

## **Abstrakt**

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmakologie a toxikologie**

**Studentka:** Markéta Svobodová

**Školitel:** doc. RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

**Název diplomové práce:** Studium interakcí vybraných cílených léčiv s ABC lékovými transportéry

Nádorová onemocnění patří mezi jednu z nejčastějších příčin úmrtí a jejich výskyt se neustále zvyšuje. Léčba zahrnuje především kombinaci medikamentózní terapie s chirurgickou léčbou a radioterapií. Jedním z novějších přístupů s obrovským potenciálem je použití tzv. cílené protinádorové léčby, která specificky interaguje s nádorovými buňkami, čímž omezuje negativní dopady klasické chemoterapie. I přes nepřetržitý intenzivní výzkum nových přístupů v terapii se stále potýkáme s nedostatečnou odpovědí na léčbu. Hlavní příčinou selhání terapie je zejména vznik mnohočetné lékové rezistence (MDR) a tvorba metastáz. MDR fenomén souvisí nejčastěji s nadměrnou expresí ATP binding cassette (ABC) transportérů, které jsou zodpovědné nejen za nadměrný eflux protinádorových léčiv z buněk, ale také zásadním způsobem ovlivňují jejich farmakokinetiku. Inhibicí těchto transportérů dochází ke zvýšení intracelulární koncentrace cytostatika a možnosti modulovat MDR. Právě proto bylo jedním z cílů této práce prozkoumat inhibiční aktivitu třech nízkomolekulárních cílených léčiv (capmatinib, pralsetinib, tazemetostat) vůči ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) a ABCC1 (MRP1) transportérům v MDCKII buněčných liniích. Výsledky byly získány pomocí akumulčních studií s modelovými fluorescenčními substráty, hoechstem 33342 a calceinem AM. Inhibiční efekt prokázala všechna cílená protinádorová léčiva vůči všem námi studovaným ABC transportérům s výjimkou tazemetostatu, který neinhiboval ABCG2. Na základě těchto výsledků jsme pokračovali s kombinačními studii, které měly za cíl prozkoumat kombinační efekt těchto třech cílených léčiv s doxorubicinem, který je potvrzenou obětí MDR a zároveň substrát ABCB1 a ABCC1 transportérů. U všech kombinací se podařilo prokázat schopnost vybraných cílených léčiv modulovat rezistenci vůči doxorubicinu. Na závěr můžeme konstatovat, že naše výsledky přináší důležité poznatky a mohou sloužit jako kvalitní výchozí informace pro následující *in vivo* studie.