

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Lucie Zlesáková

Vedoucí diplomové práce: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Simona Suchá, Ph.D.

Název diplomové práce: Charakterizace rezistence vůči gilteritinibu u leukemické buněčné linie

Akutní myeloidní leukemie (AML) je agresivní nádorové onemocnění se špatnou prognózou, za kterou často stojí selhání léčby. Mezi nejčastější příčiny selhání léčby patří rozvoj lékové rezistence. Přesné mechanismy vedoucí k rezistenci nejsou známy, zejména u léků nedávno zavedených do klinické praxe, jako je například gilteritinib. Proto byla v naší laboratoři vytvořena a charakterizována leukemická buněčná linie rezistentní na gilteritinib (označovaná jako HL-60 g75). Cílem této studie bylo zhodnotit citlivost buněk HL-60 g75 na gilteritinib a objasnit stabilitu získané rezistence. Odhalili jsme, že rezistence buněk HL-60 g75 je dočasná, protože už po 4 týdnech kultivace bez gilteritinibu se citlivost těchto buněk obnovila. Zatímco gilteritinib indukoval apoptózu podobně u buněk citlivých na gilteritinib (HL-60 wt) i rezistentních, analýza buněčného cyklu odhalila nižší citlivost HL-60 g75 na gilteritinib než HL 60 wt. Dále byla zjištěna citlivost HL-60 g75 na midostaurin a sunitinib, léčiva s podobným mechanismem účinku jako gilteritinib. HL-60 g75 vykazoval zkříženou rezistenci k sunitinibu, ale ne k midostaurinu. Vzhledem k fyzikálně-chemické podobnosti gilteritinibu a sunitinibu a skutečnosti, že rezistence na sunitinib nastává důsledkem lysozomální sekvence, jsme se rozhodli otestovat možnou souvislost lysozomů a gilteritinibu. Buněčné linie byly obarveny barvivem LysoTracker, specifickým pro lysozomy, které odhalilo vyšší medián intenzity fluorescence (MFI) LysoTrackeru u HL-60 g75 než u HL-60 wt. Naopak vystavení buněk sunitinibu vykazovalo nižší MFI u HL-60 g75, což naznačuje možné změny lysozomálního pH, zapojení efluxních transportérů nebo saturaci lysozomů. Nicméně k úplnému odhalení buněčných

mechanismů navozujících rezistence na gilteritinib bude třeba provést další experimenty.