

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Andrea Hotáryová

Školitel: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv nového FLT3 inhibitoru na indukci buněčné smrti u leukemických buněk

Zhruba u 30 % pacientů s akutní myeloidní leukemií se vyskytuje mutace kinázy Flt3, která je jednoznačně negativním prognostickým faktorem nemoci. Proto vývoj nových Flt3 inhibitorů představuje zásadní pokrok v terapii AML u těchto pacientů. Ačkoli standardní léčba chemoterapeutiky (cytarabinem a antracyklinem) a alogenní transplantace kmenových buněk, které se využívají v terapii AML posledních 40 let, v mnoha případech vedou ke kompletní remisi, zároveň však nesnižují četnost relapsu a přináší mnoho rizik spojených s působením na zdravé buňky organismu. Účelem rozvoje cílené terapie, včetně inhibitorů Flt3 kinázy, je zabránit tomuto nežádoucímu působení chemoterapeutik. Cílem výzkumu prováděném v rámci vypracování této diplomové práce bylo stanovení vlivu nově syntetizovaného Flt3 inhibitoru K1872 na proliferaci leukemických buněk s wild type Flt3 kinázou (THP-1) a buněk s nejčastěji se vyskytující mutací Flt3-ITD (MOLM-13 a MV-4-11). Pomocí níže uvedených metod se zkoumal vliv inhibitoru na proliferaci buněk, navození apoptózy a změnu proteinové exprese vybraných signálních drah. Výsledky jednotlivých pokusů prokázaly výrazný vliv na snížení proliferace leukemických buněk s mutací Flt3-ITD (MOLM-13 a MV-4-11) a při porovnání s výsledky preklinického hodnocení midostaurinu, inhibitoru používaného v klinické praxi, vykazují stejný trend.