

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Bc. Marie Zádrapová

Školitel: RNDr. Jana Maixnerová, Ph.D.

Název diplomové práce: Stanovení ledvinné toxicity antineoplastik *in vitro*

BRAF inhibitory patří mezi důležitá antineoplastika. Fungují na principu specifické inhibice určitých proteinkináz a ukázaly se jako velmi účinné při léčbě melanomu. Jejich nevýhodou je však relativně brzký nástup rezistence; je proto důležité hledat nové kombinace již zavedených léčiv nebo pracovat na vývoji nových struktur s podobnou inhibiční účinností na melanomové buňky. Velmi slibným léčivem ze skupiny BRAF inhibitorů se ukázal být encorafenib a jeho kombinace s binimetinibem, nicméně jeho terapeutickou limitací může být potenciální renální toxicita.

Tato práce se zaměřovala na stanovení *in vitro* cytotoxicity encorafenibu na různé typy ledvinných buněk ve třech časových intervalech a na jejím porovnání se dvěma lékovými standardy amfotericinem B a paracetamolem. K tomuto účelu byly využity tři druhy morfologicky a funkčně odlišných buněk ledvin (PODO/TERT256, HK-2 a HEK293). Cytotoxický potenciál byl měřen kolorimetrickou metodou CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay, která je založená na redukci činidla MTS a podle míry redukce se následně určila viabilita buněk. Získané výsledky jsou prezentovány formou hodnot IC_{50} , která byla stanovena analýzou inhibičních křivek. Míra toxicity léčiva rostla v pořadí $HK2 < HEK293 < PODO/TERT256$. Z toho vyplývá, že encorafenib působil nejvíce toxicky na buňky podocytů, což může souviset s faktem, že je BRAF hojně exprimován v glomerulárních podocytech. Jak je vidět ze získaných dat, encorafenib působí toxicky i na další zkoumané ledvinné linie. I přesto je však encorafenib slibným léčivem s dobrou účinností vůči několika maligním onemocněním.