or DNA repair affecting toxicity of chemotherapy in ovarian cancer. *BMC Pharmacology & Toxicology* [online]. **16**, 2. ISSN 2050-6511. Dostupné z: doi:10.1186/s40360-015-0001-5

LAMPIS, Andrea, Jens C. HAHNE, Somaieh HEDAYAT a Nicola VALERI, 2020. MicroRNAs as mediators of drug resistance mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. **54**, 44–50. ISSN 1471-4973. Dostupné z: doi:10.1016/j.coph.2020.08.004

LARA-GONZALEZ, Pablo, Frederick G. WESTHORPE a Stephen S. TAYLOR, 2012. The spindle assembly checkpoint. *Current biology: CB* [online]. **22**(22), R966-980. ISSN 1879-0445. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2012.10.006

LEE, K M, D CAO, A ITAMI, P M POUR, R H HRUBAN, A MAITRA a M M OUELLETTE, 2007. Class III  $\beta$ -tubulin, a marker of resistance to paclitaxel, is overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma and intraepithelial neoplasia. *Histopathology* [online]. **51**(4), 539–546. ISSN 1365-2559. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2559.2007.02792.x

LEE, Yi-Ying, Chien-Feng LI, Ching-Yih LIN, Sung-Wei LEE, Ming-Jen SHEU, Li-Ching LIN, Tzu-Ju CHEN, Ting-Feng WU a Chung-Hsi HSING, 2014. Overexpression of CPS1 is an independent negative prognosticator in rectal cancers receiving concurrent chemoradiotherapy. *Tumor Biology* [online]. **35**(11), 11097–11105. ISSN 1423-0380. Dostupné z: doi:10.1007/s13277-014-2425-8

LEONARD, Gregory D., Tito FOJO a Susan E. BATES, 2003. The role of ABC transporters in clinical practice. *The Oncologist* [online]. **8**(5), 411–424. ISSN 1083-7159. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.8-5-411

LESKELÄ, S., C. JARA, L. J. LEANDRO-GARCÍA, A. MARTÍNEZ, J. GARCÍA-DONAS, S. HERNANDO, A. HURTADO, J. C. C. VICARIO, C. MONTERO-CONDE, I. LANDA, E. LÓPEZ-JIMÉNEZ, A. CASCÓN, R. L. MILNE, M. ROBLEDO a C. RODRÍGUEZ-ANTONA, 2011.

Polymorphisms in cytochromes P450 2C8 and 3A5 are associated with paclitaxel neurotoxicity. *The Pharmacogenomics Journal* [online]. **11**(2), 121–129. ISSN 1473-1150. Dostupné z: doi:10.1038/tpj.2010.13

L'ESPÉRANCE, Sylvain, Ion POPA, Magdalena BACHVAROVA, Marie PLANTE, Nancy PATTEN, Lin WU, Bernard TÊTU a Dimcho BACHVAROV, 2006. Gene expression profiling of paired ovarian tumors obtained prior to and following adjuvant chemotherapy: molecular signatures of chemoresistant tumors. *International Journal of Oncology*. **29**(1), 5–24. ISSN 1019-6439.

LEUNG, Jessica C. a Lynne CASSIMERIS, 2019. Reorganization of paclitaxel-stabilized microtubule arrays at mitotic entry: roles of depolymerizing kinesins and severing proteins. *Cancer Biology & Therapy* [online]. **20**(10), 1337–1347. ISSN 1538-4047. Dostupné z: doi:10.1080/15384047.2019.1638678

LI, H. a R. DURBIN, 2009. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* [online]. **25**(14), 1754–1760. ISSN 1367-4803, 1460-2059. Dostupné z: doi:10.1093/bioinformatics/btp324

LI, Han, Weijing ZHANG, Xiaoying SUN, Jueming CHEN, Yue LI, Chunhao NIU, Benke XU a Yanna ZHANG, 2018. Overexpression of kinesin family member 20A is associated with unfavorable clinical outcome and tumor progression in epithelial ovarian cancer. *Cancer Management and Research* [online]. **10**, 3433–3450. Dostupné z: doi:10.2147/CMAR.S169214

LI, Ming a Wei MA, 2021. miR-26a Reverses Multidrug Resistance in Osteosarcoma by Targeting MCL1. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [online]. **9**, 645381. ISSN 2296-634X. Dostupné z: doi:10.3389/fcell.2021.645381

LI, P., Y. J. FANG, F. LI, Q. J. OU, G. CHEN a G. MA, 2013. ERCC1, defective mismatch repair status as predictive biomarkers of survival for stage III colon cancer patients receiving oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer* [online]. **108**(6), 1238–1244. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2013.83

LI, Xueqi, Jianwei LI, Jiarui XU, Kun CHEN, Zhan ZHANG, Jialun DUAN, Qian LUO, Yafei DU, Songyue CHEN, Ying XIE a Wanliang LU, 2021. Nanostructure of Functional Larotaxel Liposomes Decorated with Guanine-Rich Quadruplex Nucleotide–Lipid Derivative for Treatment of Resistant Breast Cancer. *Small* [online]. **17**(13), 2007391. ISSN 1613-6829. Dostupné z: doi:10.1002/sml.202007391

LI, Ziqian, Kaying CHAN, Yifei QI, Linlin LU, Fen NING, Mengling WU, Haifang WANG, Yuan WANG, Shaohui CAI a Jun DU, 2017. Participation of CCL1 in Snail-Positive Fibroblasts in Colorectal Cancer Contribute to 5-Fluorouracil/Paclitaxel Chemoresistance. *Cancer Research and Treatment* [online]. **50**(3), 894–907. ISSN 1598-2998, 2005-9256. Dostupné z: doi:10.4143/crt.2017.356

LIANG, Bertrand C., 1996. Effects of hypoxia on drug resistance phenotype and genotype in human glioma cell lines. *Journal of Neuro-Oncology* [online]. **29**(2), 149–155. ISSN 1573-7373. Dostupné z: doi:10.1007/BF00182138

LIANG, Yabing, Ling YANG a Jingwu XIE, 2021. The Role of the Hedgehog Pathway in Chemoresistance of Gastrointestinal Cancers. *Cells* [online]. **10**(8), 2030. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells10082030

LICAJ, Ildir, Bjarne Koster JACOBSEN, Randi Marie SELMER, Gertraud MASKARINEC, Elisabete WEIDERPASS a Inger Torhild GRAM, 2017. Smoking and risk of ovarian cancer by

histological subtypes: an analysis among 300 000 Norwegian women. *British Journal of Cancer* [online]. **116**(2), 270–276. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2016.418

LIMA, Dieila Giomo, Guilherme Castro Lima Silva DO AMARAL, Aline Cristiane PLANELLO, Gabriell Bonifacio BORGATO, Gustavo Narvaes GUIMARÃES a Ana Paula DE SOUZA, 2022. Combined therapy with cisplatin and 5-AZA-2CdR modifies methylation and expression of DNA repair genes in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. **15**(3), 131–144. ISSN 1936-2625.

LING, Y. H., U. CONSOLI, C. TORNOS, M. ANDREEFF a R. PEREZ-SOLER, 1998. Accumulation of cyclin B1, activation of cyclin B1-dependent kinase and induction of programmed cell death in human epidermoid carcinoma KB cells treated with taxol. *International Journal of Cancer* [online]. **75**(6), 925–932. ISSN 0020-7136. Dostupné z: doi:10.1002/(sici)1097-0215(19980316)75:6<925::aid-ijc16>3.0.co;2-1

LINTON, Kenneth J., 2007. Structure and Function of ABC Transporters. *Physiology* [online]. **22**(2), 122–130. ISSN 1548-9213. Dostupné z: doi:10.1152/physiol.00046.2006

LIU, Kaisheng, Lin GAO, Xiaoshi MA, Juan-Juan HUANG, Juan CHEN, Leli ZENG, Charles R. ASHBY, Chang ZOU a Zhe-Sheng CHEN, 2020. Long non-coding RNAs regulate drug resistance in cancer. *Molecular Cancer* [online]. **19**(1), 54. ISSN 1476-4598. Dostupné z: doi:10.1186/s12943-020-01162-0

LIU, Lili, Xiaoxuan NING, Li SUN, Hongbo ZHANG, Yongquan SHI, Changcun GUO, Shuang HAN, Jie LIU, Shiren SUN, Zheyi HAN, Kaichun WU a Daiming FAN, 2008. Hypoxia-inducible factor-1 alpha contributes to hypoxia-induced chemoresistance in gastric cancer. *Cancer Science* [online]. **99**(1), 121–128. ISSN 1349-7006. Dostupné z: doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00643.x

LIU, Na, Jie ZENG, Xiaomei ZHANG, Qiong YANG, Di LIAO, Gaowen CHEN a Yifeng WANG, 2014. [Involvement of miR-200a in chemosensitivity regulation of ovarian cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. **94**(27), 2148–2151. ISSN 0376-2491.

LIU, Sai-Lan, Xue-Song SUN, Xiao-Yun LI, Qiu-Yan CHEN, Huan-Xin LIN, Yue-Feng WEN, Shan-Shan GUO, Li-Ting LIU, Hao-Jun XIE, Qing-Nan TANG, Yu-Jing LIANG, Jin-Jie YAN, Chao LIN, Zhen-Chong YANG, Lin-Quan TANG, Ling GUO a Hai-Qiang MAI, 2018a. Liposomal paclitaxel versus docetaxel in induction chemotherapy using Taxanes, cisplatin and 5-fluorouracil for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* [online]. **18**(1), 1279. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-018-5192-x

LIU, Siwei, Bingyu ZOU, Tian TIAN, Xiaohui LUO, Banyun MAO, Xun ZHANG a Huajiang LEI, 2018b. Overexpression of the lncRNA FER1L4 inhibits paclitaxel tolerance of ovarian cancer cells via the regulation of the MAPK signaling pathway. *Journal of Cellular Biochemistry* [online]. ISSN 1097-4644. Dostupné z: doi:10.1002/jcb.28032

LIU, Zhaojun, Hongmei LIN, Ying GAN, Chenghua CUI, Baozhen ZHANG, Liankun GU, Jing ZHOU, Guangying ZHU a Dajun DENG, 2019. P16 Methylation Leads to Paclitaxel Resistance of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cancer* [online]. **10**(7), 1726–1733. ISSN 1837-9664. Dostupné z: doi:10.7150/jca.26482

LIVAK, K. J. a T. D. SCHMITTGEN, 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods (San Diego, Calif.)* [online]. **25**(4), 402–408. ISSN 1046-2023. Dostupné z: doi:10.1006/meth.2001.1262



LLUIS, Josep M., Albert MORALES, Carmen BLASCO, Anna COLELL, Montserrat MARI, Carmen GARCIA-RUIZ a José C. FERNANDEZ-CHECA, 2005. Critical role of mitochondrial glutathione in the survival of hepatocytes during hypoxia. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **280**(5), 3224–3232. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M408244200

LOO, W. T. Y., J. H. M. FONG, M. N. B. CHEUNG a L. W. C. CHOW, 2005. The efficacy of Paclitaxel on solid tumour analysed by ATP bioluminescence assay and VEGF expression: a translational research study. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* [online]. **59 Suppl 2**, S337-339. ISSN 0753-3322. Dostupné z: doi:10.1016/s0753-3322(05)80069-1

LÓPEZ-FERNÁNDEZ, Luis A., 2018. ATP-Binding Cassette Transporters in the Clinical Implementation of Pharmacogenetics. *Journal of Personalized Medicine* [online]. **8**(4), 40. ISSN 2075-4426. Dostupné z: doi:10.3390/jpm8040040

LÖWE, J., H. LI, K. H. DOWNING a E. NOGALES, 2001. Refined structure of alpha beta-tubulin at 3.5 Å resolution. *Journal of Molecular Biology* [online]. **313**(5), 1045–1057. ISSN 0022-2836. Dostupné z: doi:10.1006/jmbi.2001.5077

LU, Meisong, Lan XIAO, Jianli HU, Suo DENG a Yan XU, 2008. Targeting of p38 mitogen-activated protein kinases to early growth response gene 1 (EGR-1) in the human paclitaxel-resistance ovarian carcinoma cells. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* [online]. **28**(4), 451–455. ISSN 1993-1352. Dostupné z: doi:10.1007/s11596-008-0417-x

LU, Meisong, Lan XIAO, Zhimin LI a Jianli HU, 2007. The relationship between p38MAPK and apoptosis during paclitaxel resistance of ovarian cancer cells. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* [online]. **27**(6), 725–728. ISSN 1993-1352. Dostupné z: doi:10.1007/s11596-007-0628-6

LUNDBERG, Frida E., Anastasia N. ILIADOU, Kenny RODRIGUEZ-WALLBERG, Kristina GEMZELL-DANIELSSON a Anna L. V. JOHANSSON, 2019. The risk of breast and gynecological cancer in women with a diagnosis of infertility: a nationwide population-based study. *European Journal of Epidemiology* [online]. **34**(5), 499–507. ISSN 1573-7284. Dostupné z: doi:10.1007/s10654-018-0474-9

LV, Yingqian, Shan ZHAO, Jinzhu HAN, Likang ZHENG, Zixin YANG a Li ZHAO, 2015. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  induces multidrug resistance protein in colon cancer. *OncoTargets and therapy* [online]. **8**, 1941–1948. ISSN 1178-6930. Dostupné z: doi:10.2147/OTT.S82835

MABUCHI, Seiji, Masahide OHMACHI, Yukihiro NISHIO, Tadashi HAYASAKA, Akiko KIMURA, Tsuyoshi OHTA, Maki SAITO, Jun KAWAGOE, Kazuhiro TAKAHASHI, Namiko YADA-HASHIMOTO, Masahiro SAKATA, Teichi MOTOYAMA, Hirohisa KURACHI, Keiichi TASAKA a Yuji MURATA, 2004. Inhibition of NFkappaB increases the efficacy of cisplatin in in vitro and in vivo ovarian cancer models. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **279**(22), 23477–23485. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M313709200

MACFARLANE, Leigh-Ann a Paul R. MURPHY, 2010. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Current Genomics* [online]. **11**(7), 537–561. ISSN 1389-2029. Dostupné z: doi:10.2174/138920210793175895

MACKEY, J. R., R. S. MANI, M. SELNER, D. MOWLES, J. D. YOUNG, J. A. BELT, C. R. CRAWFORD a C. E. CASS, 1998. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Research*. **58**(19), 4349–4357. ISSN 0008-5472.

- MAKSIMOVIC, Jovana, Lavinia GORDON a Alicia OSHLACK, 2012. SWAN: Subset-quantile Within Array Normalization for Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChips. *Genome Biology* [online]. **13**(6), R44. ISSN 1465-6906. Dostupné z: doi:10.1186/gb-2012-13-6-r44
- MANTOVANI, Fiamma, Licio COLLAVIN a Giannino DEL SAL, 2019. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. *Cell Death & Differentiation* [online]. **26**(2), 199–212. ISSN 1476-5403. Dostupné z: doi:10.1038/s41418-018-0246-9
- MAO, Qingcheng a Jashvant D. UNADKAT, 2015. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport--an update. *The AAPS journal* [online]. **17**(1), 65–82. ISSN 1550-7416. Dostupné z: doi:10.1208/s12248-014-9668-6
- MARCHESE, Francesco P., Ivan RAIMONDI a Maite HUARTE, 2017. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function. *Genome Biology* [online]. **18**(1), 206. ISSN 1474-760X. Dostupné z: doi:10.1186/s13059-017-1348-2
- MARTIN, Lainie P., Thomas C. HAMILTON a Russell J. SCHILDER, 2008. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* [online]. **14**(5), 1291–1295. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-2238
- MARZAC, Christophe, Edith GARRIDO, Ruoping TANG, Fanny FAVA, Pierre HIRSCH, Cinzia DE BENEDICTIS, Elise CORRE, Simona LAPUSAN, Jean-Yves LALLEMAND, Jean-Pierre MARIE, Eric JACQUET a Ollivier LEGRAND, 2011. ATP Binding Cassette transporters associated with chemoresistance: transcriptional profiling in extreme cohorts and their prognostic impact in a cohort of 281 acute myeloid leukemia patients. *Haematologica* [online]. **96**(9), 1293–1301. ISSN 1592-8721. Dostupné z: doi:10.3324/haematol.2010.031823
- MATERNA, Verena, Alexandra STEGE, Pawel SUROWIAK, Axel PRIEBSCHE a Hermann LAGE, 2006. RNA interference-triggered reversal of ABCC2-dependent cisplatin resistance in human cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. **348**(1), 153–157. ISSN 0006-291X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2006.07.022
- MATESANZ, Ruth, Chiara TRIGILI, Javier RODRÍGUEZ-SALARICHS, Ilaria ZANARDI, Benet PERA, Aurora NOGALES, Wei-Shuo FANG, Jesús JÍMENEZ-BARBERO, Ángeles CANALES, Isabel BARASOAIN, Iwao OJIMA a J. Fernando DÍAZ, 2014. Taxanes with high potency inducing tubulin assembly overcome tumoural cell resistances. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [online]. **22**(18), The Cytoskeleton and its Interactions with Small Molecules, 5078–5090. ISSN 0968-0896. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmc.2014.05.048
- MCCARROLL, Joshua A., George SHARBEEN, Jie LIU, Janet YOUKHANA, David GOLDSTEIN, Nigel MCCARTHY, Lydia F. LIMBRI, Dominic DISCHL, Güralp O. CEYHAN, Mert ERKAN, Amber L. JOHNS, Andrew V. BIANKIN, Maria KAVALLARIS a Phoebe A. PHILLIPS, 2014.  $\beta$ III-Tubulin: A novel mediator of chemoresistance and metastases in pancreatic cancer. *Oncotarget*. **6**(4), 2235–2249. ISSN 1949-2553.
- MCCARTHY, Davis J., Yunshun CHEN a Gordon K. SMYTH, 2012. Differential expression analysis of multifactor RNA-Seq experiments with respect to biological variation. *Nucleic Acids Research* [online]. **40**(10), 4288–4297. ISSN 1362-4962, 0305-1048. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gks042
- MCGROGAN, Barbara T., Breege GILMARTIN, Desmond N. CARNEY a Amanda MCCANN, 2008. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*

- *Reviews on Cancer* [online]. **1785**(2), 96–132. ISSN 0304-419X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbcan.2007.10.004

MCKENNA, A., M. HANNA, E. BANKS, A. SIVACHENKO, K. CIBULSKIS, A. KERNYTSKY, K. GARIMELLA, D. ALTSHULER, S. GABRIEL, M. DALY a M. A. DEPRISTO, 2010. The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Research* [online]. **20**(9), 1297–1303. ISSN 1088-9051. Dostupné z: doi:10.1101/gr.107524.110

METZGER-FILHO, Otto, Camilo MOULIN, Evandro DE AZAMBUJA a Awada AHMAD, 2009. Larotaxel: broadening the road with new taxanes. *Expert Opinion on Investigational Drugs* [online]. **18**(8), 1183–1189. ISSN 1354-3784. Dostupné z: doi:10.1517/13543780903119167

MIHANFAR, Aynaz, Amir FATTAHI a Hamid Reza NEJABATI, 2019. MicroRNA-mediated drug resistance in ovarian cancer. *Journal of Cellular Physiology* [online]. **234**(4), 3180–3191. ISSN 1097-4652. Dostupné z: doi:10.1002/jcp.26060

MICHELS, Kara A., Ruth M. PFEIFFER, Louise A. BRINTON a Britton TRABERT, 2018. Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncology* [online]. **4**(4), 516–521. ISSN 2374-2437. Dostupné z: doi:10.1001/jamaoncol.2017.4942

MIJNES, Jolein, Jürgen VEECK, Nadine T. GAISA, Eduard BURGHARDT, Tim C. DE RUIJTER, Sonja GOSTEK, Edgar DAHL, David PFISTER, Sebastian C. SCHMID, Ruth KNÜCHEL a Michael ROSE, 2018. Promoter methylation of DNA damage repair (DDR) genes in human tumor entities: RBBP8/CtIP is almost exclusively methylated in bladder cancer. *Clinical Epigenetics* [online]. **10**(1), 15. ISSN 1868-7075, 1868-7083. Dostupné z: doi:10.1186/s13148-018-0447-6

MILANE, Lara, Zhenfeng DUAN a Mansoor AMIJI, 2011. Role of hypoxia and glycolysis in the development of multi-drug resistance in human tumor cells and the establishment of an orthotopic multi-drug resistant tumor model in nude mice using hypoxic pre-conditioning. *Cancer Cell International* [online]. **11**, 3. ISSN 1475-2867. Dostupné z: doi:10.1186/1475-2867-11-3

MITAMURA, T., H. WATARI, L. WANG, H. KANNO, M. K. HASSAN, M. MIYAZAKI, Y. KATO, T. KIMURA, M. TANINO, H. NISHIHARA, S. TANAKA a N. SAKURAGI, 2013. Downregulation of miRNA-31 induces taxane resistance in ovarian cancer cells through increase of receptor tyrosine kinase MET. *Oncogenesis* [online]. **2**(3), e40–e40. ISSN 2157-9024. Dostupné z: doi:10.1038/oncsis.2013.3

MOHAMED, Zeinab, Mohamed Kamel HASSAN, Safwat OKASHA, Takashi MITAMURA, Sarah KESHK, Yusuke KONNO, Tatsuya KATO, Sherif F. EL-KHAMISY, Yusuke OHBA a Hidemichi WATARI, 2018. miR-363 confers taxane resistance in ovarian cancer by targeting the Hippo pathway member, LATS2. *Oncotarget* [online]. **9**(53), 30053–30065. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.25698

MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, B., M. KOCIK, B. DUCHONOVA, V. BRYNYCHOVA, M. OLIVERIUS, J. HLAVSA, E. HONSOVA, J. MAZANEC, Z. KALA, I. OJIMA, D. J. HUGHES, J. E. DOHERTY, H. A. MURRAY, M. A. CROCKARD, R. LEMSTROVA a P. SOUCEK, 2017. Hedgehog pathway overexpression in pancreatic cancer is abrogated by new-generation taxoid SB-T-1216. *The Pharmacogenomics Journal* [online]. **17**(5), 452–460. ISSN 1473-1150. Dostupné z: doi:10.1038/tpj.2016.55

MONDAL, Priya a Syed Musthapa MEERAN, 2021. microRNAs in cancer chemoresistance: The sword and the shield. *Non-coding RNA Research* [online]. **6**(4), 200–210. ISSN 2468-0540. Dostupné z: doi:10.1016/j.ncrna.2021.12.001

MOORE, Kathleen, Nicoletta COLOMBO, Giovanni SCAMBIA, Byoung-Gie KIM, Ana OAKNIN, Michael FRIEDLANDER, Alla LISYANSKAYA, Anne FLOQUET, Alexandra LEARY, Gabe S. SONKE, Charlie GOURLEY, Susana BANERJEE, Amit OZA, Antonio GONZÁLEZ-MARTÍN, Carol AGHAJANIAN, William BRADLEY, Cara MATHEWS, Joyce LIU, Elizabeth S. LOWE, Ralph BLOOMFIELD a Paul DISILVESTRO, 2018. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. **379**(26), 2495–2505. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1810858

MORCIANO, Giampaolo, Carlotta GIORGI, Dario BALESTRA, Saverio MARCHI, Daniela PERRONE, Mirko PINOTTI a Paolo PINTON, 2016. Mcl-1 involvement in mitochondrial dynamics is associated with apoptotic cell death. *Molecular Biology of the Cell* [online]. **27**(1), 20–34. ISSN 1059-1524. Dostupné z: doi:10.1091/mbc.E15-01-0028

MOSCA, Luciana, Andrea ILARI, Francesco FAZI, Yehuda G. ASSARAF a Gianni COLOTTI, 2021. Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resistance Updates* [online]. **54**, 100742. ISSN 1368-7646. Dostupné z: doi:10.1016/j.drug.2020.100742

MOZZETTI, Simona, Cristiano FERLINI, Paola CONCOLINO, Flavia FILIPPETTI, Giuseppina RASPAGLIO, Silvia PRISLEI, Daniela GALLO, Enrica MARTINELLI, Franco Oreste RANELLETTI, Gabriella FERRANDINA a Giovanni SCAMBIA, 2005. Class III beta-tubulin overexpression is a prominent mechanism of paclitaxel resistance in ovarian cancer patients. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. **11**(1), 298–305. ISSN 1078-0432.

MURDOCH, W. J., C. J. MURPHY, E. A. VAN KIRK a Y. SHEN, 2010. Mechanisms and pathobiology of ovulation. *Society of Reproduction and Fertility Supplement* [online]. **67**, 189–201. ISSN 1747-3403. Dostupné z: doi:10.7313/upo9781907284991.017

MURPHY, B. J., K. R. LADEROUTE, R. J. CHIN a R. M. SUTHERLAND, 1994. Metallothionein IIA is up-regulated by hypoxia in human A431 squamous carcinoma cells. *Cancer Research*. **54**(22), 5808–5810. ISSN 0008-5472.

MYINT, Khine, Yan LI, James PAXTON a Mark MCKEAGE, 2015. Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2) Mediated Transport of Oxaliplatin-Derived Platinum in Membrane Vesicles. *PloS One* [online]. **10**(7), e0130727. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0130727

NAKAMURA, Koji, Kenjiro SAWADA, Mayuko MIYAMOTO, Yasuto KINOSE, Akihiko YOSHIMURA, Kyoso ISHIDA, Masaki KOBAYASHI, Aasa SHIMIZU, Erika NAKATSUKA, Kae HASHIMOTO, Seiji MABUCHI a Tadashi KIMURA, 2019. Downregulation of miR-194-5p induces paclitaxel resistance in ovarian cancer cells by altering MDM2 expression. *Oncotarget* [online]. **10**(6), 673–683. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.26586

NANAYAKKARA, Amila K., Courtney A. FOLLIT, Gang CHEN, Noelle S. WILLIAMS, Pia D. VOGEL a John G. WISE, 2018. Targeted inhibitors of P-glycoprotein increase chemotherapeutic-induced mortality of multidrug resistant tumor cells. *Scientific Reports* [online]. **8**(1), 967. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-19325-x

NELSON, David R., 2018. Cytochrome P450 diversity in the tree of life. *Biochimica et biophysica acta* [online]. **1866**(1), 141–154. ISSN 0006-3002. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbapap.2017.05.003

NĚMCOVÁ-FÜRSTOVÁ, Vlasta, Dana KOPPEROVÁ, Kamila BALUŠÍKOVÁ, Marie EHRlichOVÁ, Veronika BRYNYCHOVÁ, Radka VÁCLAVÍKOVÁ, Petr DANIEL, Pavel SOUČEK a Jan KOVÁŘ, 2016. Characterization of acquired paclitaxel resistance of breast cancer cells and involvement of ABC transporters. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. **310**, 215–228. ISSN 1096-0333. Dostupné z: doi:10.1016/j.taap.2016.09.020

NEOPHYTOU, Christiana M., Ioannis P. TROUGAKOS, Nuray ERIN a Panagiotis PAPAGEORGIS, 2021. Apoptosis Deregulation and the Development of Cancer Multi-Drug Resistance. *Cancers* [online]. **13**(17), 4363. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers13174363

NING, Tao, Jialu LI, Yi HE, Haiyang ZHANG, Xinyi WANG, Ting DENG, Rui LIU, Hongli LI, Ming BAI, Qian FAN, Kegan ZHU, Guoguang YING a Yi BA, 2021. Exosomal miR-208b related with oxaliplatin resistance promotes Treg expansion in colorectal cancer. *Molecular Therapy* [online]. **29**(9), 2723–2736. ISSN 1525-0016, 1525-0024. Dostupné z: doi:10.1016/j.ymthe.2021.04.028

NJIAJU, Uchenna O., Eric R. GAMAZON, Lidija K. GORSIC, Shannon M. DELANEY, Heather E. WHEELER, Hae Kyung IM a M. Eileen DOLAN, 2012. Whole Genome Studies Identify Solute Carrier Transporters in Cellular Susceptibility to Paclitaxel. *Pharmacogenetics and Genomics* [online]. **22**(7), 498–507. ISSN 1744-6872. Dostupné z: doi:10.1097/FPC.0b013e328352f436

NOBILI, Stefania, Cristina NAPOLI, Ida LANDINI, Maria MORGANTI, Fabio CIANCHI, Rosa VALANZANO, Francesco TONELLI, Camillo CORTESINI, Teresita MAZZEI a Enrico MINI, 2011. Identification of potential pharmacogenomic markers of clinical efficacy of 5-fluorouracil in colorectal cancer. *International Journal of Cancer* [online]. **128**(8), 1935–1945. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.25514

NOGALES, Eva, 2000. Structural Insights into Microtubule Function. *Annual Review of Biochemistry* [online]. **69**(1), 277–302. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.biochem.69.1.277

NOLL, Elisa M., Christian EISEN, Albrecht STENZINGER, Elisa ESPINET, Alexander MUCKENHUBER, Corinna KLEIN, Vanessa VOGEL, Bernd KLAUS, Wiebke NADLER, Christoph RÖSLI, Christian LUTZ, Michael KULKE, Jan ENGELHARDT, Franziska M. ZICKGRAF, Octavio ESPINOSA, Matthias SCHLESNER, Xiaoqi JIANG, Annette KOPPSCHNEIDER, Peter NEUHAUS, Marcus BAHRA, Bruno V. SINN, Roland EILS, Nathalia A. GIESE, Thilo HACKERT, Oliver STROBEL, Jens WERNER, Markus W. BÜCHLER, Wilko WEICHERT, Andreas TRUMPP a Martin R. SPRICK, 2016. CYP3A5 mediates basal and acquired therapy resistance in different subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nature Medicine* [online]. **22**(3), 278–287. ISSN 1546-170X. Dostupné z: doi:10.1038/nm.4038

NOSKOVÁ V., HAJDÚCH M., MIHÁL V., CWIERTKA K. (2000): Mechanismy mnohočetné lékové rezistence a jejich význam pro klinickou praxi, *Klinická onkologie*, **13**, 10-17

OJIMA, I., J. C. SLATER, E. MICHAUD, S. D. KUDUK, P. Y. BOUNAUD, P. VRIGNAUD, M. C. BISSERY, J. M. VEITH, P. PERA a R. J. BERNACKI, 1996. Syntheses and structure-activity relationships of the second-generation antitumor taxoids: exceptional activity against drug-resistant cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. **39**(20), 3889–3896. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/jm9604080

OJIMA, Iwao a Manisha DAS, 2009. Recent Advances in the Chemistry and Biology of New Generation Taxoids. *Journal of natural products* [online]. **72**(3), 554–565. ISSN 0163-3864. Dostupné z: doi:10.1021/np8006556

OJIMA, Iwao, Jin CHEN, Liang SUN, Christopher P. BORELLA, Tao WANG, Michael L. MILLER, Songnian LIN, Xudong GENG, Larisa KUZNETSOVA, Chuanxing QU, David GALLAGER, Xianrui ZHAO, Ilaria ZANARDI, Shujun XIA, Susan B. HORWITZ, Jon MALLENT-ST. CLAIR, Jennifer L. GUERRIERO, Dafna BAR-SAGI, Jean M. VEITH, Paula PERA a Ralph J. BERNACKI, 2008. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New-Generation Taxoids. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. **51**(11), 3203–3221. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/jm800086e

OJIMA, Iwao, Anushree KAMATH a Joshua D. SEITZ, 2014. Taxol, Taxoids, and Related Taxanes. In: *Natural Products in Medicinal Chemistry* [online]. B.m.: John Wiley & Sons, Ltd, s. 127–180 [vid. 2022-07-24]. ISBN 978-3-527-67654-5. Dostupné z: doi:10.1002/9783527676545.ch04

OJIMA, Iwao, Brendan LICHTENTHAL, Siyeon LEE, Changwei WANG a Xin WANG, 2016. Taxane anticancer agents: a patent perspective. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* [online]. **26**(1), 1–20. ISSN 1744-7674. Dostupné z: doi:10.1517/13543776.2016.1111872

OKABE, Mitsunori, Gergely SZAKÁCS, Mark A. REIMERS, Toshihiro SUZUKI, Matthew D. HALL, Takaaki ABE, John N. WEINSTEIN a Michael M. GOTTESMAN, 2008. Profiling SLCO and SLC22 genes in the NCI-60 cancer cell lines to identify drug uptake transporters. *Molecular Cancer Therapeutics* [online]. **7**(9), 3081–3091. ISSN 1535-7163. Dostupné z: doi:10.1158/1535-7163.MCT-08-0539

OKONECHNIKOV, Konstantin, Ana CONESA a Fernando GARCÍA-ALCALDE, 2015. Qualimap 2: advanced multi-sample quality control for high-throughput sequencing data. *Bioinformatics* [online]. btv566. ISSN 1367-4803, 1460-2059. Dostupné z: doi:10.1093/bioinformatics/btv566

OLIVERIUS, M., D. FLASAROVA, B. MOHELNIKOVA-DUCHONOVA, M. EHRLICHOVA, V. HLAVAC, M. KOCIK, O. STROUHAL, P. DVORAK, I. OJIMA a P. SOUCEK, 2019. KRAS pathway expression changes in pancreatic cancer models by conventional and experimental taxanes. *Mutagenesis* [online]. **34**(5–6), 403–411. ISSN 1464-3804. Dostupné z: doi:10.1093/mutage/gez021

OLSEN, Catherine M., Adèle C. GREEN, David C. WHITEMAN, Shahram SADEGHI, Fariba KOLAHDOOZ a Penelope M. WEBB, 2007. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* [online]. **43**(4), 690–709. ISSN 0959-8049, 1879-0852. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejca.2006.11.010

OLSON, Oakley C., Hyunjung KIM, Daniela F. QUAIL, Emily A. FOLEY a Johanna A. JOYCE, 2017. Tumor-Associated Macrophages Suppress the Cytotoxic Activity of Antimitotic Agents. *Cell Reports* [online]. **19**(1), 101–113. ISSN 2211-1247. Dostupné z: doi:10.1016/j.celrep.2017.03.038

OSBORNE, Michael J., Luciana COUTINHO DE OLIVEIRA, Laurent VOLPON, Hiba Ahmad ZAHREDDINE a Katherine L.B. BORDEN, 2019. Overcoming drug resistance through the development of selective inhibitors of UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Journal of molecular biology* [online]. **431**(2), 258–272. ISSN 0022-2836. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmb.2018.11.007

OTOVÁ, Berta, Iwao OJIMA, Radka VÁCLAVÍKOVÁ, Jiří HRDÝ, Marie EHRLICHOVÁ, Pavel SOUČEK, Jana VOBOŘILOVÁ, Vlasta NĚMCOVÁ, Ilaria ZANARDI, Stanislav HORSKÝ, Jan KOVÁŘ a Ivan GUT, 2012. Second-generation taxanes effectively suppress subcutaneous rat lymphoma: role of disposition, transport, metabolism, in vitro potency and expression of angiogenesis genes. *Investigational New Drugs* [online]. **30**(3), 991–1002. ISSN 1573-0646. Dostupné z: doi:10.1007/s10637-011-9654-0

ÖZCAN, Önder, Ahmet Korkut BELLI, Esin SAKALLI ÇETIN, Murat KARA, Özgür İlhan ÇELİK, Mehmet KAPLAN, Selami Ilgaz KAYILIOĞLU, Cem DÖNMEZ a Murat POLAT, 2019.

Upregulation of SIRT1 gene in gastric adenocarcinoma. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology* [online]. **30**(4), 326–330. ISSN 2148-5607. Dostupné z: doi:10.5152/tjg.2019.18550

PAL, Dhananjay a Ashim K. MITRA, 2006. MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* [online]. **1**(3), 323–339. ISSN 1557-1904. Dostupné z: doi:10.1007/s11481-006-9034-2

PAN, Guangtao, Yuhan LIU, Luorui SHANG, Fangyuan ZHOU a Shenglan YANG, 2021. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance. *Cancer Communications (London, England)* [online]. **41**(3), 199–217. ISSN 2523-3548. Dostupné z: doi:10.1002/cac2.12138

PANI, Elisabetta, Lovorka STOJIC, Mahmoud EL-SHEMERLY, Josef JIRICNY a Stefano FERRARI, 2007. Mismatch repair status and the response of human cells to cisplatin. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)* [online]. **6**(14), 1796–1802. ISSN 1551-4005. Dostupné z: doi:10.4161/cc.6.14.4472

PARK, David J a Heinz-Josef LENZ, 2006. Determinants of chemosensitivity in gastric cancer. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. **6**(4), Cancer/Immunomodulation, 337–344. ISSN 1471-4892. Dostupné z: doi:10.1016/j.coph.2006.05.002

PARK, Sarah, Chikako SHIMIZU, Tatsu SHIMOYAMA, Masayuki TAKEDA, Masashi ANDO, Tsutomu KOHNO, Noriyuki KATSUMATA, Yoon-Koo KANG, Kazuto NISHIO a Yasuhiro FUJIWARA, 2006. Gene expression profiling of ATP-binding cassette (ABC) transporters as a predictor of the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment* [online]. **99**(1), 9–17. ISSN 0167-6806. Dostupné z: doi:10.1007/s10549-006-9175-2

PARNESS, J. a S. B. HORWITZ, 1981. Taxol binds to polymerized tubulin in vitro. *The Journal of Cell Biology* [online]. **91**(2 Pt 1), 479–487. ISSN 0021-9525. Dostupné z: doi:10.1083/jcb.91.2.479

PATCH, Ann-Marie, Elizabeth L. CHRISTIE, Dariush ETEMADMOGHADAM, Dale W. GARSEED, Joshy GEORGE, Sian FEREDAY, Katia NONES, Prue COWIN, Kathryn ALSOP, Peter J. BAILEY, Karin S. KASSAHN, Felicity NEWELL, Michael C. J. QUINN, Stephen KAZAKOFF, Kelly QUEK, Charlotte WILHELM-BENARTZI, Ed CURRY, Huei San LEONG, Anne HAMILTON, Linda MILESHKIN, George AU-YEUNG, Catherine KENNEDY, Jillian HUNG, Yoke-Eng CHIEW, Paul HARNETT, Michael FRIEDLANDER, Michael QUINN, Jan PYMAN, Stephen CORDNER, Patricia O'BRIEN, Jodie LEDITSCHKE, Greg YOUNG, Kate STRACHAN, Paul WARING, Walid AZAR, Chris MITCHELL, Nadia TRAFICANTE, Joy HENDLEY, Heather THORNE, Mark SHACKLETON, David K. MILLER, Gisela Mir ARNAU, Richard W. TOTHILL, Timothy P. HOLLOWAY, Timothy SEMPLE, Ivon HARLIWONG, Craig NOURSE, Ehsan NOURBAKHSH, Suzanne MANNING, Senel IDRISOGLU, Timothy J. C. BRUXNER, Angelika N. CHRIST, Barsha POUDEL, Oliver HOLMES, Matthew ANDERSON, Conrad LEONARD, Andrew LONIE, Nathan HALL, Scott WOOD, Darrin F. TAYLOR, Qinying XU, J. Lynn FINK, Nick WADDELL, Ronny DRAPKIN, Euan STRONACH, Hani GABRA, Robert BROWN, Andrea JEWELL, Shivashankar H. NAGARAJ, Emma MARKHAM, Peter J. WILSON, Jason ELLUL, Orla MCNALLY, Maria A. DOYLE, Ravikiran VEDURURU, Collin STEWART, Ernst LENGYEL, John V. PEARSON, Nicola WADDELL, Anna DEFAZIO, Sean M. GRIMMOND a David D. L. BOWTELL, 2015. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. *Nature* [online]. **521**(7553), 489–494. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature14410

PAVLÍKOVÁ, Nela, Irena BARTOŇOVÁ, Kamila BALUŠÍKOVÁ, Dana KOPPEROVA, Petr HALADA a Jan KOVÁŘ, 2015. Differentially expressed proteins in human MCF-7 breast cancer cells sensitive and resistant to paclitaxel. *Experimental Cell Research* [online]. **333**(1), 1–10. ISSN 1090-2422. Dostupné z: doi:10.1016/j.yexcr.2014.12.005

PAVLIKOVA, Nela, Irena BARTONOVA, Lucia DINCAKOVA, Petr HALADA a Jan KOVAR, 2014. Differentially expressed proteins in human breast cancer cells sensitive and resistant to paclitaxel. *International Journal of Oncology* [online]. **45**(2), 822–830. ISSN 1791-2423. Dostupné z: doi:10.3892/ijo.2014.2484

PEČINA-ŠLAUS, Nives, Anja KAFKA, Iva SALAMON a Anja BUKOVAC, 2020. Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences* [online]. **7** [vid. 2022-06-22]. ISSN 2296-889X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmolb.2020.00122>

PENSON, Richard T., Esther OLIVA, Steven J. SKATES, Tina GLYPTIS, Arlan F. FULLER, Annkathryn GOODMAN a Michael V. SEIDEN, 2004. Expression of multidrug resistance-1 protein inversely correlates with paclitaxel response and survival in ovarian cancer patients: a study in serial samples. *Gynecologic Oncology* [online]. **93**(1), 98–106. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2003.11.053

PERLAND, Emelie a Robert FREDRIKSSON, 2017. Classification Systems of Secondary Active Transporters. *Trends in Pharmacological Sciences* [online]. **38**(3), 305–315. ISSN 1873-3735. Dostupné z: doi:10.1016/j.tips.2016.11.008

PERRONE, Francesco, Gustavo BALDASSARRE, Stefano INDRACCOLO, Simona SIGNORIELLO, Gennaro CHIAPPETTA, Franca ESPOSITO, Gabriella FERRANDINA, Renato FRANCO, Delia MEZZANZANICA, Maura SONEGO, Elisabetta ZULATO, Gian F. ZANNONI, Vincenzo CANZONIERI, Giovanni SCAMBIA, Roberto SORIO, Antonella SAVARESE, Enrico BREDI, Paolo SCOLLO, Antonella FERRO, Stefano TAMBERI, Antonio FEBBRARO, Donato NATALE, Massimo Di MAIO, Daniela CALIFANO, Giosuè SCOGNAMIGLIO, Domenica LORUSSO, Silvana CANEVARI, Simona LOSITO, Ciro GALLO a Sandro PIGNATA, 2016. Biomarker analysis of the MITO2 phase III trial of first-line treatment in ovarian cancer: predictive value of DNA-PK and phosphorylated ACC. *Oncotarget* [online]. **7**(45), 72654–72661. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.12056

PIDSLEY, Ruth, Elena ZOTENKO, Timothy J. PETERS, Mitchell G. LAWRENCE, Gail P. RISBRIDGER, Peter MOLLOY, Susan VAN DJIK, Beverly MUHLHAUSLER, Clare STIRZAKER a Susan J. CLARK, 2016. Critical evaluation of the Illumina MethylationEPIC BeadChip microarray for whole-genome DNA methylation profiling. *Genome Biology* [online]. **17**(1), 208. ISSN 1474-760X. Dostupné z: doi:10.1186/s13059-016-1066-1

PIETRAGALLA, Antonella, Martina ARCIERI, Claudia MARCHETTI, Giovanni SCAMBIA a Anna FAGOTTI, 2020. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *International Journal of Gynecologic Cancer* [online]. **30**(11) [vid. 2022-03-28]. ISSN 1048-891X, 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1136/ijgc-2020-001556

PLOUSSARD, Guillaume, Stéphane TERRY, Pascale MAILLÉ, Yves ALLORY, Nanor SIRAB, Laurence KHEUANG, Pascale SOYEUX, Nathalie NICOLAIEW, Estelle COPPOLANI, Bernard PAULE, Laurent SALOMON, Stéphane CULINE, Ralph BUTTYAN, Francis VACHEROT a Alexandre DE LA TAILLE, 2010. Class III beta-tubulin expression predicts prostate tumor aggressiveness and patient response to docetaxel-based chemotherapy. *Cancer Research* [online]. **70**(22), 9253–9264. ISSN 1538-7445. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-1447



PRAT, Jaime a FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY, 2015. Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Cancer* [online]. **121**(19), 3452–3454. ISSN 1097-0142. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.29524

PUCCI, Perla, Erik VENALAINEN, Ilaria ALBORELLI, Luca QUAGLIATA, Cheryl HAWKES, Rebecca MATHER, Ignacio ROMERO, Sushilaben H. RIGAS, Yuzhuo WANG a Francesco CREA, 2020. LncRNA HORAS5 promotes taxane resistance in castration-resistant prostate cancer via a BCL2A1-dependent mechanism. *Epigenomics* [online]. **12**(13), 1123–1138. ISSN 1750-192X. Dostupné z: doi:10.2217/epi-2019-0316

PUJADE-LAURAINÉ, E. a P. COMBE, 2016. Recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology* [online]. **27**, i63–i65. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdw079

PUJADE-LAURAINÉ, Eric, Keiichi FUJIWARA, Jonathan A. LEDERMANN, Amit M. OZA, Rebecca KRISTELEIT, Isabelle-Laure RAY-COQUARD, Gary E. RICHARDSON, Cristiana SESSA, Kan YONEMORI, Susana BANERJEE, Alexandra LEARY, Anna V. TINKER, Kyung Hae JUNG, Radoslaw MADRY, Sang-Yoon PARK, Charles K. ANDERSON, Fabian ZOHREN, Ross A. STEWART, Caimiao WEI, Samuel S. DYCHTER a Bradley J. MONK, 2021. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* [online]. **22**(7), 1034–1046. ISSN 1470-2045, 1474-5488. Dostupné z: doi:10.1016/S1470-2045(21)00216-3

PURDIE, David M., Christopher J. BAIN, Victor SISKIND, Penelope M. WEBB a Adèle C. GREEN, 2003. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer* [online]. **104**(2), 228–232. ISSN 1097-0215. Dostupné z: doi:10.1002/ijc.10927

RAY-COQUARD, Isabelle, Patricia PAUTIER, Sandro PIGNATA, David PÉROL, Antonio GONZÁLEZ-MARTÍN, Regina BERGER, Keiichi FUJIWARA, Ignace VERGOTE, Nicoletta COLOMBO, Johanna MÄENPÄÄ, Frédéric SELLE, Jalid SEHOULI, Domenica LORUSSO, Eva M. GUERRA ALÍA, Alexander REINTHALLER, Shoji NAGAO, Claudia LEFEUVRE-PLESSE, Ulrich CANZLER, Giovanni SCAMBIA, Alain LORTHOLARY, Frederik MARMÉ, Pierre COMBE, Nikolaus DE GREGORIO, Manuel RODRIGUES, Paul BUDERATH, Coraline DUBOT, Alexander BURGESS, Benoît YOU, Eric PUJADE-LAURAINÉ a Philipp HARTER, 2019. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. **381**(25), 2416–2428. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1911361

REARDON, J. T., A. VAISMAN, S. G. CHANEY a A. SANCAR, 1999. Efficient nucleotide excision repair of cisplatin, oxaliplatin, and Bis-aceto-ammine-dichloro-cyclohexylamine-platinum(IV) (JM216) platinum intrastrand DNA diadducts. *Cancer Research*. **59**(16), 3968–3971. ISSN 0008-5472.

REID, Brett M., Jennifer B. PERMUTH a Thomas A. SELLERS, 2017. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biology & Medicine* [online]. **14**(1), 9–32. ISSN 2095-3941. Dostupné z: doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084

RIDDER, Dirk Andreas, Mario SCHINDELDECKER, Arndt WEINMANN, Kristina BERNDT, Lana URBANSKY, Hagen Roland WITZEL, Stefan HEINRICH, Wilfried ROTH a Beate Katharina STRAUB, 2021. Key Enzymes in Pyrimidine Synthesis, CAD and CPS1, Predict Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers* [online]. **13**(4). ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers13040744

RITCHIE, Matthew E., Belinda PHIPSON, Di WU, Yifang HU, Charity W. LAW, Wei SHI a Gordon K. SMYTH, 2015. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and

microarray studies. *Nucleic Acids Research* [online]. **43**(7), e47–e47. ISSN 1362-4962, 0305-1048. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gkv007

ROBEY, Robert W., Orsolya POLGAR, John DEEKEN, Kin Wah TO a Susan E. BATES, 2007. ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance. *Cancer and Metastasis Reviews* [online]. **26**(1), 39–57. ISSN 1573-7233. Dostupné z: doi:10.1007/s10555-007-9042-6

ROHENA, Cristina C. a Susan L. MOOBERRY, 2014. Recent progress with microtubule stabilizers: new compounds, binding modes and cellular activities. *Natural Product Reports* [online]. **31**(3), 335–355. ISSN 1460-4752. Dostupné z: doi:10.1039/c3np70092e

ROJAS, Veronica, Kim M. HIRSHFIELD, Shridar GANESAN a Lorna RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, 2016. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **17**(12) [vid. 2020-07-26]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms17122113

ROSEN, Michael N, Rachel A GOODWIN a Michael M VICKERS, 2021. BRCA mutated pancreatic cancer: A change is coming. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **27**(17), 1943–1958. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v27.i17.1943

RYU, Jeong-Seon, Yun-Chul HONG, Hye-Seung HAN, Jong-Eun LEE, Sook KIM, Young-Mee PARK, Young-Chul KIM a Tae-Sook HWANG, 2004. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* [online]. **44**(3), 311–316. ISSN 0169-5002. Dostupné z: doi:10.1016/j.lungcan.2003.11.019

SAFAEI, Roohangiz, Shinji OTANI, Barrett J. LARSON, Michael L. RASMUSSEN a Stephen B. HOWELL, 2008. Transport of cisplatin by the copper efflux transporter ATP7B. *Molecular Pharmacology* [online]. **73**(2), 461–468. ISSN 1521-0111. Dostupné z: doi:10.1124/mol.107.040980

SAKURIKAR, Nandini, Joshua M. EICHHORN a Timothy C. CHAMBERS, 2012. Cyclin-dependent kinase-1 (Cdk1)/cyclin B1 dictates cell fate after mitotic arrest via phosphoregulation of antiapoptotic Bcl-2 proteins. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **287**(46), 39193–39204. ISSN 1083-351X. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M112.391854

SALMINEN, Liina, Kamlesh GIDWANI, Seija GRËNMAN, Olli CARPËN, Sakari HIETANEN, Kim PETTERSSON, Kaisa HUHTINEN a Johanna HYNINEN, 2020. HE4 in the evaluation of tumor load and prognostic stratification of high grade serous ovarian carcinoma. *Acta Oncologica* [online]. **59**(12), 1461–1468. ISSN 0284-186X. Dostupné z: doi:10.1080/0284186X.2020.1827157

SCOTTO, Kathleen W., June L. BIEDLER a Peter W. MELERA, 1986. Amplification and Expression of Genes Associated with Multidrug Resistance in Mammalian Cells. *Science* [online]. **232**(4751), 751–755. Dostupné z: doi:10.1126/science.2421411

SEBOROVA, Karolina, Alzbeta KLOUDOVA-SPALENKOVA, Kamila KOUCKA, Petr HOLY, Marie EHRlichova, Changwei WANG, Iwao OJIMA, Iveta VOLESKA, Petr DANIEL, Kamila BALUSIKOVA, Michael JELINEK, Jan KOVAR, Lukas ROB, Martin HRUDA, Marcela MRHALOVA, Pavel SOUCEK a Radka VACLAVIKOVA, 2022. The Role of TRIP6, ABCC3 and CPS1 Expression in Resistance of Ovarian Cancer to Taxanes. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **23**(1), 73. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms23010073

SEDLÁKOVÁ, Iva, Jan LACO, Kateřina CALTOVÁ, Miroslav ČERVINKA, Jindřich TOŠNER, Adam ŘEZÁČ a Jiří ŠPAČEK, 2015. Clinical significance of the resistance proteins LRP, Pgp,

MRP1, MRP3, and MRP5 in epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society* [online]. **25**(2), 236–243. ISSN 1525-1438. Dostupné z: doi:10.1097/IGC.0000000000000354

SEITZ, Joshua D., Jacob G. VINEBERG, Evan HERLIHY, Bora PARK, Eduard MELIEF a Iwao OJIMA, 2015. Design, synthesis and biological evaluation of a highly-potent and cancer cell selective folate-taxoid conjugate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [online]. **23**(9), 2187–2194. ISSN 1464-3391. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmc.2015.02.057

SERPICO, Angela Flavia a Domenico GRIECO, 2020. Recent advances in understanding the role of Cdk1 in the Spindle Assembly Checkpoint. *F1000Research* [online]. **9**, F1000 Faculty Rev-57. ISSN 2046-1402. Dostupné z: doi:10.12688/f1000research.21185.1

SHALLI, Kawan, Iain BROWN, Steven D. HEYS a Andrew C. SCHOFIELD, 2005. Alterations of beta-tubulin isotypes in breast cancer cells resistant to docetaxel. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* [online]. **19**(10), 1299–1301. ISSN 1530-6860. Dostupné z: doi:10.1096/fj.04-3178fje

SHEN, D.-W., A. FOJO, J. E. CHIN, I. B. RONINSON, N. RICHERT, I. PASTAN a M. M. GOTTESMAN, 1986. Human Multidrug-Resistant Cell Lines: Increased *mdr1* Expression Can Precede Gene Amplification. *Science* [online]. **232**(4750), 643–645. Dostupné z: doi:10.1126/science.3457471

SHEN, Yao a Zhipeng YAN, 2021. Systematic prediction of drug resistance caused by transporter genes in cancer cells. *Scientific Reports* [online]. **11**(1), 7400. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-021-86921-9

SHI, Cong a Min WANG, 2018. LINC01118 Modulates Paclitaxel Resistance of Epithelial Ovarian Cancer by Regulating miR-134/ABCC1. *Medical Science Monitor* [online]. **24**, 8831–8839. ISSN 1234-1010, 1643-3750. Dostupné z: doi:10.12659/MSM.910932

SHOU, M., M. MARTINET, K. R. KORZEKWA, K. W. KRAUSZ, F. J. GONZALEZ a H. V. GELBOIN, 1998. Role of human cytochrome P450 3A4 and 3A5 in the metabolism of taxotere and its derivatives: enzyme specificity, interindividual distribution and metabolic contribution in human liver. *Pharmacogenetics* [online]. **8**(5), 391–401. ISSN 0960-314X. Dostupné z: doi:10.1097/00008571-199810000-00004

SCHIFF, P B a S B HORWITZ, 1980. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **77**(3), 1561–1565. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.77.3.1561

SCHIFF, Peter B., Jane FANT a Susan B. HORWITZ, 1979. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* [online]. **277**(5698), 665–667. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/277665a0

SCHMIDT, M., A. BACHHUBER, A. VICTOR, E. STEINER, M. MAHLKE, H. A. LEHR, H. PILCH, W. WEIKEL a P. G. KNAPSTEIN, 2003. p53 expression and resistance against paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* [online]. **129**(5), 295–302. ISSN 0171-5216. Dostupné z: doi:10.1007/s00432-003-0430-1

SI, Wengong, Jiaying SHEN, Huilin ZHENG a Weimin FAN, 2019. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance. *Clinical Epigenetics* [online]. **11**(1), 25. ISSN 1868-7083. Dostupné z: doi:10.1186/s13148-018-0587-8

SINGHAL, Sharad S., Sushma YADAV, Cherice ROTH a Jyotsana SINGHAL, 2009. RLIP76: A novel glutathione-conjugate and multi-drug transporter. *Biochemical Pharmacology* [online]. **77**(5), 761–769. ISSN 0006-2952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2008.10.006

SKARKE, Carsten, Marwan JARRAR, Helmut SCHMIDT, Gerold KAUERT, Michael LANGER, Gerd GEISLINGER a Jörn LÖTSCH, 2003. Effects of ABCB1 (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* [online]. **13**(11), 651–660. ISSN 0960-314X. Dostupné z: doi:10.1097/00008571-200311000-00001

SMITH, A. J., A. VAN HELVOORT, G. VAN MEER, K. SZABO, E. WELKER, G. SZAKACS, A. VARADI, B. SARKADI a P. BORST, 2000. MDR3 P-glycoprotein, a phosphatidylcholine translocase, transports several cytotoxic drugs and directly interacts with drugs as judged by interference with nucleotide trapping. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **275**(31), 23530–23539. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M909002199

SMITH, Nicola F., Milin R. ACHARYA, Neil DESAI, William D. FIGG a Alex SPARREBOOM, 2005. Identification of OATP1B3 as a high-affinity hepatocellular transporter of paclitaxel. *Cancer Biology & Therapy* [online]. **4**(8), 815–818. ISSN 1538-4047. Dostupné z: doi:10.4161/cbt.4.8.1867

SMOTER, Marta, Lubomir BODNAR, Renata DUCHNOWSKA, Rafał STEC, Bartłomiej GRALA a Cezary SZCZYLIK, 2011. The role of Tau protein in resistance to paclitaxel. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [online]. **68**(3), 553–557. ISSN 0344-5704. Dostupné z: doi:10.1007/s00280-011-1696-7

SMOTER, Marta, Lubomir BODNAR, Bartłomiej GRALA, Rafał STEC, Krystyna ZIENIUK, Wojciech KOZŁOWSKI a Cezary SZCZYLIK, 2013. Tau protein as a potential predictive marker in epithelial ovarian cancer patients treated with paclitaxel/platinum first-line chemotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR* [online]. **32**(1), 25. ISSN 0392-9078. Dostupné z: doi:10.1186/1756-9966-32-25

SOBUE, Sayaka, Naoki MIZUTANI, Yuka AOYAMA, Yoshiyuki KAWAMOTO, Motoshi SUZUKI, Yoshinori NOZAWA, Masatoshi ICHIHARA a Takashi MURATE, 2016. Mechanism of paclitaxel resistance in a human prostate cancer cell line, PC3-PR, and its sensitization by cabazitaxel. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. **479**(4), 808–813. ISSN 0006-291X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2016.09.128

SOEJIMA, Hidenobu, Wei ZHAO a Tsunehiro MUKAI, 2005. Epigenetic silencing of the MGMT gene in cancer. *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie Et Biologie Cellulaire* [online]. **83**(4), 429–437. ISSN 0829-8211. Dostupné z: doi:10.1139/o05-140

SONG, Qingkun, Xinna ZHOU, Jing YU, Ningning DONG, Xiaoli WANG, Huabing YANG, Jun REN a H. KIM LYERLY, 2015. The prognostic values of CYP2B6 genetic polymorphisms and metastatic sites for advanced breast cancer patients treated with docetaxel and thiotepa. *Scientific Reports* [online]. **5**(1), 16775. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep16775

SOUCEK, Pavel, Pavel ANZENBACHER, Ivana SKOUMALOVÁ a Michal DVORÁK, 2005. Expression of cytochrome P450 genes in CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cells (Dayton, Ohio)* [online]. **23**(9), 1417–1422. ISSN 1066-5099. Dostupné z: doi:10.1634/stemcells.2005-0066

SOUZA, Paloma S., James P. MADIGAN, Jean-Pierre GILLET, Khyati KAPOOR, Suresh V. AMBUDKAR, Raquel C. MAIA, Michael M. GOTTESMAN a King Leung FUNG, 2015. Expression of the multidrug transporter P-glycoprotein is inversely related to that of apoptosis-

associated endogenous TRAIL. *Experimental Cell Research* [online]. **336**(2), 318–328. ISSN 1090-2422. Dostupné z: doi:10.1016/j.yexcr.2015.06.005

SPROWL, JA, V GREGORC, C LAZZARI, RH MATHIJSEN, WJ LOOS a A SPARREBOOM, 2012. Association of ABCC2 polymorphisms with cisplatin disposition and efficacy. *Clinical pharmacology and therapeutics* [online]. **91**(6), 1022–1026. ISSN 0009-9236. Dostupné z: doi:10.1038/clpt.2011.330

SRIVASTAVA, Rakesh K., Carl Y. SASAKI, J. Marie HARDWICK a Dan L. LONGO, 1999. Bcl-2-Mediated Drug Resistance. *The Journal of Experimental Medicine*. **190**(2), 253–266. ISSN 0022-1007.

STEINBACH, Daniel, Jean-Pierre GILLET, Axel SAUERBREY, Bernd GRUHN, Kristin DAWCZYNSKI, Vincent BERTHOLET, Françoise DE LONGUEVILLE, Felix ZINTL, Jose REMACLE a Thomas EFFERTH, 2006. ABCA3 as a possible cause of drug resistance in childhood acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* [online]. **12**(14 Pt 1), 4357–4363. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2587

STERNBERG, Cora N., Iwona A. SKONECZNA, Daniel CASTELLANO, Christine THEODORE, Normand BLAIS, Eric VOOG, Joaquim BELLMUNT, Frank PETERS, Solenn LE-GUENNEC, Linda CERBONE, Marie-Laure RISSE a Jean-Pascal MACHIELS, 2013. Larotaxel with Cisplatin in the First-Line Treatment of Locally Advanced/Metastatic Urothelial Tract or Bladder Cancer: A Randomized, Active-Controlled, Phase III Trial (CILAB). *Oncology* [online]. **85**(4), 208–215. ISSN 0030-2414, 1423-0232. Dostupné z: doi:10.1159/000354085

STOVER, Elizabeth H., Maria B. BACO, Ofir COHEN, Yvonne Y. LI, Elizabeth L. CHRISTIE, Mukta BAGUL, Amy GOODALE, Yenarae LEE, Sasha PANTEL, Matthew G. REES, Guo WEI, Adam G. PRESSER, Maya K. GELBARD, Weiqun ZHANG, Ioannis K. ZERVANTONAKIS, Patrick D. BHOLA, Jeremy RYAN, Jennifer L. GUERRIERO, Joan MONTERO, Felice J. LIANG, Andrew D. CHERNIACK, Federica PICCIONI, Ursula A. MATULONIS, David D. L. BOWTELL, Kristopher A. SAROSIEK, Anthony LETAI, Levi A. GARRAWAY, Cory M. JOHANNESSEN a Matthew MEYERSON, 2019. Pooled genomic screens identify anti-apoptotic genes as targetable mediators of chemotherapy resistance in ovarian cancer. *Molecular cancer research : MCR* [online]. **17**(11), 2281–2293. ISSN 1541-7786. Dostupné z: doi:10.1158/1541-7786.MCR-18-1243

STROBEL, Thomas, Linda SWANSON, Stanley KORSMEYER a Stephen A. CANNISTRA, 1996. BAX enhances paclitaxel-induced apoptosis through a p53-independent pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **93**(24), 14094–14099. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.93.24.14094

STRONACH, Euan A., Michelle CHEN, Elaina N. MAGINN, Roshan AGARWAL, Gordon B. MILLS, Harpreet WASAN a Hani GABRA, 2011. DNA-PK Mediates AKT Activation and Apoptosis Inhibition in Clinically Acquired Platinum Resistance. *Neoplasia* [online]. **13**(11), 1069-1075. ISSN 14765586. Dostupné z: doi:10.1593/neo.111032

SU, Dan, Stephanie M. SMITH, Mario PRETI, Peter SCHWARTZ, Thomas J. RUTHERFORD, Guido MENATO, Saverio DANESE, Shenglin MA, Herbert YU a Dionyssios KATSAROS, 2009. Stathmin and tubulin expression and survival of ovarian cancer patients receiving platinum treatment with and without paclitaxel. *Cancer* [online]. **115**(11), 2453–2463. ISSN 1097-0142. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.24282

SU, Wen-Pin, Ya-Chin LO, Jin-Jou YAN, I-Chuang LIAO, Pei-Jane TSAI, Hao-Chen WANG, Hsuan-Heng YEH, Chien-Chung LIN, Helen H. W. CHEN, Wu-Wei LAI a Wu-Chou SU, 2012.

Mitochondrial uncoupling protein 2 regulates the effects of paclitaxel on Stat3 activation and cellular survival in lung cancer cells. *Carcinogenesis* [online]. **33**(11), 2065–2075. ISSN 1460-2180. Dostupné z: doi:10.1093/carcin/bgs253

SUDO, Tamotsu, Masayuki NITTA, Hideyuki SAYA a Naoto T. UENO, 2004. Dependence of paclitaxel sensitivity on a functional spindle assembly checkpoint. *Cancer Research* [online]. **64**(7), 2502–2508. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.can-03-2013

SUN, Gang, Le YANG, Chao DONG, Bin MA, Meihui SHAN a Binlin MA, 2017. PRKDC regulates chemosensitivity and is a potential prognostic and predictive marker of response to adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oncology Reports* [online]. **37**(6), 3536–3542. ISSN 1021-335X, 1791-2431. Dostupné z: doi:10.3892/or.2017.5634

SUN, Hengzi, Dongyan CAO, Xiangwen MA, Jiabin YANG, Peng PENG, Mei YU, Huimei ZHOU, Ying ZHANG, Lei LI, Xiao HUO a Keng SHEN, 2019. Identification of a Prognostic Signature Associated With DNA Repair Genes in Ovarian Cancer. *Frontiers in Genetics* [online]. **10**, 839. ISSN 1664-8021. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2019.00839

SUN, Ruifang, Zhigang LIU, Lumin WANG, Weidong LV, Jia LIU, Caixia DING, Yong YUAN, Guangyan LEI a Changfu XU, 2015. Overexpression of stathmin is resistant to paclitaxel treatment in patients with non-small cell lung cancer. *Tumor Biology* [online]. **36**(9), 7195–7204. ISSN 1423-0380. Dostupné z: doi:10.1007/s13277-015-3361-y

SUNG, Hyuna, Jacques FERLAY, Rebecca L. SIEGEL, Mathieu LAVERSANNE, Isabelle SOERJOMATARAM, Ahmedin JEMAL a Freddie BRAY, 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. **71**(3), 209–249. ISSN 0007-9235, 1542-4863. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21660

SURI, Arpita, Vanamail PERUMAL, Prajwal AMMALI, Varsha SURYAN a Sanjiv Kumar BANSAL, 2021. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Scientific Reports* [online]. **11**(1), 17308. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-021-96552-9

SUROWIAK, Paweł, Verena MATERNA, Carsten DENKERT, Irina KAPLENKO, Marek SPACZYŃSKI, Manfred DIETEL, Maciej ZABEL a Hermann LAGE, 2006. Significance of cyclooxygenase 2 and MDR1/P-glycoprotein coexpression in ovarian cancers. *Cancer Letters* [online]. **235**(2), 272–280. ISSN 0304-3835. Dostupné z: doi:10.1016/j.canlet.2005.04.035

SUZUKI, Toshihiro, Nachanun SIRIMANGKALAKITTI, Asami BABA, Ryoko TOYOSHIMA-NAGASAKI, Yuna ENOMOTO, Naoki SAITO a Yuki OGASAWARA, 2022. Characterization of the nucleotide excision repair pathway and evaluation of compounds for overcoming the cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cell lines. *Oncology Reports* [online]. **47**(4), 1–9. ISSN 1021-335X. Dostupné z: doi:10.3892/or.2022.8281

SVOBODA, Martin, Katrin WLCEK, Barbara TAFERNER, Steffen HERING, Bruno STIEGER, Dan TONG, Robert ZEILLINGER, Theresia THALHAMMER a Walter JÄGER, 2011. Expression of organic anion-transporting polypeptides 1B1 and 1B3 in ovarian cancer cells: relevance for paclitaxel transport. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* [online]. **65**(6), 417–426. ISSN 1950-6007. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2011.04.031

SYNOLD, T. W., I. DUSSAULT a B. M. FORMAN, 2001. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nature Medicine* [online]. **7**(5), 584–590. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/87912

TAKANO, Mikiyhis, Yoshifumi OTANI, Minori TANDA, Masashi KAWAMI, Junya NAGAI a Ryoko YUMOTO, 2009. Paclitaxel-resistance conferred by altered expression of efflux and influx transporters for paclitaxel in the human hepatoma cell line, HepG2. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. **24**(5), 418–427. ISSN 1880-0920. Dostupné z: doi:10.2133/dmpk.24.418

TAMAKI, Akina, Caterina IERANO, Gergely SZAKACS, Robert W. ROBEY a Susan E. BATES, 2011. The controversial role of ABC transporters in clinical oncology. *Essays in Biochemistry* [online]. **50**(1), 209–232. ISSN 1744-1358. Dostupné z: doi:10.1042/bse0500209

TAN, Min-Han, Sarmishtha DE, Gurkan BEBEK, Mohammed S. ORLOFF, Robert WESOŁOWSKI, Erinn DOWNS-KELLY, G. Thomas BUDD, George R. STARK a Charis ENG, 2012. Specific kinesin expression profiles associated with taxane resistance in breast cancer. *Breast cancer research and treatment* [online]. **131**(3), 849–858. ISSN 0167-6806. Dostupné z: doi:10.1007/s10549-011-1500-8

TANAKA, K., T. KURATA, Y. FUJISAKA, H. KAWAKAMI, H. HAYASHI, T. COUSIN, W. OKAMOTO, T. KUDOH, T. SATOH a K. NAKAGAWA, 2012. Pharmacokinetics (PK) and Safety of Teseaxel, a Novel Oral Taxane, in Japanese Patients (PTS) with Advanced Solid Tumors. *Annals of Oncology* [online]. **23**, ix167. ISSN 0923-7534, 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1016/S0923-7534(20)33047-7

TEITZ, T., J. M. LAHTI a V. J. KIDD, 2001. Aggressive childhood neuroblastomas do not express caspase-8: an important component of programmed cell death. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)* [online]. **79**(8), 428–436. ISSN 0946-2716. Dostupné z: doi:10.1007/s001090100233

TENG, Yueqiu, Yu-Cui DONG, Zhaoyu LIU, Yan ZOU, Hui XIE, Yu ZHAO, Jun SU, Fenglin CAO, Hua JIN a Huan REN, 2017. DNA methylation-mediated caspase-8 downregulation is associated with anti-apoptotic activity and human malignant glioma grade. *International Journal of Molecular Medicine* [online]. **39**(3), 725–733. ISSN 1107-3756. Dostupné z: doi:10.3892/ijmm.2017.2881

TEODORIDIS, Jens M., Jacqueline HALL, Sharon MARSH, Hilary D. KANNALL, Catriona SMYTH, Jorge CURTO, Nadeem SIDDIQUI, Hani GABRA, Howard L. MCLEOD, Gordon STRATHDEE a Robert BROWN, 2005. CpG island methylation of DNA damage response genes in advanced ovarian cancer. *Cancer Research* [online]. **65**(19), 8961–8967. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1187

TIAN, Hua, Li YAN, Li XIAO-FEI, Sun HAI-YAN, Chen JUAN a Kang SHAN, 2019. Hypermethylation of mismatch repair gene hMSH2 associates with platinum-resistant disease in epithelial ovarian cancer. *Clinical Epigenetics* [online]. **11**(1), 153. ISSN 1868-7075, 1868-7083. Dostupné z: doi:10.1186/s13148-019-0748-4

TOMASOVA, Kristyna, Andrea CUMOVA, Karolina SEBOROVA, Josef HORAK, Kamila KOUČKA, Ludmila VODICKOVA, Radka VACLAVIKOVA a Pavel VODICKA, 2020. DNA Repair and Ovarian Carcinogenesis: Impact on Risk, Prognosis and Therapy Outcome. *Cancers* [online]. **12**(7). ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers12071713

TOPIĆ, E. a J. GLUHAK, 1991. Isolation of restrictible DNA. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry: Journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies*. **29**(5), 327–330. ISSN 0939-4974.

TOSS, Angela, Chiara TOMASELLO, Elisabetta RAZZABONI, Giannina CONTU, Giovanni GRANDI, Angelo CAGNACCI, Russell J. SCHILDER a Laura CORTESI, 2015. Hereditary Ovarian Cancer: Not Only BRCA 1 and 2 Genes. *BioMed Research International* [online]. **2015**, 341723. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2015/341723

TOULEIMAT, Nizar a Jörg TOST, 2012. Complete pipeline for Infinium<sup>®</sup> Human Methylation 450K BeadChip data processing using subset quantile normalization for accurate DNA methylation estimation. *Epigenomics* [online]. **4**(3), 325–341. ISSN 1750-1911, 1750-192X. Dostupné z: doi:10.2217/epi.12.21

TSYGANOV, Matvey M., Marina K. IBRAGIMOVA, Kseniya A. GAPTULBAROVA, Irina A. TSYDENOVA, Daria S. DOLGASHEVA, Evgeniy Y. GARBUKOV, Anastasia A. FROLOVA, Elena M. SLONIMSKAYA a Nikolai LITVYAKOV, 2022. DNA Copy Number Aberrations and Expression of ABC Transporter Genes in Breast Tumour: Correlation with the Effect of Neoadjuvant Chemotherapy and Prognosis of the Disease. *Pharmaceutics* [online]. **14**(5), 948. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics14050948

UEDA, K., C. CARDARELLI, M. M. GOTTESMAN a I. PASTAN, 1987a. Expression of a full-length cDNA for the human „MDR1” gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. **84**(9), 3004–3008. ISSN 0027-8424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.84.9.3004

UEDA, K., D. P. CLARK, C. J. CHEN, I. B. RONINSON, M. M. GOTTESMAN a I. PASTAN, 1987b. The human multidrug resistance (mdr1) gene. cDNA cloning and transcription initiation. *The Journal of Biological Chemistry*. **262**(2), 505–508. ISSN 0021-9258.

USHIJIMA, Rie, Koichi TAKAYAMA, Miiru IZUMI, Taishi HARADA, Yasuhiro HORIUCHI, Junji UCHINO, Nobuyuki HARA a Yoichi NAKANISHI, 2007. Immunohistochemical expression of MRP2 and clinical resistance to platinum-based chemotherapy in small cell lung cancer. *Anticancer Research*. **27**(6C), 4351–4358. ISSN 0250-7005.

V, Shilpa, Rahul BHAGAT, Premalata C S, Pallavi V R a Lakshmi KRISHNAMOORTHY, 2014. Microsatellite instability, promoter methylation and protein expression of the DNA mismatch repair genes in epithelial ovarian cancer. *Genomics* [online]. **104**(4), 257–263. ISSN 1089-8646. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygeno.2014.08.016

VÁCLAVÍKOVÁ, Radka, Stanislav HORSKÝ, Petr SIMEK a Ivan GUT, 2003. Paclitaxel metabolism in rat and human liver microsomes is inhibited by phenolic antioxidants. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* [online]. **368**(3), 200–209. ISSN 0028-1298. Dostupné z: doi:10.1007/s00210-003-0781-9

VACLAVIKOVA, Radka, Pavel SOUCEK, Lenka SVOBODOVA, Pavel ANZENBACHER, Petr SIMEK, F. Peter GUENGERICH a Ivan GUT, 2004. Different in vitro metabolism of paclitaxel and docetaxel in humans, rats, pigs, and minipigs. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* [online]. **32**(6), 666–674. ISSN 0090-9556. Dostupné z: doi:10.1124/dmd.32.6.666

VAIDYANATHAN, Aparajitha, Lynne SAWERS, Anne-Louise GANNON, Probir CHAKRAVARTY, Alison L. SCOTT, Susan E. BRAY, Michelle J. FERGUSON a Gillian SMITH, 2016. ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells. *British Journal of Cancer* [online]. **115**(4), 431–441. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/bjc.2016.203



VAN DER SCHOOR, Lori W. E., Henkjan J. VERKADE, Folkert KUIPERS a Johan W. JONKER, 2015. New insights in the biology of ABC transporters ABCC2 and ABCC3: impact on drug disposition. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* [online]. **11**(2), 273–293. ISSN 1744-7607. Dostupné z: doi:10.1517/17425255.2015.981152

VAN GORP, T., I. CADRON, E. DESPIERRE, A. DAEMEN, K. LEUNEN, F. AMANT, D. TIMMERMAN, B. DE MOOR a I. VERGOTE, 2011. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *British Journal of Cancer* [online]. **104**(5), 863–870. ISSN 1532-1827. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6606092

VERWEIJ, J., M. CLAVEL a B. CHEVALIER, 1994. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* [online]. **5**(6), 495–505. ISSN 0923-7534. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058903

VINEBERG, Jacob G., Tao WANG, Edison S. ZUNIGA a Iwao OJIMA, 2015. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Theranostic Vitamin–Linker–Taxoid Conjugates. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. **58**(5), 2406–2416. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/jm5019115

VISCONTI, Roberta, Rosa DELLA MONICA a Domenico GRIECO, 2016. Cell cycle checkpoint in cancer: a therapeutically targetable double-edged sword. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* [online]. **35**(1), 153. ISSN 1756-9966. Dostupné z: doi:10.1186/s13046-016-0433-9

VIÚDEZ, A., N. RAMÍREZ, I. HERNÁNDEZ-GARCÍA, F. L. CARVALHO, R. VERA a M. HIDALGO, 2014. Nab-paclitaxel: a flattering facelift. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. **92**(3), 166–180. ISSN 1879-0461. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2014.06.001

VOBOŘILOVÁ, Jana, Vlasta NĚMCOVÁ-FÜRSTOVÁ, Jitka NEUBAUEROVÁ, Iwao OJIMA, Ilaria ZANARDI, Ivan GUT a Jan KOVÁŘ, 2011. Cell death induced by novel fluorinated taxanes in drug-sensitive and drug-resistant cancer cells. *Investigational New Drugs* [online]. **29**(3), 411–423. ISSN 1573-0646. Dostupné z: doi:10.1007/s10637-009-9368-8

VODENKOVA, Sona, Tomas BUCHLER, Klara CERVENA, Veronika VESKRNOVA, Pavel VODICKA a Veronika VYMETALKOVA, 2020. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. **206**, 107447. ISSN 1879-016X. Dostupné z: doi:10.1016/j.pharmthera.2019.107447

VULSTEKE, C., A. M. PFEIL, M. SCHWENKGLLENKS, R. PETTENGELL, T. D. SZUCS, D. LAMBRECHTS, M. PEETERS, P. VAN DAM, A. S. DIEUDONNÉ, S. HATSE, P. NEVEN, R. PARIDAENS a H. WILDIERS, 2014. Impact of genetic variability and treatment-related factors on outcome in early breast cancer patients receiving (neo-) adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide, and docetaxel. *Breast Cancer Research and Treatment* [online]. **147**(3), 557–570. ISSN 1573-7217. Dostupné z: doi:10.1007/s10549-014-3105-5

WANG, Changwei, Xin WANG, Yi SUN, Adam K. TAOUIL, Su YAN, Galina I. BOTCHKINA a Iwao OJIMA, 2020. Design, synthesis and SAR study of 3rd-generation taxoids bearing 3-CH<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>O and 3-CHF<sub>2</sub>O groups at the C2-benzoate position. *Bioorganic chemistry* [online]. **95**, 103523. ISSN 0045-2068. Dostupné z: doi:10.1016/j.bioorg.2019.103523

WANG, Junrong, Cong YE, Junbao LIU a Yubo HU, 2018a. UCA1 confers paclitaxel resistance to ovarian cancer through miR-129/ABCB1 axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. **501**(4), 1034–1040. ISSN 1090-2104. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2018.05.104

WANG, Linlin, Fang ZHANG, Jian-Ying CUI, Liang CHEN, Yue-Ting CHEN a Bo-Wen LIU, 2018b. CAFs enhance paclitaxel resistance by inducing EMT through the IL-6/JAK2/STAT3 pathway. *Oncology Reports* [online]. **39**(5), 2081–2090. ISSN 1021-335X. Dostupné z: doi:10.3892/or.2018.6311

WANG, Qinchuan, Xiyong LIU, Chen CHEN, Jida CHEN, Beisi XU, Lini CHEN, Jichun ZHOU, Yasheng HUANG, Wenjun CHEN, Rongyue TENG, Wenhe ZHAO, Lidan JIN, Jun SHEN, Jianguo SHEN, Yun YEN a Linbo WANG, 2021. A predictive signature for oxaliplatin and 5-fluorouracil based chemotherapy in locally advanced gastric cancer. *Translational Oncology* [online]. **14**(1), 100901. ISSN 1936-5233. Dostupné z: doi:10.1016/j.tranon.2020.100901

WANG, T. H., H. S. WANG a Y. K. SOONG, 2000. Paclitaxel-induced cell death: where the cell cycle and apoptosis come together. *Cancer* [online]. **88**(11), 2619–2628. ISSN 0008-543X. Dostupné z: doi:10.1002/1097-0142(20000601)88:11<2619::aid-cnrcr26>3.0.co;2-j

WANG, Wenjing, Yanhua SHI, Jing LI, Wei CUI a Baozhi YANG, 2016. Up-regulation of KIF14 is a predictor of poor survival and a novel prognostic biomarker of chemoresistance to paclitaxel treatment in cervical cancer. *Bioscience Reports* [online]. **36**(2), e00315. ISSN 0144-8463. Dostupné z: doi:10.1042/BSR20150314

WANG, Yan C., Dejan JURIC, Brian FRANCISCO, Ron X. YU, George E. DURAN, Kevin G. CHEN, Xin CHEN a Branimir I. SIKIC, 2006. Regional activation of chromosomal arm 7q with and without gene amplification in taxane-selected human ovarian cancer cell lines. *Genes, Chromosomes and Cancer* [online]. **45**(4), 365–374. ISSN 1098-2264. Dostupné z: doi:10.1002/gcc.20300

WANI, Mansukhlal C., Harold Lawrence TAYLOR, Monroe E. WALL, Philip COGGON a Andrew T. MCPHAIL, 1971. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society* [online]. **93**(9), 2325–2327. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja00738a045

WARD, Andrew, Christopher L. REYES, Jodie YU, Christopher B. ROTH a Geoffrey CHANG, 2007. Flexibility in the ABC transporter MsbA: Alternating access with a twist. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. **104**(48), 19005–19010. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0709388104

WEGMAN, Pia, Sauli ELINGARAMI, John CARSTENSEN, Olle STÅL, Bo NORDENSKJÖLD a Sten WINGREN, 2007. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Research* [online]. **9**(1), R7. ISSN 1465-542X. Dostupné z: doi:10.1186/bcr1640

WEI, Su, Hui LI a Bei ZHANG, 2016. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomedical Reports* [online]. **5**(1), 41–44. ISSN 2049-9434. Dostupné z: doi:10.3892/br.2016.682

WERCK-REICHHART, Danièle a René FEYEREISEN, 2000. Cytochromes P450: a success story. *Genome Biology* [online]. **1**(6), reviews3003.1. ISSN 1474-760X. Dostupné z: doi:10.1186/gb-2000-1-6-reviews3003

WERTZ, Ingrid E., Saritha KUSAM, Cynthia LAM, Toru OKAMOTO, Wendy SANDOVAL, Daniel J. ANDERSON, Elizabeth HELGASON, James A. ERNST, Mike EBY, Jinfeng LIU, Lisa D. BELMONT, Josh S. KAMINKER, Karen M. O'ROURKE, Kanan PUJARA, Pawan Bir KOHLI, Adam R. JOHNSON, Mark L. CHIU, Jennie R. LILL, Peter K. JACKSON, Wayne J. FAIRBROTHER, Somasekar SESHAGIRI, Mary J. C. LUDLAM, Kevin G. LEONG, Erin C. DUEBER, Heather MAECKER, David C. S. HUANG a Vishva M. DIXIT, 2011. Sensitivity to

antitubulin chemotherapeutics is regulated by MCL1 and FBW7. *Nature* [online]. **471**(7336), 110–114. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature09779

WILHELM, Therese, Maha SAID a Valeria NAIM, 2020. DNA Replication Stress and Chromosomal Instability: Dangerous Liaisons. *Genes* [online]. **11**(6), E642. ISSN 2073-4425. Dostupné z: doi:10.3390/genes11060642

WU, Peijie, Wei GAO, Miao SU, Edouard C. NICE, Wenhui ZHANG, Jie LIN a Na XIE, 2021. Adaptive Mechanisms of Tumor Therapy Resistance Driven by Tumor Microenvironment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [online]. **9** [vid. 2022-06-12]. ISSN 2296-634X. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2021.641469>

XIA, Wei a Philip S. LOW, 2010. Folate-Targeted Therapies for Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. **53**(19), 6811–6824. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/jm100509v

XU, Juan, Jiacong WU, Chenyang FU, Fang TENG, Siyu LIU, Chencheng DAI, Rong SHEN a Xuemei JIA, 2018. Multidrug resistant lncRNA profile in chemotherapeutic sensitive and resistant ovarian cancer cells. *Journal of Cellular Physiology* [online]. **233**(6), 5034–5043. ISSN 1097-4652. Dostupné z: doi:10.1002/jcp.26369

XU, Yingjie, Wen YANG, Jinjun SHI a Bruce R. ZETTER, 2016. Prohibitin 1 regulates tumor cell apoptosis via the interaction with X-linked inhibitor of apoptosis protein. *Journal of Molecular Cell Biology* [online]. **8**(3), 282–285. ISSN 1674-2788. Dostupné z: doi:10.1093/jmcb/mjw018

YAKIREVICH, Evgeny, Edmond SABO, Inna NARODITSKY, Yanina SOVA, Ofer LAVIE a Murray B. RESNICK, 2006. Multidrug resistance-related phenotype and apoptosis-related protein expression in ovarian serous carcinomas. *Gynecologic Oncology* [online]. **100**(1), 152–159. ISSN 0090-8258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2005.08.050

YAMAGUCHI, Hirohito a Mien-Chie HUNG, 2014. Regulation and Role of EZH2 in Cancer. *Cancer Research and Treatment* [online]. **46**(3), 209–222. ISSN 1598-2998, 2005-9256. Dostupné z: doi:10.4143/crt.2014.46.3.209

YANG, Da, Sofia KHAN, Yan SUN, Kenneth HESS, Ilya SHMULEVICH, Anil K. SOOD a Wei ZHANG, 2011. Association of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Survival, Chemotherapy Sensitivity, and Gene Mutator Phenotype in Patients With Ovarian Cancer. *JAMA* [online]. **306**(14), 1557. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2011.1456

YANG, Ya'nan, Song LI, Yiting SUN, Di ZHANG, Zeyi ZHAO a Lian LIU, 2019. Reversing platinum resistance in ovarian cancer multicellular spheroids by targeting Bcl-2. *OncoTargets and Therapy* [online]. **12**, 897–906. ISSN 1178-6930. Dostupné z: doi:10.2147/OTT.S187015

YAN-HONG, Huang, Li JING, Luan HONG, Huang SHAN-SHAN, Li YAN a Li JU, 2015. Association between alcohol consumption and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of prospective observational studies. *BMC Public Health* [online]. **15**(1), 223. ISSN 1471-2458. Dostupné z: doi:10.1186/s12889-015-1355-8

YASUHISA, Kimura, Morita SHIN-YA, Matsuo MICHINORI a Ueda KAZUMITSU, 2007. Mechanism of multidrug recognition by MDR1/ABCB1. *Cancer Science* [online]. **98**(9), 1303–1310. ISSN 1349-7006. Dostupné z: doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00538.x

YIN, Beibei, Ping LU, Jing LIANG, Wei ZHANG, Meng XIN, Ke PEI a Yan LI, 2019. The ABCB1 3435C>T polymorphism influences docetaxel transportation in ovarian cancer. *Journal of*

*International Medical Research* [online]. **47**(10), 5256–5269. ISSN 0300-0605. Dostupné z: doi:10.1177/0300060519870354

YIN, Shanhua, Rajat BHATTACHARYA a Fernando CABRAL, 2010. Human mutations that confer paclitaxel resistance. *Molecular Cancer Therapeutics* [online]. **9**(2), 327–335. ISSN 1538-8514. Dostupné z: doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-0674

YOUNG, L. C., B. G. CAMPLING, S. P. COLE, R. G. DEELEY a J. H. GERLACH, 2001. Multidrug resistance proteins MRP3, MRP1, and MRP2 in lung cancer: correlation of protein levels with drug response and messenger RNA levels. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. **7**(6), 1798–1804. ISSN 1078-0432.

YU, Jie, Taobo JIN a Tianya ZHANG, 2020. Suppression of Long Non-Coding RNA Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 (MALAT1) Potentiates Cell Apoptosis and Drug Sensitivity to Taxanes and Adriamycin in Breast Cancer. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* [online]. **26**, e922672-1-e922672-9. ISSN 1234-1010. Dostupné z: doi:10.12659/MSM.922672

YUAN, Shao-Fei, Lin-Jia ZHU, Wei-E. ZHENG, Hua CHEN, Li-Li WU, Wu ZHANG, Hong-Yu SUN a Wen-Jun CHEN, 2012. Expression of  $\beta$ -tubulin III and survivin in advance stage breast cancer correlates with chemotherapeutic effects of docetaxel. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* [online]. **13**(1), 361–365. ISSN 2476-762X. Dostupné z: doi:10.7314/apjcp.2012.13.1.361

ZANGER, Ulrich M. a Matthias SCHWAB, 2013. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. **138**(1), 103–141. ISSN 0163-7258. Dostupné z: doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

ZANOTTI, Laura, Chiara ROMANI, Laura TASSONE, Paola TODESCHINI, Renata Alessandra TASSI, Elisabetta BANDIERA, Giovanna DAMIA, Francesca RICCI, Laura ARDIGHERI, Stefano CALZA, Sergio MARCHINI, Luca BELTRAME, Germana TOGNON, Maurizio D'INCALCI, Sergio PECORELLI, Enrico SARTORI, Franco ODICINO, Antonella RAVAGGI a Eliana BIGNOTTI, 2017. MAL gene overexpression as a marker of high-grade serous ovarian carcinoma stem-like cells that predicts chemoresistance and poor prognosis. *BMC Cancer* [online]. **17**(1), 366. ISSN 1471-2407. Dostupné z: doi:10.1186/s12885-017-3334-1

ZENG, Ying, Guo WANG, Cheng-Fang ZHOU, Hai-Bo ZHANG, Hong SUN, Wei ZHANG, Hong-Hao ZHOU, Rong LIU a Yuan-Shan ZHU, 2019. LncRNA Profile Study Reveals a Three-LncRNA Signature Associated With the Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **10** [vid. 2022-06-12]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00574>

ZHANG, Hongfang, Conghua XIE, Jing YUE, Zhenzhen JIANG, Rongjing ZHOU, Ruifei XIE, Yan WANG a Shixiu WU, 2017. Cancer-associated fibroblasts mediated chemoresistance by a FOXO1/TGF $\beta$ 1 signaling loop in esophageal squamous cell carcinoma. *Molecular Carcinogenesis* [online]. **56**(3), 1150–1163. ISSN 1098-2744. Dostupné z: doi:10.1002/mc.22581

ZHANG, Jing, Frank VISSER, Karen M. KING, Stephen A. BALDWIN, James D. YOUNG a Carol E. CASS, 2007. The role of nucleoside transporters in cancer chemotherapy with nucleoside drugs. *Cancer and Metastasis Reviews* [online]. **26**(1), 85–110. ISSN 1573-7233. Dostupné z: doi:10.1007/s10555-007-9044-4

ZHANG, Min, Guoyan LIU, Fengxia XUE, Robert EDWARDS, Anil K. SOOD, Wei ZHANG a Da YANG, 2016. Copy number deletion of RAD50 as predictive marker of BRCAness and PARP

inhibitor response in BRCA wild type ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* [online]. **141**(1), 57–64. ISSN 00908258. Dostupné z: doi:10.1016/j.ygyno.2016.01.004

ZHANG, Xiaopei, Wei WANG, Weidong ZHU, Jie DONG, Yingying CHENG, Zujun YIN a Fafu SHEN, 2019. Mechanisms and Functions of Long Non-Coding RNAs at Multiple Regulatory Levels. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **20**(22), 5573. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20225573

ZHANG, Yun-Kai, Yi-Jun WANG, Pranav GUPTA a Zhe-Sheng CHEN, 2015. Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and Cancer Therapy. *The AAPS Journal* [online]. **17**(4), 802–812. ISSN 1550-7416. Dostupné z: doi:10.1208/s12248-015-9757-1

ZHAO, Hui, Aixia WANG a Zhiwei ZHANG, 2020. LncRNA SDHAP1 confers paclitaxel resistance of ovarian cancer by regulating EIF4G2 expression via miR-4465. *The Journal of Biochemistry* [online]. **168**(2), 171–181. ISSN 0021-924X. Dostupné z: doi:10.1093/jb/mvaa036

ZHAO, Zhiguang, Anqi ZHANG, Yuan ZHAO, Junmiao XIANG, Danyang YU, Zongwen LIANG, Chaoyi XU, Qiong ZHANG, Jianmin LI a Ping DUAN, 2018. The association of polymorphisms in nucleotide excision repair genes with ovarian cancer susceptibility. *Bioscience Reports* [online]. **38**(3), BSR20180114. ISSN 0144-8463, 1573-4935. Dostupné z: doi:10.1042/BSR20180114

ZHENG, Xiaowei, Changwei WANG, Yuanming XING, Siying CHEN, Ti MENG, Haisheng YOU, Iwao OJIMA a Yalin DONG, 2017. SB-T-121205, a next-generation taxane, enhances apoptosis and inhibits migration/invasion in MCF-7/PTX cells. *International Journal of Oncology* [online]. **50**(3), 893–902. ISSN 1019-6439. Dostupné z: doi:10.3892/ijo.2017.3871

ZHOU, Jun, Kamlesh GUPTA, Joyce YAO, Keqiang YE, Dulal PANDA, Paraskevi GIANNAKAKOU a Harish C. JOSHI, 2002. Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells undergo c-Jun NH2-terminal kinase-mediated apoptosis in response to noscipine. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. **277**(42), 39777–39785. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M203927200

ZHU, J., X. WU a X. JU, 2018. Mismatch Repair Status as a Predictor of Benefit From Platinum-Based Adjuvant Therapy in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Journal of Global Oncology* [online]. **4**(Supplement 2), 217s–217s. Dostupné z: doi:10.1200/jgo.18.87500

ZHU, ZHUANGYAN, YAQIN MU, CAIXIA QI, JIAN WANG, GUOPING XI, JUNCHENG GUO, RUORAN MI a FUXI ZHAO, 2015. CYP1B1 enhances the resistance of epithelial ovarian cancer cells to paclitaxel in vivo and in vitro. *International Journal of Molecular Medicine* [online]. **35**(2), 340–348. ISSN 1107-3756. Dostupné z: doi:10.3892/ijmm.2014.2041

ZU, Yaqiong, Zhiyong YANG, Songshan TANG, Ying HAN a Jun MA, 2014. Effects of P-Glycoprotein and Its Inhibitors on Apoptosis in K562 Cells. *Molecules* [online]. **19**(9), 13061–13075. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules190913061

## Seznam publikací

### Publikace podkládající dizertační práci

#### Publikace č. 1

Seborova K., Vaclavikova R, Soucek P, Elsnerova K, Bartakova A, Cernaj P, Bouda J, Rob L, Hruda M, Dvorak P. Association of ABC gene profiles with time to progression and resistance in ovarian cancer revealed by bioinformatics analyses. Cancer Med. 2019 Feb;8(2):606-616. [IF<sub>2021</sub> 4.711] 33 %\*

#### Publikace č. 2

Seborova K., Kloudova-Spalenkova A, Koucka K, Holy P, Ehrlichova M, Wang C, Ojima I, Voleska I, Daniel P, Balusikova K, Jelinek M, Kovar J, Rob L, Hruda M, Mrhalova M, Soucek P, Vaclavikova R. The Role of TRIP6, ABCC3 and CPS1 Expression in Resistance of Ovarian Cancer to Taxanes. Int J Mol Sci. 2021 Dec 22;23(1):73. [IF<sub>2021</sub> 6.208] 30 %\*

#### Publikace č. 3

Seborova K., Vaclavikova R, Rob L, Soucek P, Vodicka P. Non-Coding RNAs as Biomarkers of Tumor Progression and Metastatic Spread in Epithelial Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2021 Apr 12;13(8):1839. [IF<sub>2021</sub> 6.575] 35 %\*

#### Publikace č. 4

Tomasova K, Cumova A, Seborova K., Horak J, Koucka K, Vodickova L, Vaclavikova R, Vodicka P. DNA Repair and Ovarian Carcinogenesis: Impact on Risk, Prognosis and Therapy Outcome. Cancers (Basel). 2020 Jun 28;12(7):1713. [IF<sub>2021</sub> 6.575] 20 %\*

### Ostatní publikace

#### Publikace č. 5

Viktorová J, Dobiasová S, Řehořová K, Biedermann D, Káňová K, Šeborová K., Václavíková R, Valentová K, Ruml T, Křen V, Macek T. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Multidrug Resistance Modulation Activity of Silychristin Derivatives. Antioxidants (Basel). 2019 Aug 14;8(8):303. [IF<sub>2021</sub> 7.675] 15 %\*

*Pozn.: \* Podíl autorky na jednotlivých publikacích.*

## **Seznam příloh**

### **Příloha I.**

Seborova K, Vaclavikova R, Soucek P, Elsnerova K, Bartakova A, Cernaj P, Bouda J, Rob L, Hruda M, Dvorak P. Association of ABC gene profiles with time to progression and resistance in ovarian cancer revealed by bioinformatics analyses. *Cancer Med.* 2019 Feb;8(2):606-616.

### **Příloha II.**

Tomasova K, Cumova A, Seborova K, Horak J, Koucka K, Vodickova L, Vaclavikova R, Vodicka P. DNA Repair and Ovarian Carcinogenesis: Impact on Risk, Prognosis and Therapy Outcome. *Cancers (Basel).* 2020 Jun 28;12(7):1713.

### **Příloha III.**

Seborova K, Hlavac V, Holy P, Bjørklund S, Fleischer T, Rob L, Hruda M, Bouda J, Mrhalova M, Al Obeed Allah M, Vodickova L, Vodicka P, Fiala O, Soucek P, Kristensen V, Vaclavikova R. Complex molecular profile of DNA repair genes in epithelial ovarian carcinoma patients with different sensitivity to chemotherapy.

### **Příloha IV.**

Seborova K, Vaclavikova R, Rob L, Soucek P, Vodicka P. Non-Coding RNAs as Biomarkers of Tumor Progression and Metastatic Spread in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 12;13(8):1839.

### **Příloha V.**

Seborova K, Koucka K, Spalenkova A, Holy P, Ehrlichova M, Chen L, Bendale H, Ojima I, Sandoval-Acuña C, Truksa J, Soucek P, Vaclavikova R. Third generation taxanes SB-T-121605 and SB-T-121606 are highly effective in resistant ovarian carcinoma model.

### **Příloha VI.**

Seborova K, Kloudova-Spalenkova A, Koucka K, Holy P, Ehrlichova M, Wang C, Ojima I, Voleska I, Daniel P, Balusikova K, Jelinek M, Kovar J, Rob L, Hruda M, Mrhalova M, Soucek P, Vaclavikova R. The Role of TRIP6, ABCC3 and CPS1 Expression in Resistance of Ovarian Cancer to Taxanes. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 22;23(1):73