

Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Student: Adéla Králová

Školitel: doc. PharmDr. Martina Čečková, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Simona Suchá

Název diplomové práce: Hodnocení vlivu nových FLT3 inhibitorů na akumulaci daunorubicinu u ABCB1-exprimujících leukemických buněk

Inhibitory fms-podobné tyrosinkinázy 3 (FLT3) představují novou generaci léčiv v terapii akutní myeloidní leukémie (AML). Standardní léčba AML je zahájena indukční terapií zahrnující kombinaci cytarabinu s antracykliny. Její nevýhodou je vznikající rezistence často způsobená vlivem ABCB1 efluxního transportéru. Jako prospěšný přístup k terapii se proto jeví současná inhibice FLT3 a ABCB1, která byla prokázána u FLT3 inhibitorů midostaurinu a gilteritinibu používaných v klinické praxi. Jejich účinnost však klesá, proto je snaha vyvinout nové molekuly inhibující FLT3. Cílem naší práce bylo zjistit, zda dva nadějně nové FLT3 inhibitory (7225, 7596) budou inhibovat i ABCB1. Kromě promyelocytární buněčné linie se zvýšenou expresí *ABCB1* (HL60-ABCB1) a parentních HL60-par jsme pro hodnocení použili i AML buněčné linie (MOLM-13, THP-1, Kasumi-1). Akumulační studie na HL60-ABCB1 prokázaly silnou schopnost látek 7225 i 7596 inhibovat ABCB1-mediovaný eflux. Součástí této práce je i charakterizace leukemických linií ve smyslu genové exprese *ABCB1* a proteinové exprese u vybraných modelů. Exprese ABCB1 byla u HL60-ABCB1 potvrzena jak na úrovni mRNA, tak pomocí Western blottingu. Linie Kasumi-1 exprimovala *ABCB1* méně a funkční inhibice ABCB1 nebyla prokázána. Exprese *ABCB1* v liniích MOLM-13 a THP-1 byla zanedbatelná a tyto buňky tak nepředstavovaly vhodný model pro studium funkce ABCB1 a jejího ovlivnění. Závěrem tato práce odhalila dva nové inhibitory FLT3 se silným ABCB1 inhibičním potenciálem, čímž by mohly představovat léčiva s výhodným kombinačním účinkem v terapii rezistentní AML.