

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Anna Zídková

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

Konzultant: Mgr. Jan Rataj

Název diplomové práce: Nové struktury s potenciálem inhibice FLT3 receptoru: *In vitro* hodnocení s využitím AML buněčných linií

Akutní myeloidní leukemie (AML) je rapidně progredující hematoonkologické onemocnění, charakterizované proliferací a akumulací nezralých myeloblastů v kostní dřeni a periferní krvi. Výsledky léčby AML, i přes významné úspěchy, stále zůstávají neuspokojivé. Až u jedné třetiny pacientů s nově diagnostikovanou AML jsou detekovány mutace genu pro FLT-3 (FMS like tyrosin kináza 3), přispívající ke špatné prognóze onemocnění. FLT-3 inhibitory tak představují nový přístup cílené terapie. Přesto, že byly zavedeny do terapie teprve nedávno, už vůči nim leukemické buňky rozvíjí rezistenci, která bývá jedním z důvodů selhání léčby. Cílem této práce bylo otestovat 8 nově syntetizovaných sloučenin jako potenciálních FLT-3 inhibitorů a zhodnotit jejich přínos v překonávání rezistence vůči klinicky používanému FLT-3 inhibitoru gilteritinibu. Pomocí metody MTT byla otestována schopnost těchto látek navodit buněčnou smrt u linie MV4-11 (nesoucí FLT-3 mutaci) v porovnání s linií THP-1 (mutaci nevykazující). Na základě prvního screeningu v 1 μ M a 10 μ M koncentracích byly vybrány 4 nejúčinnější látky, u kterých byla následně stanovena hodnota IC_{50} . Jako nejefektivnější byla identifikována látka DS-28, inhibující proliferaci buněčné linie MV4-11 již s hodnotou $IC_{50}=0,3070 \mu$ M (CI 95 % = 0,2779-0,3386 μ M), v porovnání s linií THP-1, kde byla získána hodnota IC_{50} 55krát vyšší. Pro hodnocení možné antiproliferativní aktivity u rezistentních buněk byl porovnán efekt látek na gilteritinib-rezistentní linii HL-60 g75, oproti *wild-type* variantě HL-60. Látka DS-3 prokázala srovnatelný efekt na buněčnou proliferaci rezistentní i senzitivní linie. U látky LG-1871 byl pozorován neočekávaný efekt, pravděpodobně související s nadměrnou aktivací mitochondriálních enzymů. Výsledky této práce předkládají zajímavé podněty k dalšímu studiu rezistence, zejména ale představují slibnou sloučeninu DS-28, která může sloužit jako předlohová struktura dalších, ještě účinnějších FLT3 inhibitorů.