

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakológie a toxikológie

Študentka: Barbora Žofajová

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

Názov diplomovej práce: Expresia ABC transportérov v bunkových kultúrach nemalobunkového pľúcneho karcinómu: efekt vybraných cielených liečiv

ABC transportéry sú špeciálna rodina transmembránových proteínov, ich funkciou je aktívny eflux substrátov z buniek do extracelulárneho prostredia. Sú exprimované ako aj v normálnych tkanivách, tak aj nádorových bunkách. Tým pádom ovplyvňujú farmakokinetiku liečiv a zohrávajú úlohu pri vzniku mnohopočetnej liekovej rezistencie (MDR). Tyrozínkinázy majú dôležité funkcie, od bunkovej novotvorby cez diferenciáciu až po bunkovú smrť, ich mutácia môže spôsobiť, že sa z normálnej bunky stane nádorová. Nachádzanie, skúmanie a inhibícia funkcií týchto cieľov je sľubná stratégia na liečbu nádorových ochorení.

Cieľom tejto práce bolo zistiť, či sa nami vybrané liečivá zapájajú do farmakokinetických interakcií, ktoré sú založené na indukcií génov ABC efluxných transportérov a či majú potenciál ovplyvniť MDR fenotyp nádorových buniek. Látky, ktoré sme študovali, boli tri cielené protinádorové liečivá (capmatinib, pralsetinib a tazemetostat) a dve známe chemoterapeutiká (pemetrexed a metotrexát). S výnimkou tazemetostatu sa všetky používajú v terapii nemalobunkového pľúcneho karcinómu. Najprv sme skúmali antiproliferačné vlastnosti pre jednotlivé liečivá, nami získané poznatky sme následne využili pre design indukčných štúdií. V nich sme sledovali vplyv testovaných liečiv na expresiu ABC transportérov na úrovni mRNA použitím dvoch intestinálnych modelových bunkových línií (LS174T, Caco-2) a dvoch modelových bunkových línií nemalobunkového pľúcneho karcinómu (HCC-827, NCI-H1975). Ani jedno z liečiv nevykazovalo signifikantnú indukčnú schopnosť, čo naznačuje ich minimálny potenciál stáť sa páchatel'mi indukčných liekových interakcií a sprostredkovateľmi vzniku farmakokinetickej rezistencie. Na záver je možné konštatovať, že naše výsledky poskytujú dôležité informácie o indukčnom profile testovaných látok, čo môže byť využité pri optimalizácii terapie onkologických pacientov a pre maximalizáciu jej bezpečnosti a účinnosti.