

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Školící pracoviště Katedra farmakologie a toxikologie

Doktorský studijní program Farmakologie a toxikologie

Kandidátka / kandidát M.Sc. Youssif Budagaga

Školitelka / školitel Assoc. Prof. RNDr. Jakub Hofman, Ph.D.

Konzultantka / konzultant

Název disertační práce Studium interakcí nových protinádorových léčiv a jejich využití pro modulaci multirezistence u solidních nádorů

V posledních letech vedly nové cílené terapie k zásadním průlomům v léčbě nádorových onemocnění. Navzdory tomuto vývoji zůstávají nádory druhou nejčastější příčinou úmrtí na celém světě, přičemž část této vysoké úmrtnosti je způsobena multirezistencí (MDR). Tento jev byl pozorován u různých typů nádorů, včetně nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Důležitou roli při vzniku MDR u pacientů s NSCLC hrají farmakokinetické mechanismy, jako jsou ABC (ATP-binding cassette) efluxní transportéry a cytochromy P450 (CYP).

Cílem této studie bylo prozkoumat interakce nových cílených léčiv proti NSCLC s ABC transportéry a CYP enzymy a definovat jejich roli v MDR. Popsali jsme několik nových cílených léčiv jako účinné MDR modulátory MDR s dvojitou aktivitou, které působí vlastním antiproliferačním účinkem a zároveň díky interakci s MDR mechanismy zvyšují akumulaci konvenčních cytotoxických léčiv *in vitro*. V našem nejnovějším manuskriptu jsme dále představili trojrozměrné (3D) primární NSCLC organoidy a *in vivo* modely myších NSCLC xenograftů (PDX) odvozených od patientských biopsií, abychom ověřili potenciál vybraných léčiv působit jako duální MDR modulátory. Synergické výsledky prokázané v našem výzkumu na modelech *in vitro*, *ex vivo* a *in vivo* potvrzují potenciál využití nových cílených terapeutik k potlačení farmakokinetické rezistence zprostředkované ABC efluxními transportéry a metabolickým enzymem CYP3A4.

Závěrem lze říci, že tento výzkum potvrzuje nutnost inovativních a integračních výzkumných přístupů k rozvoji péče o pacienty v onkologii. Ústředním bodem naší práce je identifikace vhodných modulátorů MDR a jejich personalizované užití ve vztahu k expresnímu profilu ABC transportérů v nádorové tkáni pacienta. Tento přístup má zásadní význam pro přizpůsobení léčby individuálním potřebám pacienta, čímž se zvýší účinnost chemoterapeutických režimů.