

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Marie Namyslová

Školitel: prof. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D.

Název diplomové práce: Opakované nízkodávkové podání flubendazolu a jeho vliv na buňky glioblastoma multiforme

Glioblastom (GBM) patří mezi nejagresivnější a nejčastější primární nádory mozku u dospělých. GBM je odolný vůči dosavadní léčbě a medián přežití u léčených pacientů s tímto onemocněním se pohybuje okolo 15 měsíců. Velice špatná prognóza této nemoci podněcuje ke studiu nových terapeutických strategií. Nadějný směr představují léčiva již registrovaná pro jiné indikace, jako je např. anthelmintikum flubendazol (FLU) s potenciální protinádorovou aktivitou. Cílem této práce bylo studovat účinek FLU po opakovaném nízkodávkovém ovlivnění buněk GBM.

Pro tuto práci byly použity dvě buněčné linie – U87MG a U87MG-IDH1mut a byl studován vliv opakovaného podání FLU na jejich viabilitu (metodou WST-1) a na morfologii buněk (mikroskopie fázového kontrastu). Dále byly po podání FLU hodnoceny změny exprese markerů buněčného cyklu, proliferace, růstu a markerů rezistence na úrovni mRNA (RT-PCR) a na úrovni proteinů (Western blotting). Následně probíhalo stanovení aktivity iniciačních a efektorových kaspáz (pomocí luminiscenčního měření) a stanovení obsahu FLU a jeho metabolitu v buňkách ovlivněných opakovaným podáváním FLU (LC/MS analýzou).

Obě testované buněčné linie vykazovaly k tomuto léčivu vysokou citlivost, FLU účinně inhiboval viabilitu a proliferaci buněk v závislosti na počtu opakování ovlivnění a také na době od ovlivnění. FLU také vyvolal změny v morfologii obou studovaných buněčných linií. Ovlivněním buněk FLU docházelo ke snížení exprese markerů proliferace a buněčného cyklu na úrovni mRNA, nicméně tyto trendy se na úrovni proteinů nepotvrdily. Působením FLU se zvyšovala aktivita iniciačních kaspáz 8 a 9, stejně tak efektorových kaspáz 3/7, a rovněž se po opakovaném ovlivnění zvyšoval v buňkách obsah FLU i jeho metabolitu.