

## **Abstrakt**

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmakologie a toxikologie

**Kandidátka:** Mgr. Daniela Číhalová

**Školitel:** Prof. PharmDr. František Štaud, PhD.

**Konzultant:** PharmDr. Martina Čečková, PhD.

### **Název dizertační práce:**

**Interakce inhibitorů cyklin-dependentních kináz s ABC efluxními transportéry *in vitro*: vliv na mnohočetnou lékovou rezistenci v protinádorové terapii**

Cyklin-dependentní kinázy hrají důležitou roli v regulaci buněčného cyklu, jejich zvýšená aktivita však může vést k vývoji nádorových onemocnění. Z tohoto důvodu se tyto enzymy stávají novým racionálním cílem protinádorové terapie, přičemž celá řada látek ze skupiny inhibitorů cyklin-dependentních kináz (CDKI) je momentálně v různých fázích klinického hodnocení.

ABC efluxní transportéry jsou exprimovány ve fyziologických tkáních, kde ovlivňují absorpci, distribuci a exkreci svých substrátů včetně léčiv a významně tak určují jejich farmakokinetické vlastnosti. Na druhou stranu, zvýšená exprese ABC transportérů v nádorových buňkách může přispívat ke vzniku mnohočetné lékové rezistence vůči odlišným protinádorovým léčivům. Tři zástupci této rodiny přitom hrají největší roli, a to ABCB1 (P-glykoprotein), ABCG2 (breast cancer resistance protein) a ABCC1 (multidrug resistance-associated protein 1). Inhibitory a substráty ABC transportérů se mohou při současném podání během léčby různých onemocnění podílet na vzniku farmakokinetických lékových interakcí, které mohou významně pozměnit dispozici léčiv v organismu a ovlivnit tak výsledný účinek léčby či její nežádoucí účinky.

Cílem mé práce bylo objasnit interakce studovaných CDKI s ABC transportéry pomocí *in vitro* metod a zjistit, jestli tyto interakce mohou ovlivnit efektivitu podání konvenčních protinádorových léčiv v lidských nádorových buňkách.

Pomocí akumulčních metod v MDCKII buněčných liniích exprimujících ABC lékové transportéry jsme zjistili, že námi hodnocené CDKI (purvalanol A, olomoucín II, roskovitin, flavopiridol, SNS-032, dinaciclíb a palbociclíb) jsou inhibitory alespoň jednoho testovaného ABC transportéru, zatímco látka AT-7519 nevykazovala žádný inhibiční efekt. V léčbě nádorových onemocnění jsou léčiva často podávána v kombinaci, aby bylo dosaženo zvýšeného terapeutického účinku a sníženého rizika vzniku mnohočetné lékové rezistence. Pomocí metody kombinačního indexu dle Chou-Talalay jsme v lidských nádorových buněčných liniích prokázali, že souběžné podání CDKI, který má schopnost inhibovat ABC transportér, a cytotoxického substrátu tohoto transportéru povede ke zvýšené nitrobuněčné akumulaci substrátu, potenciaci jeho účinku a synergickému protinádorovému působení. Buněčný model odpovídajících MDCKII buněčných linií jsme použili i pro studium substrátové afinity vybraných CDKI a pomocí transportní metody přes buněčnou monovrstvu jsme identifikovali olomoucín II a dinaciclíb jako substráty ABCB1 a ABCG2.

Pomocí *in vitro* metod jsme tak prokázali, že CDKI interagují s ABC transportéry jako inhibitory nebo substráty. V těchto případech se dá předpokládat, že při podání v kombinaci s dalšími léčivy může dojít ke vzniku lékových interakcí. Přitom inhibiční aktivita CDKI vůči ABC transportérům může být využita při překonávání mnohočetné lékové rezistence nádorových buněk.