

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Jaroslav Bobek

Školitel: Doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

Školitel specialista: RNDr. Veronika Skarková, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv trabektedinu na buňky odvezené z kolorektálního karcinomu

Trabektedin je alkaloid, který se přirozeně vyskytuje v mořských pláštěncích *Ecteinascidia turbinata*. Jeho mechanismus účinku spočívá v tvorbě komplexů s DNA, transkripčními faktory a jadernými proteiny. To způsobí blokádu transkripce a poruchu funkce reparačních mechanismů DNA v buňce. Toho můžeme následně využít v léčbě některých typů nádorových onemocnění, konkrétně v této práci jsme zkoumali jeho vliv na buňky kolorektálního karcinomu. Tuto látku jsme testovali na nádorových buněčných liniích SW 480 (odvozena od primárního ložiska adenokarcinomu) a SW 620 (metastatická linie z lymfatických uzlin od stejného pacienta). Primární buněčné kultury označené 36B a 39B byly získány odběrem od pacientů ve Fakultní nemocnici Hradec Králové a jejich následnou kultivací. Primární kultury 36B a 39B byly odvozeny z primárního ložiska nádoru tlustého střeva. U všech linií byla testována cytotoxicita trabektedinu a následně vypočítány hodnoty inhibiční koncentrace IC₅₀. U buněk 36B a 39B byly tyto hodnoty použity při zkoušce ovlivnění migrace. U obou primárních kultur došlo vlivem trabektedinu ke snížení schopnosti migrace. Pomocí RT-PCR a imunoblotingu jsme zjistili významné snížení exprese sledovaných adhezivních a invazivních molekul (EpCAM, ICAM-1, E-kadherin, N-kadherin, FAK, fosfo-FAK) u linie 36B při koncentraci trabektedinu 5 µg/ml. Tato linie byla podle našich zjištění nejcitlivější k použitým koncentracím trabektedinu. Výsledky dosažené u buněčných linií SW 480 a SW 620 a primární kultury 39B nebyly tak jednoznačné. U některých molekul došlo ke snížení hladin, některé nevykazovaly signifikantní změny a u některých se hladiny studovaných molekul zvýšily. Jako slibné se ukázalo působení trabektedinu na proteiny FAK a fosfo-FAK, jejichž hladiny se u většiny buněčných linií a primárních kultur snížily.