

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Jana Kaňoková

Konzultant: Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.

Název rigorózní práce: Studium ledvinných transportních mechanismů radioaktivně značených protilátek

Jednou z důležitých strategií při léčbě onkologických onemocnění je využití monoklonálních protilátek. Velkou výhodou této léčby je přesné zaměření na cílovou strukturu s minimálním poškozením necílových tkání. Významnou skupinu tvoří protilátky proti receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), který je exprimovaný ve zvýšené míře řadou typů nádorů. V dnešní době onkologie využívá jak nekonjugované protilátky, tak protilátky konjugované s dalšími efektorovými složkami, jako jsou např. cytostatika, radionuklidy, toxiny. V případě protilátek spojených s radionuklidy se jako jeden z významných limitů jeví jejich potenciální kumulace v ledvinách s následným radiotoxickým poškozením ledvinné tkáně. Cílem této experimentální práce bylo studovat akumulaci tří ^{131}I -značených anti-EGFR protilátek - panitumumabu, cetuximabu a nimotuzumabu s použitím ledvinného modelu in vitro a porovnat ji s ledvinným uptake přirozeného peptidového ligandu EGFR, který byl značen stejným způsobem (^{131}I -EGF). Jako experimentální in vitro model byly použity izolované ledvinné buňky potkana získané kolagenázovou perfúzní metodou. Pro posouzení povahy transportu byla prováděna inkubace za standardní a snížené teploty (37 °C vs. 4 °C). Výsledky akumulačních studií ukázaly, že u všech tří studovaných protilátek značených ^{131}I je uptake v ledvinných buňkách potkana srovnatelný. Ve srovnání s peptidem ^{131}I -EGF byla míra akumulace značených protilátek mnohonásobně nižší. Nízká inkubační teplota nevedla k významnému poklesu akumulace, což svědčí o nevýznamném příspěvku aktivních transportních mechanismů k ledvinnému uptake. Tento výsledek potvrzuje i chybění významné závislosti uptake v ledvinných buňkách na době inkubace. Získané výsledky naznačují relativně nízký potenciál studovaných jódem-131 značených monoklonálních protilátek pro ledvinnou kumulaci a pasivní povahu jejich ledvinného uptake.