

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakológie a toxikológie

Študentka: Júlia Jurčáková

Školiteľ: RNDr. Jakub Hofman PhD.

Názov diplomovej práce: Stanovenie inhibičného vplyvu vybraných cielených protinádorových liečiv na aktivitu ABC liekových efluxných transportérov.

Rakovina pľúc patrí medzi najčastejšiu príčinu smrti v rámci onkologických chorôb. Nemalobunečný karcinóm pľúc (NSCLC) predstavuje asi 85% všetkého karcinómu pľúc a jeho hlavné podtypy zahŕňajú adenokarcinóm a spinocelulárny karcinóm. V liečbe sa okrem chirurgie, rádioterapie a chemoterapie najnovšie uplatňuje použitie cielených nízkomolekulárnych látok, ktoré s vyššou špecifitou cielia na nádorové bunky. Medzi dva hlavné dôvody úmrtia pacientov s rakovinou patrí tvorba metastáz a vznik mnohopočetnej liekovej rezistencie (MDR). Tá môže byť mimo iné spôsobená nadmernou expresiou efluxných transportérov. ATP-binding cassette (ABC) transportéry predstavujú skupiny transmembránových púmp, ktoré využívajú energiu vo forme ATP na prenos širokej škály substrátov. S MDR sú spojené najmä P-glykoproteín (ABCB1), breast cancer-resistance protein (ABCG2) a multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1). Inhibíciou týchto transportérov sa zvyšuje množstvo cytostatického substrátu vo vnútri bunky a je možné tak MDR modulovať. Naším cieľom bolo preskúmať inhibičnú aktivitu štyroch vybraných nízkomolekulárnych inhibítorov (carfilzomib, encorafenib, enasidenib, sonidegib) voči ABC liekovým transportérom na MDCKII bunkových líniiach. Porovnaním akumuláčnych štúdií s necytostatickými a s cytostatickými modelovými substrátmi sme potvrdili inhibičný efekt sonidegibu a enasidenibu. Flow-cytometrickou analýzou sme dokázali inhibíciu sonidegibu aj v primárnej bunkovej kultúre, ktorá bola získaná z biopsie nádorov pľúcneho nemalobunečného karcinómu. Výsledky tejto práce môžu slúžiť ako dôležitý zdroj informácií pri ďalšom štúdiu farmakokinetických liekových interakcií a modulácii MDR.