

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Anna Giannitsi

Školitel: RNDr. Jakub Hofman, Ph.D

Název diplomové práce: **Role biotransformačních enzymů v rezistenci nádorových buněk vůči standardním cytostatikům**

Léková rezistence patří v současnosti k jednomu z hlavních problémů chemoterapie. Nádorové buňky jsou schopny pomocí různých mechanismů odolávat účinkům cytostatik, což vede k selhání protinádorové terapie. Snaha popsat nové mechanismy rezistence a vyvinout nové terapeutické postupy omezující tuto terapeutickou překážku je logicky předmětem mnoha studií. Aktivita biotransformačních enzymů a následné snížení intracelulární koncentrace cytostatika patří mezi jeden z možných mechanismů farmakokinetické rezistence. Na ochraně nádorových buněk se podílí jak enzymy I., tak II. fáze biotransformace. Cytochromy P450 jako hlavní enzymy I. fáze hrají roli v metabolismu řady cytostatik a výsledkem jejich aktivity je vznik cytotoxicky aktivních či neaktivních metabolitů. Zvýšená exprese v nádorech a zapojení jednotlivých isoformů do celkového metabolismu cytostatika, jež je danou formou deaktivováno, se zdá být jedním z důvodů přispívajících k selhávání standardní protinádorové léčby. Zhodnocení reálného dosahu tohoto jevu je bohužel velmi nesnadné kvůli několika skutečnostem, mezi něž lze zařadit zejména komplikovanost metabolických přeměn, interindividuální rozdíly v nádorově specifické expresi enzymů a také to, že rezistence je komplexní jev zahrnující celou řadu dalších mechanismů, které se na ní podílí a ve výsledku vyúsťují v selhání terapie. Podrobnější popis souvislostí mezi intratumorální expresí biotransformačních enzymů, metabolismem cytostatika a jeho případným ovlivněním by mohl pomoci optimalizovat farmakoterapii u pacientů s nádorovým onemocněním.