

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických vied

Kandidát: Nikola Lebeková

Školiteľ: prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Vplyv tyrozínkinázového inhibítora tirabrutinibu na antracyklínovú rezistenciu v nádorovej bunkovej línii

Nádorové ochorenia predstavujú širokú skupinu heterogénnych ochorení, ktoré sú spôsobené zmenami na genetickej a epigenetickej úrovni. Tieto zmeny nepriaznivo ovplyvňujú bunky rôznych ľudských tkanív, a tým prispievajú k rozvoju malignít. Chemoterapia je považovaná za jeden zo základných pilierov terapie nádorových ochorení. Antracyklínové chemoterapeutiká patria medzi extenzívne používané liečivá v tejto terapii. Avšak, výrazné obmedzenie v ich používaní predstavujú nežiaduce účinky vyplývajúce z mechanizmu ich účinku. Svoju rolu v rozvoji kardiotoxicity, ako jedného z nežiaducich účinkov terapie, majú aj enzýmy redukujúce karbonyl, ktoré procesom metabolickej redukcie antracyklínov produkujú toxické redukované metabolity. Zároveň tieto metabolity vykazujú mnohonásobne nižšiu protinádorovú aktivitu, čím sa podieľajú na vzniku a vývoji rezistencie, ktorá v klinickej praxi predstavuje ďalšiu významnú prekážku.

Predmetom tejto diplomovej práce bolo štúdium inhibičného účinku vybraného tyrozínkinázového inhibítora tirabrutinibu na úrovni bunkovej línie HCT116, ktorá bola prechodne transfekovaná plazmidom kódujúcim izoformu AKR1C3. Výsledky preukázali, že tirabrutinib v koncentrácii 10 μM inhiboval aktivitu AKR1C3 z 41,17 % a pri 50 μM z 76,56 % (IC_{50} 12,01 μM). Ďalším predmetom bolo skúmanie kombinácie daunorubicínu s tirabrutinibom na rakovinovej bunkovej línii HCT116 s nadmernou expresiou AKR1C3. Z výsledkov vyplýva, že kombinácia daunorubicínu s tirabrutinibom znižuje životnosť buniek HCT116 viac ako daunorubicín samostatne. Táto skutočnosť naznačuje, že inhibičná schopnosť tirabrutinibu môže byť využitá pre obnovenie citlivosti rezistentných nádorových buniek voči daunorubicínu, a tým zvýšiť jeho terapeutickú účinnosť a súčasne znížiť produkciu toxických redukovaných metabolitov.