

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakológie a toxikológie

Študentka: Simona Suchá

Školiteľ: RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Štúdium inhibície ABC liekových efluxných transportérov vybranými inhibítormi tyrozínkináz pomocou akumuláčnych metód s cytostatickými substrátmi

ABC efluxné transportéry sú transmembránové proteíny, ktoré využívajú energiu vo forme ATP na prenos endogénnych aj exogénnych látok von z bunky. Ich overexpresia je spájaná s mnohonásobnou liekovou rezistenciou (MDR), ktorá výraznou mierou prispieva k zlyhávaniu chemoterapie. Tyrozínkinázové inhibítory (TKI) predstavujú novú možnosť liečby rakoviny. Ide o molekuly cieleňé na inhibíciu funkcie tyrozínkináz, ktoré sa podieľajú na esenciálnych bunkových procesoch. Pri narušení regulácie týchto enzýmov dochádza k vzniku nádorov. Táto práca sa zaoberala interakčným potenciálom vybraných TKI (alectinib, brivanib, osimertinib, selumetinib) v parentnej bunkovej línii MDCKII a líniiach transdukovaných ľudskými efluxnými transportérmi ABCB1, ABCC1 a ABCG2. Prostredníctvom akumuláčnych štúdií sme stanovili mieru akumulácie modelových substrátov (daunorubicín, mitoxantrón) a vyhodnotili inhibičný účinok jednotlivých TKI. Výsledkom bola inhibičná aktivita brivanibu a osimertinibu na všetkých troch spomínaných ABC transportéroch, zatiaľ čo u alectinibu došlo iba k inhibícii ABCG2 a ABCB1. Jedine u selumetinibu nebola zaznamenaná žiadna výrazná inhibícia. Na záver je možné konštatovať, že sa podarilo charakterizovať potenciál testovaných TKI stať sa páchatel'mi farmakokinetických liekových interakcií a/alebo modulátormi MDR, ktorá je sprostredkovaná študovanými ABC efluxnými transportérmi.