

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakológie a toxikológie

Študentka: Viktória Paulusová

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

Názov diplomové práce: Štúdium vplyvu vybraných cielených liečiv na liekovú rezistenciu sprostredkovanú ABC liekovými transportérmi.

Viacnásobná lieková rezistencia (MDR) je jedným z hlavných problémov súvisiacich s liečbou rakoviny. Kľúčovým determinantom MDR je zvýšený eflux liekov membránovými ATP-binding cassette (ABC) transportérmi, ktoré sú rodinou transportných proteínov. Ich nadmerná expresia prispieva k MDR tým, že vďaka efluxu rôznych liečiv z buniek sa znižuje intracelulárna koncentrácia liečiva. Zacieleným na ABC transportéry sa ukazuje sľubný prístup k eliminácii alebo dokonca aj potlačeniu liekovej rezistencie. Preto jednou stratégiou na zvrátenie rezistencie nádorových buniek exprimujúcich ABC transportéry je kombinované použitie chemoterapeutík s modulátormi ABC transportéra, ktoré zvýšia terapeutickú účinnosť.

Cieľom tejto práce bolo preskúmať vplyv cielených liečiv (capmatinib, pralsetinib a tazemetostat) v kombinácii s cytostatikami (etoposid a topotekan) na liekovú rezistenciu sprostredkovanú ABC efluxnými transportérmi. Výsledky boli získane pomocou MTT testov a testov na stanovenie aktivity kaspáz vykonaných na parentnej bunkovej línii A431 a na ich sublíniách transdukovaných transportérmi. V rámci kombinačných štúdií boli použité kombinácie capmatinibu, pralsetinibu a tazemetostatu (multipotentné inhibítory ABCB1, ABCG2 a ABCC1) spolu s etoposidom (substrát ABCB1 a ABCC1) a topotekanom (substrát ABCG2). U všetkých kombinácií sa pomocou MTT testov preukázala modulačná schopnosť. Pre overenie výsledkov a odhalenie podstaty modulácie sa vykonali apoptotické testy, v ktorých sa potvrdil synergický protinádorový účinok.

V závere môžeme konštatovať, že táto práca a jej výsledky môžu byť prínosom pre ďalšie štúdie zaoberajúce sa zlyhávaním chemoterapie v dôsledku nadmernej expresie ABC transportérmi. Taktiež prináša dôležité poznatky o použití capmatinibu, pralsetinibu a tazemetostatu ako modulátorov MDR.