

## ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Aigul Sagandykova

Školitel: PharmDr. Martina Čečková Ph.D.

Konzultant: Dr. Mikko Gynther Ph.D.

Název diplomové práce: Efekt interference v lipidové signální cestě na cytotoxicitu sorafenibu a funkci efluxních transportérů u buněk myšího hepatocelulárního karcinomu.

Nádorová onemocnění představují i v současné době jednu z celosvětově nejvýznamnějších terapeutických výzev. Chemoterapie dosud zůstává základním přístupem v léčbě maligních onemocnění. Její léčebné výsledky nicméně komplikuje mnohočetná léková rezistence (MDR), fenomén popsáný jako ztráta citlivosti nádorových buněk vůči širokému spektru chemoterapeutických léčiv. Dobře známou příčinou MDR je zvýšení exprese a/nebo zvýšení aktivity efluxních lékových transportérů ATP-dependentní transportérové rodiny (tzv. ABC transportérů), jež byly nalezeny v mnoha typech nádorů. V posledním desetiletí stále větší množství vědecké literatury věnuje pozornost novému znaku nádorových buněk – zánětu. Zánětlivé mikroprostředí potencuje tumorigenezi a up regulaci transportérů. Navíc řada pozorování potvrzuje, že ABC transportéry zprostředkovávají přenos signálních lipidů. Tento nový pohled vede k možnosti volby protizánětlivé léčby jako nového přístupu v nádorové léčbě. Léčiva, která cílí zvýšené uvolňování kyseliny arachidonové a jejich prozánětlivých produktů leukotrienů a prostaglandinů, představují alternativní léčbu. Cílem této práce bylo zjistit, zda nový „teoretický“ přístup pomocí downregulace nadměrně exprimovaných ABC transportérů může být dosažen použitím dvou experimentálních látek, LBG-10119, kompetitivního inhibitoru receptoru *N*-methyl-*D*-aspartátové kyseliny (NMDA) a JJKK-048, inhibitoru monoacylglycerol lipázy (MAGL), které interferují s lipidovou signální cestou. Předpokládali jsme, že omezením zánětu by tyto látky mohly zvýšit nitrobuňčnou akumulaci testovaných látek, jež jsou substráty efluxních transportérů a zvýšit též antiproliferativní působení sorafenibu. Tato hypotéza byla v této práci testována s použitím dvou myších hepatocelulárních buněčných linií.