

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakológie a toxikológie

Študentka: Zuzana Miškovčíková

Školiteľ: RNDr. Jana Maixnerová, PhD.

Názov diplomovej práce: Stanovenie orgánovej toxicity BRAF inhibítorov *in vitro*.

Malígný melanóm je jedným z najzávažnejších kožných ochorení v dnešnej dobe. Liečba pokročilých štádií melanómu je náročná a často neúčinná. BRAF inhibítory (dabrafenib a vemurafenib) v posledných rokoch dramaticky zmenili výsledky liečby melanómu. Sú to jedny z najúčinnějších liečiv proti melanómu, ich klinická aplikácia je však do značnej miery obmedzená rezistenciou na liečivá. V prístupných klinických štúdiách sa objavuje nežiaduci nefrotoxický účinok BRAF inhibítorov, ale informácie o jeho mechanizme sú obmedzené. V publikovaných štúdiách sa naznačuje, že toxický účinok BRAF inhibítorov je primárne zameraný na podocyty lokalizované v glomerulárnej membráne. Preto bolo cieľom našej práce posúdiť cytotoxický účinok BRAF inhibítorov na vybrané modelové renálne bunky *in vitro* so zámerom potvrdiť renálny cieľ toxicity. Hlavným cieľom štúdie bolo analyzovať, či je nefrotoxický účinok BRAF inhibítorov špecificky obmedzený len na podocyty, alebo môže poškodiť aj iné renálne bunky. Pokusy prebiehali na ľudských bunkových líniiach, predstavujúcich rôzne typy obličkových buniek (PODO/TERT256, HK-2), a tiež aj na štandardnej pečenej bunkovej línii HepG2, ktorá slúžila ako komparátor. Ako porovnávacie toxíny boli použité amfotericín B a paracetamol. Na meranie metabolickej aktivity buniek bola použitá kolorimetrická metóda. Na porovnanie boli použité hodnoty IC_{50} stanovené analýzou inhibičných kriviek.

Zistené experimentálne dáta ukázali porovnateľný toxický účinok oboch testovaných BRAF inhibítorov na všetky tri použité bunkové línie. Vemurafenib však vykazoval podstatne vyššiu toxicitu v porovnaní s dabrafenibom. *In vitro* toxicita vemurafenibu v podocytoch bola dokonca silnejšia než toxicita známych renálnych toxínov amfotericínu B. Výsledky môžu naznačovať, že toxické poškodenie obličiek spôsobené liečbou BRAF inhibítormi zahŕňa nielen podocyty, ale aj iné druhy obličkových buniek, vrátane buniek renálnych tubulov.