

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Noushin Amirbeigytafti

Školitel: Doc. Martina Čečková, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Simona Dudičová

Název práce: Efekt prozánětlivých mediátorů na genovou expresi OCTN transportérů u AML buněčných linií MV4-11 a THP-1

Akutní myeloidní leukémie (AML) je závažné hematologické onemocnění, při kterém hraje zánět klíčovou roli v patogenezi, ovlivňuje mikroprostředí kostní dřeně a významně přispívá k progresi onemocnění a odpovědi na léčbu. Narůstající důkazy ukazují, že zánětlivé procesy podporují přežití a proliferaci leukemických buněk a mohou ovlivňovat jejich citlivost na terapii. Přes dostupné možnosti léčby, jako je chemoterapie, cílená terapie a alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT), zůstává pětileté celkové přežití pacientů s AML přibližně 30 %, přičemž riziko relapsu po HSCT je vysoké. Mezi genetickými faktory hrají významnou roli mutace v genu FLT3, které jsou spojeny s horší prognózou a častějšími relapsy. Kromě genetických změn však narůstá zájem o zkoumání dalších mechanismů, jako je ovlivňování exprese membránových transportérů zánětlivými mediátory, což může měnit transport léčiv a ovlivňovat účinnost terapie.

Tato práce se zaměřila na studium vlivu vybraných prozánětlivých mediátorů – TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$  – na genovou expresi transportérů OCTN1 (SLC22A4) a OCTN2 (SLC22A5) v buněčných liniích AML. TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$  byly vybrány vzhledem k jejich významné roli v regulaci buněčných procesů v AML, zatímco LPS a HMGB1 byly zařazeny jako doplňkové stimuly k rozšíření pohledu na zánětlivě zprostředkovanou regulaci exprese transportérů.

Pro posouzení vlivu genetického pozadí byly použity dvě buněčné linie AML: MV4-11 (s mutací FLT3-ITD) a THP-1 (FLT3-wild type). Výsledky ukázaly, že v buňkách MV4-11 TNF- $\alpha$  a IFN- $\gamma$  významně zvyšovaly expresi OCTN1, zatímco vliv na OCTN2 byl variabilní. V buňkách THP-1 byly změny méně výrazné, což naznačuje, že přítomnost mutace FLT3 může ovlivňovat citlivost leukemických buněk na zánětlivé stimuly. LPS a HMGB1 vyvolaly mírné nebo časově specifické změny v expresi transportérů.

Tato zjištění podporují hypotézu, že zánětlivé mikroprostředí může modulovat expresi membránových transportérů v buňkách AML v závislosti na genetickém pozadí, což může ovlivnit účinnost léčby a přispět k rozvoji lékové rezistence. Výsledky rovněž zdůrazňují potřebu dalších studií zaměřených na objasnění mechanismů regulace OCTN1 a OCTN2 v kontextu zánětlivých podnětů v leukemickém prostředí.

**Klíčová slova:** AML, zánět, prozánětlivé mediátory, OCTN transportéry, mutace FLT3