

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Kandidát: Monika Šteigerová

Školitel: doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D., RNDr. Veronika Skarková, Ph.D.

Název diplomové práce: Účinek flubendazolu na glioblastoma multiforme *in vitro* a *in vivo*.

Glioblastoma multiforme (GBM) představuje nejčastější maligní gliom centrální nervové soustavy. Průměrná doba přežití se i přes systematickou komplexní terapii pohybuje okolo 14 měsíců. Anthelmintikum flubendazol (FLU), potencionální protinádorové léčivo, je nyní pro své antiproliferační účinky zkoumáno na několika typech nádorových buněk (1). Cílem našeho projektu bylo vyhodnotit vliv FLU na buněčné linie GBM U118MG (stabilizovaná buněčná linie) a GBM69 (primolinie) *in vitro*, na růst nádorů *in vivo*, a jeho efekt na úrovni mRNA a proteinů vybraných markerů epitelu-mesenchymální tranzice (EMT) a markerů rezistence. Jako pozitivní kontrola bylo použito cytostatikum první volby, temozolomid (TMZ). Obě testované buněčné linie byly v porovnání s TMZ citlivější na FLU. FLU u těchto linií také oproti TMZ způsobil výraznější morfologické změny. FLU signifikantně ovlivňoval hladiny mRNA a proteinů E-kadherinu, N-kadherinu, vimentinu a stejně tak i MGMT a MRP-1. Subkutánní ektopická implantace buněk U118MG do imunodeficitního athymického myšního modelu Nude-Foxn1^{nu} potvrdila námi zjištěná *in vitro* data. FLU (10 mg/kg) signifikantně potlačil růst nádoru v myším modelu, což se zároveň projevilo i na proliferačním markeru ki67. Hodnoty mesenchymálního markeru N-kadherinu byly v odebraných nádorech taktéž signifikantně sníženy. Závěrem tedy lze konstatovat, že FLU signifikantně ovlivňuje viabilitu GBM buněk *in vitro* a taktéž má vliv na růst nádorů *in vivo* v myších modelech. Efekt FLU byl ve většině případů výraznější než vliv TMZ.

Klíčová slova: *Glioblastoma multiforme*, flubendazol, *in vitro* a *in vivo* efekt, markery epitelu-mesenchymální tranzice, markery rezistence.