

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Lucie Malečová

Školitel: doc. RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium vlivu overexprese ABC lékových transportérů na antiproliferační schopnosti vybraných konvenčních cytostatik

Overexprese ABC lékových transportérů je jedním z mechanismů rozvoje mnohočetné lékové rezistence, která je příčinou selhávání terapie u nádorových onemocnění. ABC transportéry jako ABCB1, ABCG2 a ABCC1 mají široké spektrum substrátů, mezi kterými je i řada konvenčních cytostatik.

Cílem této práce bylo popsat možný vliv overexprese zmíněných efluxních transportérů na antiproliferační účinky docetaxelu, etoposidu, paklitaxelu, methotrexátu, pemetrexedu, topotekanu a vinblastinu. Výsledky byly získány pomocí MTT testů prováděných na buněčných liniích MDCKII a A431 se/bez zvýšenou(é) expresí(e) studovaných transportérů. U pěti ze sedmi testovaných cytostatik byl pozorován pokles cytotoxicity v buňkách se zvýšenou expresí, pokaždé alespoň u jednoho z transportérů. Pouze topotekan byl vyhodnocen jako oběť rezistence zprostředkované všemi třemi testovanými transportéry. Pro ověření využitelnosti získaných výsledků jsem topotekan použila jako modelové cytostatikum v následné kombinační studii. V rámci této studie byly v kombinaci použity kapmatinib, pralsetinib a tazemetostat jako inhibitory transportéru ABCG2 a potenciální modulátory rezistence. Dle výsledků MTT testu projeví všechny tři testované sloučeniny v kombinaci s topotekánem modulační potenciál.

I přes několikaletý výzkum stále nemáme transportérové inhibitory, které by byly úspěšnými modulátory rezistence v klinických podmínkách. Proto je důležité hledat nové modulační molekuly, stejně tak jako popsat léčiva, která jsou obětí rezistence. Tato práce může být přínosem pro další studie zabývající se problematikou overexprese ABC transportérů a jejího vlivu na selhávání chemoterapie. Zároveň přináší nové poznatky o využití kapmatinibu, pralsetinibu a tazemetostatu jakožto modulátorů rezistence zprostředkované transportérem ABCG2.