

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakológie a toxikológie

Študentka: Lucia Dziaková

Školiteľ: RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Štúdium interakcií PARP inhibítorov s ABC liekovými efluxnými transportérmi.

ABC efluxné transportéry sú integrálne membránové proteíny, ktoré využitím energie získanej z ATP prenášajú nespočetné množstvo telu vlastných látok von z buniek, no pozornosť je však upriamovaná hlavne na to, že prenášajú xenobiotika. Ich nadmerná expresia v nádorovom tkanive prispieva k mnohopočetnej liekovej rezistencii (MDR), ktorá vo väčšine prípadov vedie k zlyhaniu terapie. Inhibítory poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARPi) predstavujú sľubný terapeutický prístup v liečbe nádorových ochorení, ktoré vykazujú defekty v homológnej rekombinácii (HR). Táto práca sa zameriava na štyri vybrané PARPi (olaparib, rucaparib, niraparib, veliparib) a ich interakčný potenciál voči ABC liekovým efluxným transportérom (ABCB1, ABCC1, ABCG2). Pre účely našej práce sme pracovali s MDCKII bunkami (parentné, transdukované skúmanými transportérmi) a využívali princíp akumuláčnych štúdií, ktoré sú založené na meraní intenzity fluorescencie špecifických modelových substrátov (hoechst33342, calcein AM, daunorubicín, mitoxantrón). Ako pozitívnu kontrolu sme využívali známe inhibítory daných transportérov. Mierny inhibičný potenciál sme zistili u olaparibu (ABCG2) a niraparibu (ABCB1). V prípade rucaparibu a veliparibu nedošlo k signifikantnej inhibícii ABC liekových efluxných transportérov. Na záver môžeme konštatovať, že sa nám podarilo rozšíriť znalosť farmakokinetického profilu PARPi. Naša práca môže slúžiť ako dôležitý zdroj informácií, ktoré by po overení na viacerých modeloch mohli byť užitočné pre bezpečné klinické využívanie týchto liečiv.