

Studium vlivu flubendazolu na buňky glioblastoma multiforme *in vitro* a *in vivo*

Glioblastoma multiforme (GBM) je nejčastější a nejagresivnější primární nádor mozku u dospělých. Současná terapeutická strategie tohoto onemocnění je nedostatečná a prognóza pacientů je nepříznivá, proto existuje intenzivní snaha o vylepšení terapeutických možností GBM. Výzkumy se zaměřují především na identifikaci nových potenciálních cílů terapie nebo na optimalizaci již existujících léčebných strategií u GBM. Hojně diskutovaným přístupem k terapii GBM je zacílení na mikrotubuly, které patří mezi základní přístupy k léčbě nádorového bujení. Pro tento účel by bylo možné využít již v běžné praxi využívaná chemoterapeutika nebo také léčiva původně určená pro jinou indikaci, jako je např. flubendazol (FLU), původně humánní i veterinární anthelmintikum. FLU již v předchozích studiích demonstroval inhibiční účinek na buňky rozličných solidních tumorů i hematologických malignit specifickou interakcí s mikrotubuly. Cílem této práce bylo otestovat inhibiční účinek FLU na různých *in vitro* a *in vivo* GBM modelových systémech.

Studium účinku FLU bylo prováděno *in vitro* za využití stabilizovaných GBM buněčných linií (A172, T98G a U118MG) a GBM primárních kultur odvozených ze vzorků získaných od pacientů operovaných ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. FLU prokázal inhibiční účinek na viabilitu a proliferaci GBM buněk, a to v několikanásobně nižších koncentracích než běžně využívané chemoterapeutikum temozolomid. FLU zároveň významně ovlivňoval morfologii GBM buněk, poškozoval strukturu a organizaci mikrotubulární sítě i dalších složek buněčného cytoskeletu s následným výrazným smršťováním buněk. FLU také ovlivňoval expresi a aktivaci molekuly STAT3, jeho podání vedlo k zastavení buněčného cyklu na přechodu z G2 do M fáze s následnou apoptotickou buněčnou smrtí.

Účinek FLU byl také ověřen *in vivo*, v nádorech vzniklých implantací GBM buněčné linie U118MG do modelového organismu, tzv. atymické myši. V přítomnosti FLU vznikaly až 4x menší nádory s nižší proliferační aktivitou. U takto vzniklých nádorů bylo navíc možné potvrdit inhibiční účinek FLU na expresi molekuly STAT3.

FLU se ukázal jako vhodné potenciální protinádorové léčivo s inhibiční účinkem na GBM buňky. Výsledky této práce akcentují nezbytnost dalšího testování mechanismů účinku tohoto léčiva na GBM, především se zaměřením na interakci FLU s mikrotubulárním cytoskeletem a STAT3 signální dráhou.