

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra farmakologie a toxikologie

Doktorský studijní program Farmakologie a toxikologie

Kandidátka / kandidát Yu Zhang

Školitelka / školitel Assoc. Prof. RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Konzultantka / konzultant

Název disertační práce Studium farmakokinetických a farmakodynamických mechanismů lékové rezistence a jejich modulace u nemalobuněčného plicního karcinomu

Karcinom plic představuje jedno z nejnebezpečnějších zhoubných onemocnění, což se vysvětluje jeho nejvyšší morbiditou a mortalitou mezi všemi typy rakoviny. Farmakologické intervence sehrály v klinické léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) působivou roli a výrazně zlepšily přežití pacientů. Nicméně nevyhnutelný vznik lékové rezistence jejich účinnost vážně snižuje.

Tradiční chemoterapeutika byla do léčby NSCLC zavedena již před několika desetiletími. Nesčetné studie ukázaly, že vznik mnohočetné lékové rezistence (MDR) je hluboce spojen se dvěma farmakokinetickými faktory: (1) zvýšený eflux léčiv prostřednictvím transportérů ABC (ATP-binding cassette) a (2) zvýšená deaktivace léčiv biotransformačními enzymy, např. cytochromy P450 (CYPy). Již dříve jsme spolu s dalšími prokázali, že několik nových cílených léčiv může synergicky modulovat farmakokinetickou MDR prostřednictvím kombinace interakcí s ABC transportéry/CYPy a vlastní protinádorové aktivity. V první části naší práce jsme tedy studovali, zda vybraná nová léčiva používaná/určená pro terapii NSCLC mohou fungovat jako tyto chemosenzitivizéry s duální aktivitou. U čtyř (tepotinib, sonidegib, talazoparib a enkorafenib) ze sedmi testovaných léčiv jsme potvrdili jejich MDR-modulační role pomocí in vitro, in silico i ex vivo modelů odvozených z nádorových biopsií pacientů s NSCLC.

Tyrosinkinázové inhibitory cílící na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR-TKis) způsobily revoluci ve farmakoterapii NSCLC. Četné studie popsaly mechanismy lékové rezistence k léčbě EGFR-TKi. Jejich výsledky jsou však značně roztržštěné a chybí zhodnocení jejich možného převedení do formy účinných strategií bojujících proti rezistenci. Ve druhé části této práce jsme si proto kladli za cíl poskytnout komplexní pohled na tuto problematiku. Lékově rezistentní buněčné linie byly vytvořeny nejméně 10 měsíců trvající postupnou selekcí s EGFR-TKis první/druhé/třetí generace (gefitinib, dacomitinib, resp. osimertinib). S využitím různých metodik, včetně globální proteomické analýzy, jsme zjistili, že (1) buněčné linie rezistentní na EGFR-TKis vykazují vyšší invazivitu než odpovídající citlivé varianty, (2) zkřížená rezistence je přirozenou vlastností EGFR-TKis, (3) signalizace související s extracelulární matrix (ECM), dráhy související s nádorovými kmenovými buňkami (CSC), anti-apoptotický protein BCL-2 a efluxní transportér ABCG2 se univerzálně podílejí na vzniku rezistence k EGFR-TKi, (4) tyto signální dráhy/proteiny by mohly být potenciálními cíli pro synergické zvrácení rezistence vůči EGFR-TKis a (5) Hedgehog dráha i signalizace související s ECM by mohly být důležité pro plicní karcinogenezi. Závěrem lze říci, že jsme provedli komplexní výzkum týkající se lékové rezistence a její modulace v rámci NSCLC. Přinesli jsme důležité poznatky, které by se v budoucnu mohly promítnout do účinných a bezpečných kombinací léků prospěšných pro pacienty trpící lékově rezistentními NSCLC nádory.