

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Jakub Poráč

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

Název diplomové práce: Hodnocení vlivu inhibitorů CDK a FLT3 na aktivitu ABC efluxních transportérů *in vitro*, vztah k mnohočetné lékové rezistenci

P-gp a BCRP jsou transmembránové proteiny, které tvoří součást velké rodiny ABC transportérů. Jedná se o ATP-řízené transportéry, jejichž hlavním úkolem je eliminace exogenních i endogenních látek a jejich metabolitů z buněk, a to jak zdravých, tak nádorových tkání. Mnohdy je tato aktivita spojována s vypuzováním podaných terapeutik a mnohočetnou lékovou rezistencí (MDR) v nádorových buňkách. Slibnou terapii nádorových onemocnění představuje novější skupina léčiv cílících na tyrozínkinázy (TK) a cyklin-dependentní kinázy (CDK), což jsou buněčné enzymy zodpovídající za procesy proliferace, apoptózy a diferenciace. Inhibitory cyklin dependentních kináz (CDKI) jsou používány v terapii nádorů prsu, zároveň ale tvoří novou skupinu léčiv s potenciálem využití u hematologických malignit. V terapii AML představují nový úspěšný přístup zejména TK inhibitory (TKI), které cílí na mutovaný FLT3 receptor, konkrétně nedávno schválená léčiva midostaurin a gilteritinib. Tyto látky a nové investigativní léčivo FLX925, které se chová jako TKI a zároveň CDKI, byly předmětem této práce. Naším cílem bylo studium těchto léčiv ve smyslu inhibice ABC efluxních transportérů ABCB1 a ABCG2. Prvním krokem bylo provedení akumulčních studií se zvolenými substráty (daunorubicinem a mitoxantronem) na rezistentních buněčných liniích HL-60 ABCB1 a HL-60 ABCG2, a zároveň na kontrolní nerezistentní parentní buněčné linii HL-60. Prokazatelný inhibiční efekt vůči oběma transportérům byl nalezen u inhibitorů midostaurinu (MID) a gilteritinibu (GIL). FLX925 působil výraznější inhibici až při vysoké použité koncentraci (50 μ M). V následných apoptotických studiích prokázaly MID a GIL pozitivní potencovaný účinek oproti samotnému substrátu (mitoxantronu) a z práce vychází jako modulátory MDR nové generace, a tím kandidáti při pokračování do dalšího výzkumu.